

**20090260532**

## **МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО**

Врз основа на член 49 став 4 од Законот за лековите и медицинските помагала („Службен весник на Република Македонија“ бр. 106/07), министерот за здравство донесе

### **УПАТСТВО ЗА НАЧЕЛАТА НА ДОБРАТА ПРОИЗВОДНА ПРАКСА**

#### **Член 1**

Со ова упатство се пропишуваат начелата на добрата производна пракса.

#### **Член 2**

Начелата на добрата производна пракса опфаќаат:

1. Основни барања за производство на лекови:
  - Управување со квалитет,
  - Персонал,
  - Простории и опрема,
  - Документација,
  - Производство,
  - Контрола на квалитет,
  - Договорно производство и контрола на квалитет,
  - Рекламации и повлекување на производ од промет,
  - Самоинспекција.
2. Производство на стерилни лекови;
3. Производство на биолошки лекови кои се користат во хуманата медицина;
4. Производство на радиофармацевтски лекови;
5. Производство на медицински гасови;
6. Производство на хербални лекови;
7. Узорцирање на почетни супстанции и материјали за пакување;
8. Производство на течни фармацевтски форми, креми и масти;
9. Производство на препарати за инхалација во форма на аеросол под притисок со дозиметар;
10. Компјутеризирани системи;
11. Употреба на јонизирачко зрачење во производство на лекови;
12. Производство на лекови наменети за клиничко испитување;
13. Производство на лекови добиени од крв или крвна плазма;
14. Квалификација и валидација;
15. Издавање на сертификати или одобренија за ставање на серија на лек во промет од страна на квалификувано лице и постапка за ставање на серија на лек во промет;
16. Параметарско ставање на серија на лек во промет;
17. Референтни и контролни примероци.

#### **Член 3**

Начелата на добрата производна пракса се дадени во Прилог број 1 кој е составен дел на ова упатство.

#### Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 15-1463/1  
18 февруари 2009 година  
Скопје

Министер,  
д-р **Бујар Османи**, с.р.

#### Прилог број 1

### НАЧЕЛА НА ДОБРАТА ПРОИЗВОДНА ПРАКСА

#### Вовед

Фармацевтската индустрија во Европската Унија (ЕУ) одржува висок стандард на обезбедување на квалитетот во развојот, производството и контролата на лековите. Со постапката на издавање на одобрение за ставање на лек во промет обезбедена е усогласеност на лековите со важечките барања во поглед на безбедноста, квалитетот и ефикасноста, што ја проценуваат надлежните институции. Со постапката на издавање на дозвола за производство се обезбедува сите лекови, кои имаат одобрение за ставање во промет на европскиот пазар, да бидат произведени од страна на производители кои имаат дозвола за производство и кои се редовно инспектирани од страна на надлежните институции. Дозволата за производство е неопходна на сите производители на лекови на територијата на Европската Заедница, без разлика дали лекот е во промет во заедницата или надвор од неа.

Двете директиви кои ги пропишуваат начелата на Добрата производна пракса (GMP) за лекови, усвоени се од страна на Комисијата на Европската Унија. Директивата 2003/94/ЕС се однесува на лекови кои се користат во хуманата медицина, додека Директивата 91/412/ЕЕС се однесува на лекови кои се користат во ветеринарната медицина. Во согласност со овие директиви објавени се начела на Добра производна пракса, кои се користат при проценка на документацијата за издавање на дозвола за производство на лекови и како основа за инспекција на производители на лекови.

Начелата на Добрата производна пракса се однесуваат на сите производни постапки за кои е потребна дозвола согласно членот 40 на Директивата 2001/83/ЕС и членот 44 на Директивата 2001/82/ЕС изменети и дополнети со Директивата 2004/27/ЕС, односно 2004/28/ЕС. Начелата на Добрата производна пракса се однесуваат и на сите фармацевтски производни постапки, како што се производство на лекови во болници и производство на лекови наменети за клинички испитувања.

Начелата на Добрата производна пракса се состојат од два дела: Основни барања и посебни анекси. Дел I ги дава основните барања за производство на лекови. Поглавјата од основните барања на Делот I се базираат на начелата на Добрата производна пракса во производството на лекови кои се дефинирани во Директивата 2003/94/ЕС. Поглавјето 1 „Управување со квалитет“ го дава основниот концепт на обезбедување на квалитет што се применува во производството на лекови. Во секое наредно поглавје дадени се начелата кои даваат краток преглед на целите на обезбедување на квалитет што се однесуваат на тоа поглавје и текст со што на производителот му се обезбедуваат доволно детали за да се запознаат со важните начела за нивно остварување.

На основните барања на Добрата производна пракса, претставени во Дел I, додадени се посебни анекси во кои се дадени детални барања во врска со специфични подрачја на

примена. За некои производни процеси, се применуваат различни анекси истовремено (на пр. анекс за стерилни производи и анекс за радиофармацевтски производи, односно биолошки производи).

Речник на некои термини што се користат во начелата на Добрата производна пракса се наоѓа после анексите, а некои од анексите содржат и свој речник.

Начелата на Добрата производна пракса не ги опфаќаат аспектите на безбедност на персоналот вработен во производството, што е од особено значење во производството на некои лекови како што се високо реактивни, биолошки и радиоактивни лекови. Овие прашања посебно се разгледуваат во други прописи на Европската заедница или во националните прописи.

Начелата на Добрата производна пракса подразбираат дека, од страна на производителот, барањата од одобрието за ставање на лек во промет, кои се однесуваат на безбедност, квалитет и ефикасност, системски се инкорпорирани во сите производни, контролни и постапки на ставање на серија на лек во промет.

Производството на лекови во тек на долг временски период се врши во согласност со начелата на Добрата производна пракса, така што тоа не е регулирано со CEN/ISO стандардите. Хармонизираните стандарди, усвоени од страна на Европската организација за стандардизација CEN/ISO, индустријата може да ги користи по лично убедување, како инструмент за воведување на систем на квалитет во фармацевтскиот сектор. CEN/ISO стандардите се земени во предвид при подготовката на овие начела, но не и терминологијата која во нив се користи.

Со начелата на Добрата производна пракса е земено во предвид дека постојат прифатливи методи, покрај оние кои се во нив опишани, со кои можат да се достигнат принципите на обезбедување на квалитет. Со начелата не се сака да се спречи развојот на нови пристапи или нови технологии кои се валидирани и кои обезбедуваат задоволително ниво на обезбедување на квалитет, а најмалку еднаков на оној што се бара со начелата. Начелата на Добрата производна пракса редовно се ажурираат.

## **ДЕЛ I - ОСНОВНИ БАРАЊА ЗА ПРОИЗВОДСТВО НА ЛЕКОВИ**

### **1. УПРАВУВАЊЕ СО КВАЛИТЕТ**

#### **Начела**

Правното лице кое има дозвола за производство (во натамошниот текст: производител) е обврзано е да произведува лекови кои во поглед на квалитетот ќе одговараат на предвидената намена. Исто така, е обврзан да обезбеди лекови кои ќе одговараат на барањата од одобрието за ставање на лекот во промет, како и лекови кои во поглед на безбедноста, квалитетот и ефикасноста не претставуваат опасност по здравјето на пациентите. За исполнување на сите барања на квалитет одговорно е раководството на производителот, а во нивната реализација активно учествува персоналот од сите организациони единици, со различно ниво на одговорности, како и сите добавувачи и дистрибутери кои соработуваат со производителот. За да се исполнат барањата за квалитет, треба да постои сеопфатен проектиран и коректно спроведен систем на обезбедување на квалитет што ја опфаќа Добрата производна пракса (GMP), а со тоа и контролата на квалитетот.

Системот за обезбедување на квалитет треба да биде детално документиран и редовно да се следи неговата ефикасност. Во сите сегменти на системот за обезбедување на квалитетот треба да бидат вработени лица кои имаат соодветно стручно образование и треба да биде обезбеден соодветен простор и опрема.

1.1. Основните концепти на системот за обезбедување на квалитет, добрата производна пракса и контролата на квалитетот меѓусебно се поврзани.

### **Обезбедување на квалитет**

1.2. Обезбедување на квалитетот ги опфаќа сите значајни елементи што можат поединечно или збирно да влијаат на квалитетот на лекот. Тоа е збир на организирани активности, чија цел е обезбедување на квалитет на лекот што ќе одговара на неговата намена.

Системот за обезбедување на квалитет во производството на лекови треба да го обезбеди следното:

– развојот и формулацијата на фармацевтскиот облик на лекот да бидат во согласност со барањата на Добрата производна пракса (GMP) и Добрата лабораториска пракса (GLP);

– постапките на производство и контрола на лекот да бидат јасно дефинирани со соодветна примена на начелата на GMP;

– одговорностите на раководните лица да бидат јасно утврдени;

– превземање мерки за подготовка на производство, набавка и употреба на точни суровини и материјали за пакување (амбалажа);

–спроведување на сите неопходни контроли на меѓупроизводи, процесни контроли и валидации;

–готовите производи да бидат произведени и контролирани според дефинирани постапки;

–лековите не се дистрибуираат или ставаат во промет се додека квалификуваното лице не потврди дека секоја серија на лек е произведена и контролирана во согласност со барањата од одобрението за ставање во промет и сите други барања што се однесуваат на производството, контролата и ставањето на лекови во промет;

–обезбедување на соодветни услови за складирање, дистрибуција и ракување со лекови на начин кој нема да влијае на квалитетот на лековите во текот на предвидениот рок на траење;

–примена на дефинирани процедури за интерни проверки (самоинспекција), односно проверки на квалитетот врз основа на кои се проверува ефикасноста и применливоста на системот за обезбедување на квалитет.

### **Добра производна пракса за лекови (GMP)**

1.3. Добрата производна пракса за лекови е оној дел од обезбедувањето на квалитетот кој обезбедува лекот да се произведува и контролира во согласност со стандардите за квалитет што одговараат на нивната целна употреба, барањата од одобрението за ставање во промет и спецификацијата на производот.

Добрата производна пракса се однесува и на производството и на контролата на квалитетот. Основните барања на добрата производна пракса се следните:

1) сите производни постапки треба да бидат јасно дефинирани; овие постапки треба периодично да се проценуваат за да се обезбеди континуирано производство на лекови со бараниот квалитет што одговара на нивната спецификација;

2) критичните фази на производниот процес и суштинските промени на процесот треба да бидат валидирани;

3) да се обезбедени сите неопходни услови за примена на Добрата производна пракса, вклучувајќи и:

а) соодветно квалификуван и обучен персонал;

б) соодветен објект и простории;

- ц) соодветна опрема и одржување;
  - д) точни суровини и материјал за пакување (амбалажа);
  - е) одобрени стандардни оперативни постапки и упатства;
  - ф) соодветно чување и транспорт;
- 4) упатствата и стандардните оперативни постапки треба да бидат напишани со јасен и недвосмислен јазик, прилагодени на постоечките услови;
- 5) персоналот треба да биде обучен за правилно спроведување на оперативните постапки;
- 6) во текот на производството да се водат записи (рачно односно електронски), со што се докажува дека сите фази, дефинирани со процедури и упатства, се во потполност завршени и дека квалитетот и количината на производот се во согласност со очекуваното. Секое значајно отстапување треба да бидат евидентирани и испитано;
- 7) документацијата за производството, вклучувајќи ја и дистрибуцијата, треба да се води на начин кој ќе овозможи следење на одредена серија на лек;
- 8) ризикот од оштетување на квалитетот на лекот во текот на дистрибуцијата да биде сведен на минимум;
- 9) да е обезбеден систем за повлекување на било која серија на лек од промет;
- 10) да се врши испитување на сите рекламации на квалитетот на лековите од промет; истражување на причините за неисправност во квалитетот и превземање соодветни корективни мерки и мерки со кои ќе се спречи повторување на истите недостатоци.

### **Контрола на квалитет**

1.4. Контролата на квалитетот е оној дел од Добрата производна пракса кој се однесува на узорцирање, спецификации и испитувања, како и на организирање, документирање и пропишување на постапки, со што се обезбедува спроведување на сите неопходни и релевантни методи за испитување на квалитетот на почетните супстанции и готовите лекови пред нивната употреба, односно ставање во промет.

Основни барања на контролата на квалитетот се:

- 1) постоење на соодветен простор и опрема, стручно оспособен персонал и одобрени постапки за узорцирање, испитување и анализа на суровини, материјал за пакување (амбалажа), меѓупроизводи, полупроизводи (bulk) и готови производи, како и следење на амбиенталните услови според барањата на Добрата производна пракса.
- 2) узорцирањето на суровините, материјалот за пакување (амбалажа), меѓупроизводите, полупроизводите и готовите производи, го врши обучен персоналот, по методи одобрени од контрола на квалитетот;
- 3) методите на испитување треба да бидат валидирани;
- 4) водење на записи (рачно или електронски) со што се докажува дека узорцирањето, контролата и испитувањето се навистина извршени. Било какво отстапување треба да биде во потполност забележано и испитано;
- 5) квалитативниот и квантитативниот состав на активните супстанции во готовиот производ, како и нивната чистота, треба да бидат во согласност со нивните спецификации и одобрението за ставање на лекот во промет, а производите да бидат во соодветно пакување и правилно означени.
- 6) извештаите со резултатите од испитувањата на суровини, меѓупроизводи, полупроизводи и готови производи треба да одговараат на спецификациите. Проценката на квалитетот на производот опфаќа преглед и евалуација на производната документација и проценка на отстапувањата од предвидените процедури.
- 7) ниту една серија на производ не смее да се стави во промет пред да биде одобрена од квалификуваното лице одговорно за ставање на серија на лек во промет, односно се

додека не се потврди дека квалитетот на производот е во потполност усогласен со барањата од спецификациите и одобрението за ставање на лек во промет;

8) да се чуваат доволен број референтни примероци од почетните супстанции и готовиот производ за потребите од понатамошно испитување на квалитетот на производот. Производот се чува во конечно пакување освен ако се произведува во исклучително големи пакувања.

### **Преглед на квалитетот на производот**

1.5. Со цел потврдување на конзистентноста на производниот процес и усогласеноста на квалитетот на почетните супстанции и готовите производи со спецификациите, треба да се вршат редовни или периодични прегледи на квалитетот на сите производи што имаат одобрение за ставање во промет, вклучувајќи ги и оние што се наменети исклучиво за извоз. Вакви прегледи треба да се вршат и документираат на годишно ниво, земајќи ги во предвид и претходните прегледи, што подразбира следење на трендот и идентификување на квалитетот на производот и процесот. Тие треба да опфаќаат најмалку:

1) прегледи на почетните супстанции и материјали за пакување што се користат во производството, особено во случај на промена на производителот;

2) преглед на критичните процесни контроли и резултати од испитувањата на готовиот производ;

3) преглед на сите серии на производи што не одговараат на утврдените спецификации;

4) преглед на сите значајни отстапувања или неусогласености од соодветните испитувања и ефикасноста на спроведените корективни и превентивни мерки;

5) преглед на сите промени на процесот или на аналитичките методи;

6) преглед на варијациите на одобрението за ставање на лек во промет, поднесени, одобрени, односно одбиени, вклучувајќи ги и оние од регистрационите досиеа за трети земји;

7) преглед на резултатите од програмот за следење на стабилноста со приказ на било какви неповолни трендови;

8) преглед на сите вратени, рекламирани или повлечени производи од промет поради несоодветен квалитет, како и на навремено извршените испитувања;

9) преглед на оправданоста на претходно спроведените корективни мерки во врска со производниот процес или опрема;

10) за ново одобрение за ставање на лек во промет и варијација на одобрението за ставање на лек во промет, преглед на исполнувањето на обврските поврзани со квалитетот на лекот после ставањето во промет;

11) преглед на статусот на квалификација на опремата и помошните системи за производство на пр. HVAC, системи за вода, компримирани гасови и др.;

12) преглед на техничките договори со цел да се потврди нивната ажурираност.

Производителот и носителот на одобрението за ставање на лек во промет, доколку не се работи за исто правно лице, должни се да ги анализираат резултатите од овие прегледи и да извршат проценка за тоа дали треба да се превземаат корективни или превентивни мерки или да се изврши било каква ревалидација. Причините за таквите корективни мерки треба да бидат документирани. Одобрените корективни и превентивни мерки треба да бидат ефикасно спроведени во одреден временски рок. Треба да постојат процедури за континуирано управување и известување од корективните и превентивните мерки, а ефикасноста на тие процедури треба да се провери во текот на интерни проверки. Прегледите на квалитетот на производот треба да бидат групирани спрема видот на

производите или фармацевтските облици (на пр. цврсти, течни фармацевтски облици, стерилни производи и т.н.)

Во случај носителот на одобрението за ставање на лек во промет да не е и производител на тој лек, треба да постои технички договор со кој се утврдува одговорноста на секоја од договорните страни во подготовката на прегледот на квалитетот. Квалификуваното лице одговорно за ставање на серија на лек во промет, заедно со носителот на одобрението за ставање на лек во промет, гарантира дека прегледот на квалитетот на производот е навремено направен и е точен.

## **2. ПЕРСОНАЛ**

### **Начела**

Воспоставувањето и одржувањето на соодветен систем за обезбедување на квалитет во производството на лекови, зависи од персоналот. За вршење на сите задачи за кои е одговорен, производителот на лекови треба да обезбеди доволен број на квалификуван кадар. Индивидуалната одговорност треба да биде документирана и јасно сфатена од страна на секој поединец. Целокупниот персонал треба да биде запознаен со принципите на Добрата производна пракса што се однесуваат на нив и да поминат почетна и континуирана обука, вклучувајќи и упатства за хигиена, во согласност со нивните потреби.

### **Општи насоки**

2.1. Производителот треба да располага со доволен број на персонал, со соодветна квалификација и искуство. Одговорноста на секој поединец не треба да биде толку сеопфатна да претставува ризик по квалитетот.

2.2. Производителот треба да има организациона шема. Лицата на одговорни работни места треба да имаат дефинирани одговорности наведени во писмена форма во опис на работното место и соодветно овластување за спроведување на своите одговорности. Нивните должности може да бидат пренесени на заменици, само доколку тие имаат соодветна квалификација. Не треба да постои празнина или необјасниво преклопување во одговорностите на персоналот задолжен за примена на Добрата производна пракса.

### **Клучен персонал**

2.3. Клучен персонал се раководителот на производство, раководителот на контрола на квалитет и квалификуваното лице одговорно за ставање на серија на лек во промет (QP). На клучни позиции може да работи само персонал со полно работно време. Раководителите на производство и контрола на квалитет треба да бидат меѓусебно независни. Во големи организации задолженијата предвидени со точките 2.5, 2.6, и 2.7 од овој правилник можат да се пренесат на други лица.

2.4. Должностите на квалификуваното лице одговорно за ставање на серија на лек во промет (дадени во член 51 на Директивата 2001/83/ЕС) го опфаќа следното:

1) квалификуваното лице треба да потврди дека секоја серија на лек е произведена и испитана/контролирана во согласност со одобрението за ставање во промет и спецификацијата,

2) квалификуваното лице треба да обезбеди контрола на секоја увезена серија на лек, во случај кога лекот се увезува во земјата,

3) квалификуваното лице треба, со сертификат или со одобрение за ставање на лек во промет, со ставање на својот потпис, да потврди дека произведената серија на лек одговара на барањата од спецификациите одобрени во постапката на ставање на лек во промет, како и дека се извршени сите неопходни испитувања пред ставањето на лекот во промет.

Лицата задолжени за спроведување на овие задачи треба да имаат соодветни квалификации, дадени во член 49 од Директивата 2001/83/ЕС и поради извршување на своите обврски, треба да бидат секогаш и во континуитет на располагање на носителот на дозволата за производство. Нивната одговорност може да се пренесе, но само на друго квалификувано лице.

2.5. Одговорности на раководителот на производство се:

1) да гарантира дека производите, се произведуваат и чуваат во согласност со барањата од соодветната документација, со цел постигнување на бараниот квалитет,

2) да одобри упатства, кои се однесуваат на производните постапки и да обезбеди нивна доследна примена,

3) да обезбеди дека производната документација е анализирана и потпишана од страна на одговорното лице пред да биде доставена до одделот за контрола на квалитетот,

4) да го контролира одржувањето на просторот и опремата во одделот за производство,

5) да потврди дека се извршени потребните валидации,

6) да обезбеди спроведување на почетна и континуирана обука на персоналот, прилагодена на нивните потреби,

2.6. Одговорности на раководителот на контролата на квалитет се:

1) да ги одобри или одбие почетните супстанции и материјалот за пакување, меѓупроизводите, полупроизводите и готовите производи, ако не се во согласност со спецификациите,

2) да ја провери документацијата на секоја серија на лек,

3) да обезбеди спроведување на сите потребни испитувања,

4) да одобри спецификации, упатства за узорцирање, методи за испитување, и други постапки на контролата на квалитет,

5) да ги одобри и надгледува изведувачите на испитувања под договор (секоја договорна лабораторија за контрола на квалитетот),

6) да го контролира одржувањето на просторот и опремата во одделот,

7) да потврди дека се извршени соодветните валидации на аналитичките методи,

8) да обезбеди спроведување на почетна и континуирана обука на персоналот, прилагодена на нивните потреби;

Другите должности на одделот за контрола на квалитет се наведени во Поглавјето 6.

2.7. Раководителите на производство и контрола на квалитет имаат и заеднички должности што се однесуваат на квалитетот и кои можат да ги извршуваат заеднички. Тоа опфаќа:

1) одобрување на пишаните процедури и упатства, вклучувајќи и нивна промена,

2) следење и контрола на амбиенталните услови во производството, вклучувајќи ја и хигиената во погонот,

3) валидација на процесите,

4) обука и интерни проверки,

5) одобрување и проверка на добавувачите на сите почетни материјали,

6) одобрување и контрола на договорените произведувачи,

7) дефинирање и контрола на условите за чување на почетни материјали и готови производи,

8) чување на записи, извештаи и документација,

9) следење на исполнувањето на барањата на добрата производна пракса,



10) проверка, испитување и узорцирање со цел следење на сите чинители што можат да влијаат на квалитетот на производот.

### **Обука**

2.8. Производителот треба да обезбеди обука на сите лица согласно работните задачи во производните простории или лабораториите за контрола на квалитетот (тука се вклучени и лицата кои работат на одржување и чистење), како и останатиот персонал чија активност може да влијае на квалитетот на производот.

2.9. Покрај основната обука во врска со теоријата и примената на добрата производна пракса, нововработениот персонал треба да помине и обука поврзана со нивните работни задолженија. Исто така, треба да се обезбеди и континуирана обука со периодична проверка на нејзината практична усвоеност. Програмите за обука треба да бидат дефинирани и одобрени од раководителот на производството или од раководител на контрола на квалитетот. Записите во врска со обуката треба да се чуваат.

2.10. Персоналот кој работи во производните простории во кои постои опасност од контаминација, на пр. чисти простории или простории во кои се ракува со високоактивни, токсични, заразни или сензибилизирачки материји, треба да помине посебни обуки.

2.11. Се препорачува посетителите или персоналот кој не поминал обука да не влегува во просториите за производство или контрола на квалитетот. Доколку тоа не е можно, тие претходно треба да бидат информирани за личната хигиена и пропишаната заштитна облека. Тие лица треба да бидат строго надгледувани.

2.12. Обуката треба да ги опфати сите основни начела и насоки на системот на обезбедување на квалитет.

### **Лична хигиена**

2.13. Треба да постои програма за хигиена која ги вклучува постапките поврзани со здравјето, правилата на хигиена и заштитната облека на персоналот. Овие постапки треба да се разбирливи и применливи од лицата чии задачи се во производни и контролни простории. Програмата за хигиена треба да биде претставена од раководството и објаснувана во текот на обуката.

2.14. Пред вработување на лицата задолжителен е лекарски преглед. Производителот е должен да ги дефинира здравствените барања што можат битно да влијаат на квалитетот на производот. По првиот лекарски преглед, прегледите треба да се вршат периодично, во согласност со потребите на работното место и личното здравје.

2.15. Потребно е да се превземаат сите практични мерки со што ќе се гарантира дека во процесот на производство на лекот не учествуваат лица кои боледуваат од заразни болести или персонал со отворени рани на изложени делови на телото.

2.16. Секое лице кое влегува во производниот простор треба да носи соодветна заштитна облека.

2.17. Во производните и магацинските простории треба да се забрани внесување и консумирање на храна, пијалок, пушење или чување на храна, пијалок, прибор за пушење како и лекови за лична употреба. Во производните простории или други простории каде може да дојде до несакан ефект врз производот, потребно е да се забрани секаква нехигиенска постапка.

2.18. Потребно е да се избегнува директен контакт на рацете на персоналот со производот како и со деловите на опремата што доаѓа во контакт со производот.

2.19. Персоналот треба да биде обучен како да го користи апаратот за миење на раце.

2.20. Посебните барања за производство на специфична група на производи на пр. стерилни производи, се наведени во анексите на овој правилник.

### **3. ПРОСТОРИИ И ОПРЕМА**

#### **Начела**

Просториите и опремата треба да бидат сместени, проектирани, конструирани, прилагодени и одржувани во согласност со барањата на производните постапки. Нивниот распоред и конструкција (изглед) треба да биде таков да се намали ризикот од грешки и да се обезбеди ефикасно чистење и одржување со цел спречување на контаминација, собирање на прашина и нечистотии, како и секое друго штетно влијание врз квалитетот на производот.

#### **Простории**

##### **Општ дел**

3.1. Објектот и просториите треба да бидат сместени во околина која е најмалку ризична во поглед на контаминација на почетните материјали или готовиот производ.

3.2. Објектот и просториите треба внимателно да се одржуваат, така што поправките и одржувањето нема да претставуваат опасност по квалитетот на производот. Просториите треба да се чистат, а по потреба и дезинфицираат, по детално пропишани постапки.

3.3. Осветлувањето, температурата, влажноста и вентилацијата треба да бидат соодветни, без штетно директно или индиректно влијание врз лековите во текот на производството и чувањето или врз работата на опремата.

3.4. Просториите треба да бидат проектирани и опремени на начин со кој ќе се спречи влез на инсекти или други животни.

3.5. Потребно е да се превземат сите неопходни мерки за да се забрани влез на неовластени лица. Во просториите за производство, складирање и контрола на квалитет, не треба неовластено да влегуваат лица кои не работат во нив.

#### **Производен простор**

3.6. За да се сведе на најмала можна мерка ризикот од вкрстена контаминација, потребно е да се обезбедат наменски и одвоени простории за производство на одредени лекови, како што се високо сензибилизирачките супстанции (пр. пеницилини) или биолошки лекови (пр. од живи микроорганизми). Производството на одредени лекови, како што се антибиотици, хормони, цитостатици, некои високоактивни лекови и други, не треба да се врши во ист производен простор заедно со производството на други лекови. Во исклучителни случаи, овие лекови можат да се произведуваат во ист производен простор со примена на кампањско производство, под услов да се применуваат посебни мерки на претпазливост и да се спроведе потребната валидација. Во погоните во кои се произведуваат лекови не смее да се произведуваат отрови како што се пестициди и хербициди.

3.7. Распоредот на просториите треба да овозможи логичен тек на производните постапки и потребен степен на чистота.

3.8. Прилагоденоста на просториите за производство и чување на меѓупроизводите треба да овозможи логичен распоред на опремата и доставување на почетните супстанции на начин со кој се намалува ризикот за замена на различни активни супстанции или нивни

состојки, да се избегне вкрстена контаминација и да се намали ризикот од пропуст или погрешна примена на било која постапка во производството или процесната контрола.

3.9. Во просториите каде што се сместени почетните супстанции, контактната амбалажа, меѓупроизводите или полупроизводите (bulk), внатрешните површини (сидови, подови и таван) треба да бидат мазни, без оштетувања и отворени пукнатини, не треба да отпуштаат честички и треба лесно и ефикасно да се чистат, а по потреба и да се дезинфицираат.

3.10. Цевките, осветлувањето, вентилацијата и др.пропратни инсталации треба да бидат проектирани и сместени така да се избегне создавање на вдлабнатини што тешко се чистат. За потребите на одржување, пристапот до наведените апарати треба да биде овозможен од надворешната страна на производниот простор.

3.11. Сливникот треба да биде со соодветна димензија и со заштитен одвод со вградени сифони (пр. во форма на U - цевка). Потребно е да се избегнуваат отворени канали, но ако се неопходни тие треба да бидат плитки поради полесно чистење и дезинфекција.

3.12. Производните простории треба да имаат ефикасна и соодветна вентилација (со опрема за контрола на протокот на воздухот, температурата, влажноста и филтрацијата) што е во согласност со производот, примената на производните постапки и надворешната околина.

3.13. Мерењето на почетните супстанции треба да се врши во посебни простории за мерење, прилагодени на производната постапка.

3.14. Кај операциите кои предизвикуваат создавање на прашина (узорцирање, мерење, мешање, производство и пакување на суви производи) потребно е да се превземаат посебни мерки за да се спречи вкрстена контаминација и да се олесни чистењето.

3.15. Просториите за пакување на лековите треба да бидат проектирани и распоредени на начин со што ќе се избегне забуна или вкрстена контаминација.

3.16. Производните простории треба да бидат добро осветлени, а посебно местата каде се врши визуелна контрола на самата линија.

3.17. Процесната контрола може да се врши во производниот простор под услов да не претставува опасност за производството.

### **Магацински простории**

3.18. Магацинските простории треба да имаат доволен капацитет за чување на различни видови на материјали и производи: суровини и материјали за пакување (амбалажа), меѓупроизводи, полупроизводи (bulk) и готови производи, производи во карантин, одобрени, одбиени, вратени или производи повлечени од промет.

3.19. Магацинските простории треба да обезбедуваат добри услови на чување и складирање, да бидат чисти и суви, а температурата да се одржува во прифатливи граници. Кога се потребни посебни услови за складирање (пр. температура, влага), потребно е да се обезбеди нивно контролирање и следење.

3.20. Во приемниот простор и просторот за испорака потребно е почетните материјали и производите да се заштитат од временските услови. Приемниот простор треба да биде конструиран и опремен така да овозможува чистење на надворешната амбалажа на влезниот материјал пред складирањето, доколку тоа е потребно.

3.21. Кога статусот на карантин е обезбеден со чување во посебни простории (физички карантин), тогаш таквиот простор треба да биде јасно означен, а пристапот треба да биде ограничен само за овластени лица. Било кој друг систем што го заменува физичкиот карантин треба да обезбеди иста безбедност.

3.22. За узорцирање на почетните супстанции треба да се обезбеди посебен простор. Ако узорцирањето се врши во дел од магацинскиот простор, тоа треба да се врши на начин со кој се спречува контаминација или вкрстената контаминација.

3.23. Потребно е да се обезбедат одвоени простори за одбиените, повлечените или вратените суровини или производи.

3.24. Високоактивните суровини или производи треба да се чуваат во заштитени и безбедни простори.

3.25. Посебно внимание треба да се посвети на безбедноста и заштитата на складираниот печатен материјал за пакување, за да не дојде до замена.

### **Простории за контрола на квалитетот**

3.26. Лабораториите за контрола на квалитетот треба да бидат одвоени од производните простории. Тоа особено се однесува на лаборатории за контрола на биолошки и микробиолошки производи и радиоизотопи, кои исто така треба да бидат меѓусебно одвоени.

3.27. Контролните лаборатории треба да бидат проектирани така да бидат прилагодени на операциите што се вршат во нив. Потребно е да се обезбеди доволно простор за да се избегне можноста од замена и вкрстена контаминација. Исто така, потребно е да се обезбеди соодветен простор за чување на мостри и документација.

3.28. За заштита на осетливите инструменти од вибрација, електрична интерференција, влажност и т.н. треба да се предвидат одвоени простории.

3.29. За лаборатории во кои се ракува со биолошки и радиоактивен материјал, потребни се посебни услови, соодветни со важечките прописи.

### **Помошни простории**

3.30. Просториите за одмор и јадење треба да бидат одвоени од останатите простории.

3.31. Гардеробите, просториите за миеење и санитарните јазли треба да бидат лесно достапни и прилагодени на бројот на корисниците. Санитарните јазли не треба да бидат во директна врска со производните или магацинските простории.

3.32. Работилниците за одржување треба да бидат, доколку е можно, одвоени од производните погони. Во случај кога деловите од опремата и приборот се сместени во производниот простор, тие треба да се чуваат во точно определени простории или плакари.

3.33. Просториите за животни треба да бидат изолирани од останатите простории, со одвоен влез и вентилација.

### **Опрема**

3.34. Опремата за производство треба да биде проектирана, сместена и одржувана на начин кој одговара на нејзината намена.

3.35. Поправките и одржувањето на опремата не треба да го загрози квалитетот на производот.

3.36. Опремата за производство треба да биде проектирана на начин кој овозможува лесно и темелно чистење. Чистењето треба да се врши согласно пишани упатства, а опремата треба да се чува во чиста и сува состојба.

3.37. Опремата за миеење и чистење не смее да претставува извор на контаминација.

3.38. Опремата треба да биде инсталирана на начин со кој се спречува ризикот од грешка или контаминација.

3.39. Деловите на производната опрема што доаѓаат во контакт со производот не смеат да бидат реактивни или апсорптивни до граници кои можат да влијаат на квалитетот на производот.

3.40. За постапките на производство и контрола потребно е да се обезбедат ваги и други мерни инструменти со соодветен опсег и прецизност.

3.41. Инструментите за мерење, бележење и контрола на квалитетот треба да се калибрираат и контролираат со соодветни методи во одредени временски интервали. Потребно е да се чуваат записи од извршената калибрација.

3.42. Фиксните цевоводи треба да бидат јасно означени со наведената содржина, а по можност и со насоката на проток.

3.43. Цевките за дестилирана, дејонизирана вода и другите видови на вода треба да бидат дезинфицирани согласно пишана постапка, во која се утврдени граничните вредности за микробиолошка контаминација и мерките што треба да се превземаат во случај на нивно надминување.

3.44. Опрема што не е во функција, треба да се отстрани од просториите за производство и контрола на квалитетот или јасно да се означат дека е оштетена или неисправна.

## **4. ДОКУМЕНТАЦИЈА**

### **Начела**

Документацијата претставува основен дел од системот за обезбедување на квалитет. Јасно напишаните документи и соодветно водената документација оневозможуваат појава на грешки што можат да се случат при усна комуникација и овозможуваат следење на серија на лек. Спецификациите, производните формули, процедурите, упатствата и записите треба да бидат без грешки и достапни во пишана форма. Читливоста на документацијата е од особено значење.

### **Општи насоки**

4.1. Спецификациите содржат детални барања за квалитетот што треба да го исполнат производите или суровините користени или добиени во текот на производството. Спецификациите служат како основа за проценка на квалитетот. Производната формула и упатствата за производство и пакување треба да ги опфаќаат сите почетни материјали, со опис на сите постапки на производство и пакување. Процедурите содржат упатства за вршење на поедини операции, на пр. чистење, пресоблекување, контрола на условите на околина, узорцирање, испитување, ракување со опремата и т.н. Евиденцијата (записите) овозможуваат увид во историјатот на секоја серија на производ, вклучувајќи и негова дистрибуција, како и други околности што се однесуваат на квалитетот на готовиот производ.

4.2. Документите треба внимателно да се осмислат, изработат, прегледаат и дистрибуираат. Тие треба да бидат усогласени со соодветните делови од документацијата што е поднесена до надлежната институција со барањето за добивање дозвола за производство и одобрение за ставање на лек во промет.

4.3. Документите треба да бидат одобрени и потпишани, со наведување на датумот на одобрување од страна на одговорното и овластеното лице.

4.4. Документите треба да имаат недвосмислена содржина. Името, природата и намената на документите треба да бидат јасно наведени. Тие треба да бидат напишани во соодветен формат и едноставни за проверка. Копиите од документите треба да бидат јасни

и читливи . Правењето копии на работни документи од оригиналите не смее да доведе до грешка.

4.5. Документите треба да бидат редовно ревидирани и ажурирани. Во случај на ревизија на документите, треба да се спречи случајна употреба на заменетите документи.

4.6. Документите не треба да бидат пишувани рачно, а во случаи кога е потребно запишување на податоци, тие треба да бидат напишани јасно и читливо, со неизбрижливо мастило. Во таквите документи треба да се предвиди доволен простор за внесување на податоците.

4.7. Промените/корекциите во податоците при пополнувањето во документот треба да бидат потпишани со наведување на датумот, а измените треба да овозможуваат читање на првобитните податоци. Доколку е можно, треба да се наведе и причината за промената.

4.8. Податоците треба да се запишуваат во текот на вршењето на работата, на начин кој овозможува следење на сите значајни активности во производството на лекот. Евиденцијата треба да се чува најмалку една година по истекот на рокот на употреба на готовиот производ.

4.9. Податоците може да се запишуваат со примена на систем за електронска обработка на податоци, фотографски, или на некој друг начин, но треба да се обезбедат детални упатства за системот што се користи и да се проверува точноста на записите. Доколку внесот и чувањето на податоци се врши по електронски пат, само овластени лица смеат да имаат пристап, или можат да ги менуваат податоците во компјутерот, а за наведеното треба да се води евиденција. Пристапот треба да биде ограничен со шифра или на друг соодветен начин, а резултатот од внесот на критични податоци треба независно да се проверува. Документацијата за серија на производ што се чува електронски , треба да биде заштитена со back-up пренос на магнетна лента, микрофилм, чување на печатена копија или на друг начин. Од особено значење е податоците да бидат на располагање за време на целиот период на чување.

## **Потребни документи**

### **Спецификации**

4.10. За почетните супстанции, материјалот за пакување и за готовите производи треба да постојат спецификации одобрени и датирани од одговорните лица. Каде што е применливо, треба да постојат спецификации и за меѓупроизводите и полупроизводите (bulk).

### **Спецификации на почетни супстанции и материјал за пакување**

4.11. Спецификациите на почетните супстанции, како и на контактните и печатените материјали за пакување , кога е применливо, треба да содржат:

- 1) Опис на материјалот:
  - име и интерна шифра;
  - референца на монографија од фармакопеја, ако постои;
  - име на одобрени добавувачи и доколку е возможно и на произведувачи,
  - примероци од печатениот материјал.
- 2) Упатства на узорцирање и испитување или референца на тие постапки;
- 3) Квалитативни и квантитативни барања со дозволени гранични вредности;
- 4) Услови на чување и мерки на претпазливост;
- 5) Максимално време на чување пред повторно испитување (реконтрола).

### **Спецификации на меѓупроизводи и полупроизводи**

4.12. Спецификации на меѓупроизводите и полупроизводите се потребни во случај на нивна набавка или продажба, или ако податоците за меѓупроизводите се користат за проценка на готовиот производ. Тие спецификации треба да бидат слични на спецификациите на почетните материјали или готовиот производ.

### **Спецификации на готови производи**

4.13. Спецификациите на готовите производи треба да содржат:

- 1) Заштитено име на производот и незаштитено меѓународно име и шифра (доколку е потребно);
- 2) Состав (формула) или нивна референца;
- 3) Фармацевтски облик и податоци за пакувањето;
- 4) Упатство за узорцирање и испитување или референца на постапките;
- 5) Квалитативни и квантитативни барања со дозволени гранични вредности;
- 6) Услови на чување и посебни мерки на претпазливост во тек на ракувањето, кога е применливо;
- 7) Рок на траење.

### **Производна формула и упатства за производство**

За секој производ и за секоја големина на серија што се произведува треба да постојат одобрена производна формула и упатства за производство. Тие најчесто се содржат во ист документ.

4.14. Производната формула треба да содржи:

- 1) Име на производот, со шифра која се однесува на неговата спецификација;
- 2) Опис на фармацевтскиот облик, јачина на производот и големина на серијата;
- 3) Квантитативен состав, односно список на сите користени почетни супстанции и материјали, со наведена количина, име и единствена шифра на наведените материјали; потребно е да се наведат и супстанциите кои можат да се добијат во текот на производството;
- 4) Пресметка на очекуван финален принос (приход) со прифатливи отстапувања (растур), и доколку е можно, соодветен принос на меѓупроизвод.

4.15. Упатствата за производство треба да содржат:

- 1) Место на производство и основна опрема што се користи;
- 2) Методи или референци на методи што се користат за припрема на опремата (на пр. чистење, склопување, калибрација, стерилизација);
- 3) Детални упатства за сите фази на производството (на пр. проверка на почетни супстанции, распоред на додавање на супстанции, време на мешање, температура итн.);
- 4) Упатство за сите процесни контроли, со дозволени отстапувања;
- 5) Услови на чување на полупроизвод, кога тоа е потребно, вклучувајќи неопходни садови, означување и посебни услови на чување;
- 6) Посебни мерки на претпазливост.

### **Упатства за пакување**

4.16. За секој производ, големина и вид на пакување треба да постои одобрено упатство за пакување. Тоа треба да содржи:

- 1) Име на производот;

- 2) Фармацевтски облик и јачина;
- 3) Големина на пакувањето изразена со број, единечна маса(тежина) или волумен на производот во финално пакување;
- 4) Комплетен список на сите неопходни материјали за пакување потребни за стандардна големина на серија, вклучувајќи количина, димензии и видови, со шифра или референца што се однесува на спецификацијата за секој поединечен материјал за пакување;
- 5) Кога е применливо, примерок или копија на соодветниот печатен материјал за пакување и примерок на кој е назначено каде треба да се ставаат податоците за број на серија и рок на употреба на производот;
- 6) Посебни мерки на претпазливост до кои треба да се придржува, вклучувајќи внимателна проверка на просторот и опремата заради обезбедување спремност (чистота) на линијата пред почеток на работата;
- 7) Опис на постапките на пакување, вклучувајќи ги и сите помошни постапки и опремата што ќе се користи;
- 8) Детали за процесната контрола со упатство за узорцирање и дозволени гранични вредности.

### **Евиденција за производство на серија на лек**

4.17. Евиденција за производство на секоја серија на лек треба да се води за секоја произведена серија. Записите треба да се темелат на соодветните делови на одобрената производна формула и упатствата за производство. Пред почетокот на производството потребно е да се направат записи за проверка на чистотата, со што се потврдува дека опремата и работните места се исчистени од претходно произведениот лек, од документите и почетните материјали што не се потребни за планираниот произведен процес и дека опремата е исчистена и подготвена за повторна употреба. Во текот на производството, за време на вршењето на секоја операција, треба да се запишуваат, а по завршувањето на производството да се потпишат и датираат од страна на одговорното лице за производство, следните податоци:

- 1) Име на производот;
- 2) Датум и време на почеток на производството, значајни меѓуфази и завршување на производството;
- 3) Име на лицето одговорно за секоја фаза на производството;
- 4) Иницијали на извршителите на сите значајни фази на производство и по потреба и на лицата кои ги контролирале тие фази (пр. мерење);
- 5) Број на серијата на лекот, односно аналитички контролен број, како и количина на секоја измерена почетна супстанција (вклучувајќи број на серија и количина на секоја додадена супстанција што е во постапка на преработка);
- 6) Секоја значајна постапка или настан, како и главната опрема што се користи;
- 7) Податоци за процесната контрола, иницијали на лицето кое ја извршило контролата и добиени резултати;
- 8) Добиен принос на производот во различни фази на производството;
- 9) Детална белешка во врска со посебните проблеми настанати во текот на производството со потпишано одобрение за секое отстапување од производната формула и упатствата за производство.

### **Евиденција за пакување на серија на лек**

4.18. Евиденција за пакување на серија на лек треба да се води за секоја произведена серија на лек или нејзин дел. Таа треба да се темели на соодветни делови од упатствата за



пакување, а податоците треба да се внесуваат на начин кој не дозволува појава на грешки во репродуцирањето.

Евиденцијата треба да содржи број на серија на лекот, количина и број на серија на полупроизводот (bulk) што треба да се спакува и планираната количина на готов производ. Пред почетокот на пакувањето треба да се направат записи за проверка на чистотата, со што се потврдува дека опремата и работните места се исчистени од предходно произведениот лек, од документите и почетните материјали што не се потребни за планираната постапка на пакување, како и дека опремата е исчистена и спремна за повторна употреба. Во текот на вршењето на секоја операција треба да се запишат, а по завршувањето на производството да се потпишат и датираат, од страна на одговорното лице во постапката на пакување, следните податоци:

- 1) Име на производот;
- 2) Датум(и) и време на изведување на поедините операции на пакување;
- 3) Име на одговорното лице за постапката на пакување;
- 4) Иницијали на извршителот за различни фази на пакување;
- 5) Записи од проверката на идентитетот и усогласеноста со упатството за пакување, вклучувајќи и резултати од процесната контрола;
- 6) Детали од извршените операции на пакување, вклучувајќи и податоци за користената опрема и линијата за пакување;
- 7) Кога е тоа можно, примерок од печатениот материјал за пакување, вклучувајќи и примерок со отпечатен сериски број и рок на употреба на производот и сите дополнително отпечатени податоци;
- 8) Детална белешка за посебните проблеми или невообичаените настани во тек на пакувањето, со потпишано одобрение за секое отстапување од производната формула и упатствата за производство;
- 9) Количините и референтниот број или идентификациониот знак на сите печатени материјали за пакување и bulk производи што се нарачани, употребени, уништени или вратени во магацинот и количината на добиениот производ, со цел пресметка на количината во однос на специфицираната.

## **Процедури и записи**

### **Прием**

4.19. Приемот на почетните супстанции, како и на почетниот и печатениот материјал за пакување треба да се врши во согласност со пишани процедури и за тоа треба да се води запис.

4.20. Записите од приемот треба да вклучуваат:

- 1) Име на испорачениот материјал со доставница и на садовите;
- 2) Интерно име и/или шифра на почетните супстанции (ако се разликува од името на испорачениот материјал од доставницата и на садовите)
- 3) Датум на прием;
- 4) Име на добавувачот и ако е можно, име на производителот;
- 5) Сериски број или референтен број одреден од производителот;
- 6) Вкупна примена количина и број на примени садови;
- 7) Контролен број доделен по приемот;
- 8) Сите значајни забелешки (пр. состојба на садовите).

4.21. Треба да постои соодветна пишана процедура во врска со интерното означување, карантинот и складирањето на суровините, материјалот за пакување и другите материјали.

## Узорцирање

4.22. Треба да постои пишана процедура за узорцирање, која вклучува детали во врска со лицето одговорно за земање примероци (узорцирање), методата и опремата што се користи, количина на примероците што треба да се земе и мерките на претпазливост до кои треба да се придржува поради спречување контаминација на материјалот или промена на квалитетот. (види 6.13)

## Испитување

4.23. Треба да постојат пишани процедури за испитување на сите почетни материјали и производи во различни фази на производството, со опис на методата и опремата што ќе се користи. Извршените испитувања треба да бидат документирани. (види 6.17)

## Останато

4.24. Треба да постојат пишани процедури за одобрување и одбивање на почетните материјали и производите, а особено процедура за ставање на серија на готов производ во промет од страна на квалификувано лице.

4.25. Потребно е да се води запис за дистрибуцијата на секоја серија на производот поради полесно повлекување во случај на потреба (види поглавје 8).

4.26. Треба да постои пишана процедура и соодветен запис за превземените мерки, кога тоа е неопходно, за:

- валидација,
- составување на опрема и калибрација,
- одржување, чистење и санитација,
- персоналот, вклучувајќи обука, облекување, хигиена,
- следење/контрола на амбиенталните услови,
- контрола на штетници,
- рекламации,
- повлекување,
- враќање на производите.

4.27. Треба да постојат јасни упатства за ракување со главната производна опрема и опремата за испитување.

4.28. За главната и критичната опрема треба да се води дневник за запишување на податоците од валидацијата, калибрацијата, одржувањето, чистењето или поправките, вклучувајќи ги и датумот и името на лицето кое ги врши задачите.

4.29. Во дневниците треба, по хронолошки ред, да се наведе употребата на главната или критичната опрема и просторот каде што се произведени лековите.

## 5. ПРОИЗВОДСТВО

### Начела

Сите производни операции треба да се вршат во согласност со јасно дефинирани постапки што се во согласност со начелата на Добрата производна пракса, со цел добивање на производ со бараниот квалитет, во согласност со дозволата за производство и одобрувањето за ставање на лек во промет.

## Општи насоки

5.1. Само квалификуван и компетентен персонал може да врши производство и надзор над спроведувањето на сите производни постапки.

5.2. Ракувањето со суровини и производи, како што се приемот и сместувањето во карантин, узорцирањето, складирањето, означувањето, мерењето, изработката, пакувањето и дистрибуцијата треба да се врши во согласност со пишани процедури и упатства, за што треба да се води евиденција.

5.3. Сите влезни материјали треба да бидат проверени за да се потврди дека пратката одговара на нарачката. По потреба, садовите треба да се исчистат и означат на пропишан начин.

5.4. Сите оштетувања на садовите или било кој друг недостаток, што може штетно да влијае на квалитетот на суровините, треба да се испита, документира и достави до Одделот за испитување на квалитетот.

5.5. Сите почетни материјали и готови производи, после приемот и производството, треба физички или организациски да се стават во карантин, се додека не бидат одобрени за употреба или дистрибуција.

5.6. Со купените полупроизводи (bulk) по приемот треба да се постапува исто како со почетните материјали.

5.7. Сите почетни супстанции и производи треба да се чуваат во соодветни услови, одредени од страната на производителот и на уреден начин кој ќе овозможи одделување на серијата и користење на супстанции спрема рокот на употреба.

5.8. Треба да се врши проверка на искористувањето (приносот) и пресметка на количините за да се потврди дека нема отстапување од прифатливите граници.

5.9. Производство на различни производи не смее да се врши истовремено во исти простории, освен во случаи кога не постои ризик од замена или вкрстена контаминација.

5.10. Во секоја фаза на производство, производите и суровините треба да бидат заштитени од микробиолошки и други видови на контаминации.

5.11. Во текот на работата со прашкасти суровини и производи, треба да се превземаат посебни мерки на претпазливост со цел спречување на создавање и ширење на прашина. Тоа посебно се однесува на работата со високо активни и сензибилизирачки супстанции.

5.12. Во текот на производството сите почетни супстанции(суровини), садови со полупроизводи (булк), главни делови на опремата и просториите што се користат, треба да бидат обележани или на друг начин означени со името на производот или суровината која се обработува, нивната јачина и број на серијата. Таму каде е можно, оваа ознака треба да ја содржи и фазата на производство.

5.13. Означувањето на садовите, опремата и просториите треба да биде јасно, недвосмислено и во формат што е предвиден од производителот. Покрај пишаното означување со текст, корисно е да се употребуваат и бои за означување на статусот (на пример, во карантин, одобрено, одбиено, чисто....).

5.14. Треба да се врши проверка на исправноста на цевководите и другите делови на опремата што се користат за пренос на производот од една во друга просторија.

5.15. Отстапување од пишаните упатства и стандардните оперативни постапки треба да се избегнува. Ако сепак дојде до отстапување, тоа треба да биде писмено одобрено од страна на одговорното лице за производство, со согласност од Одделението за контрола на квалитетот, таму каде е потребно.

5.16. Пристапот во производните простории треба да биде ограничен само за овластени вработени лица.

5.17. Производството на немедицински производи не треба да се врши во простории и на опрема наменети за производство на лекови.

## **Спречување на вкрстена контаминација во производството**

5.18. Треба да се избегнува контаминацијата на почетните супстанции или производи со други супстанции или производи. Ризик од случајна вкрстена контаминација може да се појави при неконтролирано ослободување на прашина, гасови, пареа, распрскувачи или организми од материјалите и производите во процесот, остатоците на опремата и облеката на работниците. Степенот на ризик зависи од видот на контаминацијата и производот кој е контаминиран. Меѓу најопасни загадувачи се високосензибилизирачките супстанции, биолошките препарати кои содржат живи организми, одредени хормони, цитотоксични препарати и други високоактивни супстанции. Производите кај кои контаминацијата има најголемо значење се парентералните препарати и препаратите кои се даваат во големи дози, односно во тек на подолг временски период.

5.19. Вкрстената контаминација треба да се избегнува со воведување на соодветни технички и организациони мерки на пример:

1) производство во одвоени простории (тоа се бара за пеницилини, живи вакцини, препарати со живи бактериски соеви и други биолошки препарати) или кампањско производство (временски разделено) по што следи соодветна постапка на чистење;

2) обезбедување на соодветни воздушни меѓупростори (тампони), филтрирање и екстракција на воздухот;

3) намалување на ризикот од контаминација предизвикана со рецикулација или повторен влез на непречистен или недоволно пречистен воздух;

4) чување на заштитната облека внатре во просторијата каде се обработува производ со посебен ризик од вкрстена контаминација;

5) примена на утврдени постапки на чистење и деконтаминација со проверена ефикасност, бидејќи неефикасното чистење на опремата е чест извор на вкрстена контаминација;

6) користење на „затворени системи“ на производство;

7) испитување на остатоци (резидуи) и употреба на ознаки за статусот на чистотата на опремата.

5.20. Ефикасноста на мерките за заштита од вкрстена контаминација треба да се проверува периодично, врз основа на утврдени постапки.

## **Валидација**

5.21. Студиите на валидација треба да ја зајакнат добрата производна пракса и треба да се вршат во согласност со дефинирани постапки. Резултатите и заклучоците од тие студии треба да се евидентираат.

5.22. При воведување на нова производна формула или производна постапка, треба да се утврдат мерки за проверка на нивната соодветност за рутинско производство. Треба да се докаже дека одреден процес, за кој се користат точно одредени почетни супстанции и опрема, секогаш дава производ со бараниот квалитет.

5.23. Значајните измени во производниот процес, вклучувајќи ги сите промени на опремата или почетните материјали, што можат да влијаат на квалитетот на производот, односно на репродуктивноста на процесот, треба да бидат валидирани.

5.24. Треба да се врши периодична, критична ревалидација на процесите, односно на производните постапки, со цел да се потврди постигнувањето на очекуваните резултати.

## Почетни материјали

5.25. Набавката на почетните материјали е многу важна постапка, за која е потребно соработка на сите вработени кои имаат детални и соодветни податоци за добавувачите.

5.26. Почетните материјали треба да се набавуваат само од одобрени добавувачи наведени во соодветната спецификација, а ако тоа е можно и директно од производителот.

5.27. За секоја испорака треба да се провери исправноста (целовитоста) на пакувањето, односно садовите и налепниците и усогласеноста на доставниот лист и етикетата на добавувачот.

5.28. Доколку испораката на почетните материјали се состои од повеќе различни серии, секоја серија треба да се узорцира, да се испита и да се одобри за употреба.

5.29. Почетните материјали во просториите за складирање треба да бидат соодветно означени. Ознаката треба да ги содржи најмалку следните информации:

- име на производот и интерна шифра, каде е применливо;
- контролен број доделен по приемот;
- означување на статусот (пр. во карантин, на испитување, одобрено за употреба, одбиено);
- датум на истекување на рокот на употреба или датум кога е неопходно повторно испитување на квалитетот.

Доколку се користи потполно компјутеризиран систем на складирање, сите погоре наведени информации не мора да бидат наведени на етикетата.

5.30. Треба да се утврдат соодветни постапки или мерки за да се потврди содржината на секој сад со почетни супстанции. Садовите со полупроизводи (bulk) од кои се земени примероци, треба да бидат означени (6.13).

5.31. Може да се користат само оние почетни материјали што се одобрени за употреба од страна на Одделението за контрола на квалитетот и кои се со важечки рок на употреба.

5.32. Почетните супстанции можат да се размеруваат и издаваат само од овластено лице, врз основа на пишано упатство, со цел да се обезбеди соодветната почетна супстанција да биде точно измерена, во чисти и соодветно означени садови.

5.33. Тежината или волуменот на секоја издадена почетна супстанција треба да биде независно проверена и за тоа треба да се направи запис (евиденција).

5.34. Почетните материјали што се издадени за поединечна серија на производ, треба да се чуваат заедно и да бидат јасно означени на соодветен начин.

## Производни процеси: меѓупроизводи и полупроизводи (bulk)

5.35. Пред да започне било кој процес на производство, треба да се превземаат мерки со што ќе се обезбеди дека работните места и опремата се чисти и без почетни материјали, производи, остатоци од производ или документација што не е потребна за предвидената операција за производство.

5.36. Меѓупроизводите и полупроизводите треба да се чуваат под соодветни услови.

5.37. Критичните процеси треба да бидат валидирани.

5.38. Треба да се спроведуваат и документираат сите неопходни испитувања на параметрите во текот на процесот на производство, односно да се врши процесна контрола, како и контрола на условите на околината (амбиентални услови).

5.39. Било какво значајно отстапување од очекуваниот принос треба да се документира и испита.

## Материјал за пакување

5.40. Набавката, ракувањето и контролата на примарниот и печатениот материјал за пакување се врши на ист начин како и за почетните супстанции.

5.41. Печатениот материјал за пакување треба да се чува на соодветен начин во соодветни услови и да се спречи пристап на неовластени лица. Поединечните налепници и другиот растурен печатен материјал треба да се чуваат и пренесуваат во одвоени, затворени садови, за да се избегне замена. Материјалот за пакување може да биде издаден за употреба само од страна на овластени лица, во согласност со одобрена и документирана постапка.

5.42. На секоја испорака на серија на печатен материјал или примарен материјал за пакување треба да и се додели посебна референтна шифра или идентификационен знак.

5.43. Примарниот материјал за пакување или печатениот материјал за пакување кој е застарен или повеќе не се користи, треба да биде уништен, а за тоа треба да се води евиденција.

## Процес на пакување

5.44. Во текот на планирање на процесите на пакување, посебно внимание треба да се посвети на намалување на ризикот од вкрстена контаминација или замена. Не смеат да се пакуваат различни производи во непосредна близина, освен ако тие не се физички одделени.

5.45. Пред секој процес на пакување, треба да се проверат работните места (површините), линијата за пакување, машината за печатење и другата опрема во поглед на нивната чистота и отсуство на претходно користени производи, почетни материјали или документација, ако тие не се потребни за предвидената тековна операција на пакување. Чистотата на линијата треба да се проверува во согласност со соодветна контролна листа.

5.46. Името и серискиот број на производот кој треба да се пакува, треба да биде означен на секое место за пакување, односно линија за пакување.

5.47. Сите производи и материјали за пакување што се користат, по примањето во Одделот за пакување треба да бидат проверени во поглед на нивната количина, идентитетот и усогласеноста со упатството за пакување на производот.

5.48. Садовите за полнење треба да бидат чисти пред полнењето. Треба да се избегнуваат и отстрануваат контаминенти како што се парчиња стакло и честици од метал.

5.49. После полнењето и затварањето на садовите, треба веднаш да се изврши нивно означување. Ако тоа не е можно, треба да се применат соодветни постапки со кои ќе се спречи мешање или погрешно означување на производот.

5.50. Точноста на податоците при било која фаза на печатење (пр. сериски број, рок на траење), што се врши одвоено или во текот на пакувањето, треба да се провери и евидентира. Посебно внимание треба да се посвети на рачното печатење, кое треба да се проверува во редовни интервали.

5.51. Посебно треба да се внимава при употребата на сечените (поединечни) налепници и во случаи кога се врши дополнително печатење надвор од линијата. Налепниците во ролни се погодни за употреба, бидејќи со тоа се избегнува можност за замена.

5.52. Исправноста на работата на електронскиот читач на бар-кодови, бројачот на налепници и слични апарати треба редовно да се проверува.

5.53. Печатените и втиснатите информации на материјалот за пакување треба да бидат впечатливи и отпорни на бледеење и бришење.

5.54. Контролата на производот на линијата во текот на процесот на пакување треба да опфаќа:

- 1) општ изглед на пакувањето,
- 2) комплетност на пакувањето,
- 3) дали е употребен соодветниот производ и материјал за пакување,
- 4) дали е правилно извршено дополнителното печатење,
- 5) дали е правилна работата на апаратите за следење на линијата (монитори).

Примероците земени од линијата за пакување не смеат повторно да се вратат.

5.55. Производите кај кои дошло до невообичаено отстапување може повторно да се вратат во процесот на пакување после специјално извршен надзор, истрага и одобрување од страна на одговорните лица. Таа постапка треба да се документира, односно за тоа да се направи детален извештај.

5.56. Секое значајно или невообичаено несовпаѓање воочено во текот на споредувањето на бројот на произведени единици на готов производ со количината на полупроизводот и печатениот материјал за пакување, треба да се испита и објасни на соодветен начин.

5.57. По завршување на пакувањето, неискористениот материјал за пакување што е означен со број на серија, треба да се уништи и за уништувањето да се направи запис. Враќање на неискористениот неозначен материјал за пакување во магацинот, се врши во согласност со документирана постапка.

### **Готови производи**

5.58. Готовите производи треба да се чуваат во карантин, се до донесување на одлука за ставање на серија на лек во промет, под услови утврдени од страна на производителот.

5.59. Контролата на квалитетот на готовиот производ и соодветната документација што е потребна за ставање на производот во промет, се врши со согласност со одредбите во поглавјето 6 (Контрола на квалитетот).

5.60. По донесување на одлуката за ставање на серија на лек во промет, готовите производи треба да се чуваат и складираат, под услови утврдени од страна на производителот.

### **Одбиени, преработени и вратени материјали**

5.61. Одбиените материјали и производи треба да бидат јасно означени и да се чуваат одвоено, во простории кои се предвидени за таа намена. Тие треба да се вратат на добавувачот или таму каде што е применливо, да се преработат или уништат. Било која превземена активност треба да биде одобрена и запишана од страна на одговорното лице.

5.62. Преработката и повторното ставање на одбиениот производ во процесот на производство, се врши само во исклучителни случаи кога нема влијание на квалитетот на готовиот производ, ако е во согласност со спецификацијата и ако се врши во согласност со дефинирани и одобрени постапки, после извршена проценка на можниот ризик. За повторното ставање во процесот на производство, треба да се водат записи и да постои извештај.

5.63. Преработката на цела или дел од предходна серија која по квалитет одговара на серија на истиот производ во одредена фаза од производството, треба да биде претходно одобрена. Преработката треба да се изврши во согласност со дефинирани постапки, по извршена проценка на можниот ризик, земајќи го во предвид и влијанието на рокот на употреба на производот. Преработката на серија треба да се документира.

5.64. Одлуката за дополнителни испитувања на секој готов производ кој бил во постапка на преработка или производ во кој е вградена регенерирана серија, треба да биде разгледана од страна на Одделот за контрола на квалитетот.

5.65. Производот кој е вратен од промет и кој е доставен до производителот за повторно испитување на квалитетот, треба да се уништи, освен ако квалитетот на производот е задоволителен. Таквиот производ може повторно да се означи или да се регенерира во следната серија, односно повторно да се стави во промет, само доколку критички бил проценет од страна на Одделот за контрола на квалитетот во согласност со пишана постапка. Во текот на оваа постапка треба да се земе во предвид природата на производот, посебните услови на чување кои ги бара производот, неговата состојба и историја, како и времето кое поминало од неговото ставање во промет. Ако постои било каков сомнеж во врска со квалитетот на производот, тој не може повторно да се стави во промет и повторно да се употребува, но се дозволува вршење на хемиска постапки за регенерирање на активните супстанции. Сите преземени активности треба да бидат документирани на соодветен начин.

## **6. КОНТРОЛА НА КВАЛИТЕТ**

### **Начела**

Контролата на квалитет е одговорна за узорцирање, спецификации и испитувања, како и за постапките на организација, документирање и одобрување за употреба, со што се потврдува дека се извршени сите неопходни и соодветни испитувања, како и дека почетните материјали и готовите производи не се употребени за производство, односно ставени во промет, се додека не се утврди дека нивниот квалитет е соодветен.

Контролата на квалитетот не го опфаќа само лабораториското испитување, туку учествува во донесувањето на сите одлуки што се однесуваат на квалитетот на производот. Независноста на контролата на квалитетот од производството е основен предуслов за добро функционирање на контролата на квалитетот (види исто така поглавје 1).

### **Општи насоки**

6.1. Секој носител на дозволата за производство треба да има Оддел за контрола на квалитетот. Одделот за контролата на квалитетот треба да биде независен од другите оддели и под раководство на лице со соодветни квалификации и искуство, кое на располагање има една или повеќе лаборатории. За да може контролата на квалитетот да се спроведе ефикасно и сигурно, треба да се обезбедат сите потребни ресурси.

6.2. Основните задачи на раководителот на Контролата на квалитет се опишани во поглавјето 2 . Должностите на Одделот за контрола на квалитет се воспоставување, валидација и примена на сите постапки на контрола на квалитетот, чување на контра примероци од почетните супстанции и готовите производи, правилно означување при складирањето на суровините и готовиот производ, следење на стабилноста на производот, учество во испитувањата поврзани со рекламација на производот во врска со неговиот квалитет, итн. Сите овие активности треба да се вршат во согласност со пропишани постапки и истите да се евидентираат.

6.3. Проценката на квалитетот на готовиот производ треба да ги опфаќа сите значајни фактори, вклучувајќи ги условите на производство, резултатите од процесната контрола, преглед на производната документација (вклучувајќи го и пакувањето), како и



документацијата за усогласеноста со спецификацијата на готовиот производ и испитувањето на квалитетот на финалниот производ.

6.4. Лицата вработени во контролата на квалитет треба да имаат пристап до одделенијата за производството, заради узорцирање и испитување, согласно наложената потреба.

### **Добра контролна лабораториска пракса**

6.5. Просториите и опремата во лабораториите за контрола на квалитет треба да ги исполнуваат општите и посебните барања за контрола на квалитет, што се прикажани во поглавјето 3.

6.6. Вработените, просториите и опремата во лабораториите треба да одговараат на потребите согласно барањата, во зависност од природата и обемот на производството. Користењето на надворешни договорни лаборатории во согласност со начелата дадени во поглавјето 7, односно испитувањата извршени во договорната контролна лабораторија се прифаќаат, но тоа треба да биде прикажано во евиденцијата на контролата на квалитетот.

### **Документација**

6.7. Лабораториската документација треба да одговара на барањата дадени во поглавјето 4. Одделот за контрола на квалитет секогаш треба да ги има на располагање следните документи:

- спецификации,
- постапки за узорцирање,
- методи на испитување и записи (вклучувајќи го и аналитичкиот односно лабораторискиот дневник),
- извештаи од аналитичките испитувања односно сертификати од анализата на квалитетот,
- податоци од следењето на амбиенталните услови,
- евиденција за валидација на методите за испитување, таму каде што е применливо,
- постапки и записи за калибрација на инструментите и одржување на опремата.

6.8. Целокупната документација на контролата на квалитетот која се однесува на евиденцијата за производството на серија на производот, треба да се чува една година по истекот на рокот на употреба на серија на лекот, а најмалку 5 години од издавањето на сертификат за анализа.

6.9. За некои податоци (на пр. резултати од аналитичките испитувања, приноси, контрола на амбиенталните услови и т.н.) се препорачува евиденцијата да се води на начин кој овозможува проценка на трендот (тренд анализа).

6.10. Покрај податоците кои се составен дел на документацијата за серија на производ, треба да се чуваат и да бидат на располагање и други оригинални податоци, како што се лабораториските белешки односно записи и тие треба да бидат секогаш достапни.

### **Узорцирање**

6.11. Земањето на примероци (узорцирање) треба да се врши во согласност со одобрени пишани постапки во кои се наведуваат:

- метода на узорцирање,
- опрема која се користи,
- количина на примерок кој треба да се земе,
- упатство, ако е потребно понатамошно разделување на примерокот,

- видови на садови за примероците што ќе се користат,
- означување на узорцираните садови,
- мерки на претпазливост кои треба да се почитуваат, особено при узорцирањето на стерилни или опасни материјали,
- услови на чување,
- упатство за чистење и одржување на опремата за узорцирање.

6.12. Примероците треба да претставуваат репрезентативен дел од серијата на почетни супстанции или производи од кои се земени. Исто така, можат да се земаат и други примероци за да се следат најкритичните фази на производниот процес (пр.на почеток или на крај на процесот).

6.13. Садовите со примероци треба да имаат налепница со означена содржина, број на серија, датум на узорцирање, како и број на садот од кој е земен примерокот.

6.14. Примерокот од секоја серија на готов производ треба да се чува една година по истекот на рокот на употреба. Готовите производи треба да се чуваат во финалното пакување и согласно пропишаните услови на чување. Примероците на почетни супстанции (освен растворувачи, гасови и вода) треба да се чуваат најмалку две години по ставањето на серијата на производот во промет, ако тоа го дозволува стабилноста на супстанциите. Овој период може да биде и пократок доколку нивната стабилност, согласно нивната спецификација, е пократка. Количината на примероци на почетните супстанции (материјали) и производите треба да биде доволна за да овозможи најмалку едно повторно комплетно испитување, односно реанализа (детални упатства за референтни и контролни примероци се дадени во анекс 19).

### **Испитување**

6.15. Аналитичките методи на испитување треба да бидат валидирани. Сите тестови на испитување, што се наведени во документацијата која се приложува во постапката на добивање на одобрение за ставање во промет, треба подоцна да се спроведуваат рутински, во согласност со одобрени методи.

6.16. Добиените резултати треба да се запишуваат во форма на извештај и да се проверуваат за да може да се гарантира дека добиените резултати се постојани. Сите пресметки треба критички да се проверат.

6.17. Извршените испитувања треба да се запишат. Записите треба да ги содржат најмалку следните податоци:

- а) име на почетните материјали или производот и каде што е применливо и фармацевтскиот дозиран облик,
- б) број на серијата и име на производителот и/или добавувачот,
- в) референца на соодветната спецификација и метода на испитување,
- г) резултати од испитувањата, вклучувајќи забелешки и пресметки и референците на сите сертификати на анализа,
- д) датум на испитувањето,
- ѓ) иницијали на лицето кое ги извршило испитувањата,
- е) иницијали на лицето кое ги верификувало испитувањата и пресметките,
- ж) јасна одлука за квалитетот – одобрување или одбивање (или друга одлука за статусот на супстанциите или производот) и датум со потпис на одговорното лице.

6.18. Сите испитувања во процесот на производство (процесна контрола), вклучувајќи ги и оние што се вршат од страна на вработените во производството, треба да бидат во согласност со методите на испитување одобрени од страна на контролата на квалитет и резултатите треба да бидат запишани.

6.19. Посебно внимание треба се посвети на квалитетот на лабораториските реагенси, волуменот на лабораториските стаклени садови и раствори, референтните стандарди и подлоги. Тие треба да бидат подготвени во согласност со пишани постапки.

6.20. Лабораториските реагенси наменети за подолга временска употреба треба да имаат означен датум на подготовка на реагенсот и потпис на лицето кое ги подготвува. Датумот на истекување на рокот на употреба на нестабилните реагенси и подлоги треба да биде означен на налепниците, заедно со посебните услови на чување. Покрај тоа, за волуметриските раствори треба да биде назначен и датумот на последната стандардизација и важечкиот фактор.

6.21. Датумот на прием на сите материјали што се користат во испитувањата (пр. реагенси и референтни стандарди) треба да биде означен на садовите. Треба да се почитуваат упатствата за употреба и чување. Во некои случаи може да биде потребно да се изврши идентификација или други испитувања на реагенсите, во текот на нивната подготовка или пред нивната употреба.

6.22. Животните кои се користат за некои испитувања на почетните материјали или производи, треба да се чуваат на соодветен начин и да бидат ставени во карантин пред употребата. Треба да бидат адекватно идентификувани и треба да се води документација, која ќе укажува на историјатот на нивната употреба.

### **Програма за континуирано следење на стабилноста**

6.23. Студиите за стабилност на производот по неговото ставање во промет, треба се вршат врз основа на континуирана програма, со што се овозможува откривање на било каков проблем во врска со стабилноста на производот во соодветното пакување (пример: ниво на чистота, ослободување на активна супстанција и т.н.).

6.24. Целта на програмата за континуирано испитување на стабилноста е следење на производот во текот на рокот на траење, односно утврдување на периодот во кој, во декларираниите услови на чување, производот ќе биде во рамките на границите од спецификацијата.

6.25. Студијата за стабилност на производот по неговото ставање во промет, најмногу се однесува на производи во финално пакување, но може да се однесува и на полупроизводи (булк). На пример, доколку полупроизводот, пред постапката на пакување, се чува подолг временски период, треба да се испита влијанието на условите на чување врз стабилноста на готовиот производ. Стабилноста на реконституираниот производ треба да се испита во фаза на развој на производот и треба да се обезбеди програма за континуирано следење на стабилноста.

6.26. Програмата за континуирано следење на стабилноста треба да се опише во пишан протокол, да се примени за секој лек што е во промет и резултатите да се дадат во облик на извештај. Опремата што се користи за континуирано следење на стабилноста (пред се коморите за следење на стабилноста) треба да биде квалификувана и одржувана во согласност со општите барања од поглавјето 3 и анекс 15.

6.27. Протоколот за континуирано следење на стабилноста треба да го опфаќа времето до крајот на истекот на рокот на употреба на производот и треба да ги содржи најмалку следните параметри:

- број на серија на производот, особено за различни јачини и различни големини на серији, доколку тоа е можно;
- соодветни физички, хемиски, микробиолошки и биолошки методи на испитување;
- критериуми на прифатливост;
- референци на методите за испитување или опис на методата;
- опис на системот за затворање на садовите;

- временски интервал на испитувањето;
- опис на условите на чување;
- сите релевантни податоци кои се однесуваат на ракувањето со примерокот помеѓу времето кога е земен од комората за следење на стабилноста и времето кога е извршено испитувањето;
- други параметри специфични за одреден лек.

6.28. Сите разлики помеѓу протоколот за континуирано следење на стабилноста и протоколот за испитување на почетната (long term) стабилност, предадени во документацијата за добивање на одобрение за ставање на лек во промет, треба да бидат образложени.

6.29. Бројот на сериите вклучени во студиите на стабилност и зачестеноста на испитувањата треба да обезбедат доволен број на податоци за проценка на трендот. Во случај да не е поинаку пропишано, во програмата за континуирано следење на стабилноста треба да се вклучи најмалку една производна серија на производ годишно, за секоја подинечна јачина и секој тип на примарно пакување. За производите за кои во програмата за континуирано следење на стабилноста се бара испитување на животни и не постои алтернатива, неопходни се валидирани методи, а фреквенцијата на испитувања се одредува врз основа на анализа со која се проценува ризик и добит (risk-benefit). Доколку е тоа научно оправдано, може да се примени принципот на групирање и сортирање, односно редуцирање на обемот на студиите на стабилност и редуцирање на бројот на примероци за испитување на стабилноста.

6.30. Во одредени случаи, во програмата за континуирано следење на стабилноста, треба да се вклучат и дополнителни серии. На пример, континуирани испитувања на стабилноста треба да се вршат после секоја значајна промена или значајно отстапување од процесот или пакувањето. Исто така, треба да се земат во предвид сите повторени постапки на производство, односно секоја постапка на преработка или доработка.

6.31. Резултатите од континуираното испитување на стабилноста треба да бидат достапни на клучниот персонал, а особено на квалификуваното лице за ставање на серија во промет. Ако континуираното испитување на стабилноста се врши надвор од местото на производство на полупроизводот (bulk) или готовиот производ, треба да постои пишан договор помеѓу договорните страни. Резултатите од континуираното испитување на стабилноста, треба да им бидат достапни на увид на надлежните институции, на местото на производство.

6.32. Отстапувања од спецификациите или појава на невообичаен тренд, треба да се испитаат, а потврденото отстапување на резултатите од спецификациите или појавата на негативен тренд треба да се пријават во надлежните институции. Можното влијание на квалитетот на серијата на лекот во промет треба да се разгледа во согласност со поглавјето 8 и во консултација со надлежните институции.

6.33. Збирните податоци, вклучувајќи ги и сите во меѓувреме донесени заклучоци за програмата на континуирано следење на стабилноста на лекот, треба да бидат собрани во пишана форма и ажурирани.

## **7. ДОГОВОРНО ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛА НА КВАЛИТЕТ**

### **Начела**

Договорното производство и договорната контрола на квалитет треба да бидат правилно дефинирани, договорени и контролирани, со цел да се избегне погрешно толкување на одговорностите, што може да резултира во незадоволитен квалитет на производот или работата. Треба да постои писмен договор помеѓу нарачателот на

договорот и извршителот на договорот кој јасно ги дефинира обврските на секоја договорна страна. Договорот треба јасно да ги утврди начините на кои одговорното лице за ставање на серија на производ во промет ги извршува сите законски и договорни обврски под полна одговорност.

### **Општи насоки**

7.1. Договорното производство и договорната контрола на квалитет треба да бидат направени со пишан договор, со сите технички детали на договорот.

7.2. Сите договори за договорното производство и договорната контрола на квалитет треба да бидат во согласност со одобрението за ставање на лек во промет.

### **Нарачател на договорот**

7.3. Нарачателот на договорот е одговорен за проценка на компетентноста на извршителот на договорот за успешно извршување на договорените работи и за осигурување дека работата ќе се изврши по начелата и стандардите на добрата производна пракса.

7.4. Нарачателот на договорот треба да му ги даде сите потребни информации на извршителот на договорот во согласност со документацијата што е доставена со барањето за добивање на одобрение за ставање на лек во промет. Нарачателот на договорот треба да гарантира дека примателот е целосно известен за сите проблеми во врска со производот или постапките кои можат штетно да влијаат на просториите, опремата или вработените, другите почетни материјали или другите производи.

7.5. Нарачателот на договорот треба да гарантира дека сите производи и почетни материјали, кои се доставени до извршителот на договорот, се во согласност со спецификациите или дека производите се ставени во промет од страна на квалификуваното лице.

### **Извршител на договорот**

7.6. Извршителот на договорот треба да има соодветни простории, опрема и вработени со соодветни квалификации и искуство за правилно извршување на задачите предвидени со договорот. Договорното производство може да го врши само производител кој има дозвола за производство.

7.7. Извршителот треба да гарантира дека сите производи или почетни материјали кои му се доставени, одговараат на намената за која се предвидени.

7.8. Извршителот на договорот не смее да пренесе на трето лице ниту една работа која му е доверена со договорот, без предходна согласност од страна на нарачателот. Договорот меѓу извршителот и трето лице треба да гарантира дека сите податоци и резултати добиени во текот на производството или контролата на квалитет ќе бидат достапни на ист начин како што е помеѓу првобитните договорни страни.

7.9. Извршителот на договорот треба да ги прекине сите активности што можат штетно да влијаат на квалитетот на производот што се произведува, односно испитува за потребите на нарачателот на договорот.

### **Договор**

7.10. Договорот треба да биде во пишана форма и да се состави помеѓу нарачателот на договорот и извршителот на договорот, во кој детално ќе се наведат нивните поединечни

одоговорности што се однесуваат на производството и контролата на квалитет. Техничките аспекти на договорот треба да бидат напишани од страна на компетентно лице со соодветно знаење од фармацевтска технологија, испитување на квалитет на лековите и добрата производна пракса.

7.11. Договорот треба јасно да го прецизира начинот на кој одговорното лице за ставање на серија на лек во промет гарантира дека секоја серија на лек е произведена и контролирана во согласност со барањата од одобрувањето за ставање на лекот во промет.

7.12. Договорот треба јасно да го одреди одговорното лице за набавка, тестирање и ослободување на материјали, како и лица одговорни за производство, контрола на квалитетот, узорцирање и процесна контрола, односно одговорно лице за ставање на серија на лек во промет. Во случај на договорна контрола на квалитетот, во договорот треба да се наведе дали извршителот на договорот узорцира во просториите на производителот или не.

7.13. Записите за производство, извршеното испитување на квалитетот на лекот и дистрибуцијата, како и референтните примероци, треба да се чуваат кај нарачателот на договорот или да му бидат достапни. Во случај на рекламација или сомнеж за неисправност, целата документација што е релевантна за проценка на квалитетот на производот треба да биде достапна на нарачателот на договорот и специфицирана во согласност со упатствата за отстапувања и повлекување на производот од промет.

7.14. Договорот треба му овозможи на нарачателот на договорот посета на производните простории и опремата на извршителот на договорот.

7.15. Во случај на договорна контрола на квалитет, извршителот на договорот(договорна контролна лабораторија) подлежи на инспекциски надзор од страна на надлежните органи.

## **8. РЕКЛАМАЦИИ И ПОВЛЕКУВАЊЕ НА ПРОИЗВОД ОД ПРОМЕТ**

### **Начела**

Сите рекламации и другите информации што се однесуваат на можно оштетување на производот или негови недостатоци, треба да бидат внимателно преиспитани во согласност со пишана постапка. За сите производи за кои се знае или се сомнева дека се оштетени или дека имаат недостатоци, треба да се обезбеди систем за брзо и ефикасно повлекување на производот од промет.

### **Рекламација**

8.1. Треба да се одреди одговорно лице за испитување на рекламациите од прометот и одлучување за мерките што треба да се превземаат, како и доволен број на вработени лица кои учествуваат во таа постапка.

8.2. Треба да постојат пишани постапки во кои се опишуваат мерките што треба да се превземаат, вклучувајќи и проценка на потребата за повлекување на лекот од промет во случај на рекламација, што подразбира евентуална неисправност на производот.

8.3. Секоја рекламација што се однесува на неисправност на производот треба да биде запишана заедно со сите оригинални податоци и темелно да биде испитана. Лицето одговорно за контролата на квалитет треба да биде вклучено во испитувањето на секоја неусогласеност на производот.

8.4. Ако се открие или се сомнева на неисправност на некоја серија на производ, треба да се проверат и другите серии на лекот, за да се одреди дали и тие се со несоодветен квалитет. Посебно треба да се испитаат оние серии на лек кои содржат преработени делови на неисправна серија.

8.5. Сите одлуки и преземени мерки во врска со рекламацијата на производ, треба да се евидентираат, повикувајќи се на евиденцијата за производство и пакување на соодветната серија на лекот.

8.6. Евиденцијата за рекламациите треба редовно да се прегледува заради утврдување на било какви индикации за специфични проблеми или неправилности што се повторуваат, а кои бараат посебно внимание или евентуално повлекување на производите од промет.

8.7. Посебно внимание треба да се посвети на рекламација во случај на сомнеж за фалсификуван лек.

8.8. Надлежните органи треба да бидат известени доколку производителот планира превземање на мерки во случај на неисправен производ, оштетување на производот, откривање на фалсификат или друг сериозен проблем во поглед на квалитетот на лекот.

### **Повлекување на производ од промет**

8.9. Треба да се одреди одговорно лице за извршување и координација на повлекувањето на производот од промет, кое треба да има на располагање соодветен број на вработени лица за поддршка при вршењето на сите активности поврзани со повлекувањето на лекот, во зависност од степенот на итност.

8.10. Со цел организирање на сите активности поврзани со повлекувањето на лекот од промет, треба да се утврди пишана постапка, која треба редовно да се проверува, а по потреба и ажурира.

8.11. Потребно е да се обезбеди можност за моментално повлекување на производот, во било кое време.

8.12. Сите надлежни институции на земјите во кои лекот е дистрибуиран треба да бидат веднаш известени за намерата за повлекување на лекот од промет, поради тоа што се или се сомнева дека се неисправни.

8.13. Евиденцијата за дистрибуција на лекот треба да биде секогаш на располагање на лицето одговорно за повлекување на лекот од промет и треба да содржи доволно податоци за веледрогериите и купувачите кои директно се снабдуваат (адреса, број, телефон и факс во текот и надвор од работното време, испорачени серии и количини), вклучувајќи и податоци за извезените производи.

8.14. Во текот на испитувањето на повлечените производи и до донесувањето на одлука за нивната натамошна судбина, тие треба да се означат на соодветен начин и да се чуваат одвоено во обезбеден и за тоа предвиден простор.

8.15. Постапката за повлекување на лекот од промет треба да биде евидентирана и треба да се издаде конечен извештај, во пишана форма, кој треба да содржи усогласување на бројот на дистрибуирани и вратени количини на производот.

8.16. Ефикасноста на постапката за повлекување на лек треба повремено да се проверува.

## **9. САМОИНСПЕКЦИЈА**

### **Начела**

Интерните проверки треба да се вршат со цел следење на примената и усогласеноста со начелата на Добрата производна пракса, како и заради предложување на корективни мерки.

9.1. Просториите, опремата, вработените, документацијата, производството, контролата на квалитет, дистрибуцијата на лекови, работите во врска со рекламација и повлекување на лекови од промет, треба да се проверуваат периодично, по однапред дефиниран план, со цел да се потврди усогласеноста со принципите на обезбедување на квалитет.

9.2. Интерните проверки, независно и детално, треба да ја вршат компетентни лица вработените во таа фирма. Независна инспекција од страна на надворешни експерти може исто така да биде корисна.

9.3. Сите интерни проверки треба да се евидентираат. Извештајот треба да ги содржи сите впечатоци воочени во текот на проверката, како и да се предложат корективни мерки. Дополнително превземените активности, треба исто така да се евидентираат.

## **ДЕЛ II - АНЕКСИ**

### **АНЕКС 1 - ПРОИЗВОДСТВО НА СТЕРИЛНИ ЛЕКОВИ**

#### **Начела**

Производството на стерилни производи подлежи на посебни барања со цел да се сведе на минимум ризикот од микробиолошка контаминација и контаминацијата од честички и пирогени. Ова особено зависи од знаењето, обученоста и однесувањето на персоналот кој работи во производството. Осигурувањето на квалитетот е од особено значење. Во овој вид на производство треба точно да се следат внимателно утврдени и валидирани производни постапки и процеси. Стерилноста и другите барања за квалитет не треба да се испитуваат само во завршната фаза на производство и не е доволно само да бидат потврдени во завршната контрола на квалитетот на готовиот производ.

Напомена:

Ова упатство не ги утврдува деталните методи за одредување на микробиолошка чистота на воздухот, површините и т.н. односно нивната контаминација со честички. Треба да се консултираат и други документи, како што е меѓународниот стандард EN/ISO 14644-1.

#### **Општи одредби**

1. Производството на стерилни производи треба да се врши во “чисти соби” во кои влезот на персоналот, опремата и материјалите се врши преку воздушни пропусници (тампон зони). Во чистите простории треба да се одржува соодветен степен на чистота и треба да се снабдени со воздух кој поминува преку ефикасни и соодветни филтри.

2. Подготовката на компонентите за производство, изработката на производот и полнењето треба да се вршат во одделни простории, во рамките на чистите соби. Во зависност од начинот на производство, стерилните производи се делат на оние кои се произведуваат во асептични услови, во поедини или во сите фази на производство, и оние кои се стерилизираат во завршната фаза од производството.



3. Чистите простории за производство на стерилни производи се класифицирани според бараните карактеристики на воздухот. Секоја производна операција бара соодветен степен на чистота на воздухот во текот на работата, со цел да се сведе на минимум ризикот од микробиолошка контаминација и контаминација со честички и пирогени.

За да се задоволат условите “во работа” (in operation), овие простории треба да бидат проектирани на начин да можат да се постигнат точно дефинираните степени на чистота на воздухот во состојба на “мирување” (at rest). Состојба на “мирување” е состојба во која опремата е инсталирана и работи, но без присуство на персонал. Состојбата “во работа” е состојба во која опремата работи во согласност со дефинираниот начин на работа и со присуство на одреден број на вработен персонал. Состојбите “мирување” и “во работа” треба да бидат дефинирани за секој чист простор или дел од чистиот простор.

Во производството на стерилни лекови дефинирани се четири класи на чистота:

**Класа А:** Оваа класа на чистота е ограничена зона во која се вршат високо ризични операции, на пример постапка на полнење, затворање на отворени ампули и шишиња или простори во кои се воспоставуваат асептични врски. Вакви услови во работен простор се обезбедуваат со систем за ламинарно струење на воздух, кој треба да обезбеди воедначена брзина на воздух од  $0,45 \text{ m/s} \pm 20\%$  во текот на работата. Одржувањето на ламинарноста треба да биде докажана и валидирана.

**Класа В:** Оваа класа е околина за зона со класа А, при асептична подготовка и полнење.

**Класа С и D:** Ова се класи за чисти простории во кои се вршат помалку критични операции при производството на стерилни производи.

Дозволеният број на честички за горе наведените класи на чистота е даден во следната табела:

Класа на чистота	Во мирување (b)		Во работа (b)	
	Максимално дозволен број на честички /m <sup>3</sup> еднаков или поголем (a)			
	0.5 μm (d)	5 μm	0.5 μm (d)	5 μm
A	3 500	1(e)	3 500	1(e)
B (c)	3 500	1(e)	350 000	2 000
C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D (c)	3 500 000	20 000	не е дефинирано (f)	не е дефинирано (f)

Напомени:

(a) Мерењето на честички се врши со помош на употребата на посебен бројач на честички, за да се измери концентрацијата на честички во воздух со одредена големина, кои се еднакви или поголеми од наведениот праг. Системот за континуирано мерење треба да се користи за следење на концентрацијата на честички во зона со класа А, а се препорачува и за околните зони со класа В.

За рутинско тестирање, вкупниот волумен на примерокот не смее да биде помал од 1 m<sup>3</sup> за простории со класа А и В, а по можност и за класа С.

(b) Посебните услови, дадени во табелата за број на честички во состојбата “мирување”, треба да се постигнат во услови без присутен персонал, после краток период на “чистење” во траење од 15 до 20 минути, по завршувањето на процесот. Барањето за бројот на честички за класа А “во работа”, прикажан во табелата, треба да се одржува во зоната која непосредно го опкружува производот, секогаш кога производот или отворениот сад е

изложен на влијанието на околината. Се прифаќа дека секогаш не е можно да се докаже усогласеноста со стандардите за бројот на честици на местото на полнење, додека полнењето е во тек, поради создавањето на честици или капки од самиот производ. Вредностите дадени за максимално дозволениот број на честици во услови на „мирување“ приближно одговараат на US Федералниот стандард 209E и ISO класификацијата и тоа: класите на чистотоа А и В одговараат на класа 100, М 3.5, ISO 5; класа на чистота С одговара на класа 10 000, М 5.5, ISO 7 и класа на чистота D одговара на класа 100 000, М 6.5, ISO 8.

(с) За да можат да се постигнат класите В, С и D , бројот на измени на воздух треба да биде сразмерен со големината на просторијата, со опремата и персоналот кој се наоѓа во просторијата. Системот за вентилација треба да биде снабден со соодветни филтри, како што се HEPA филтри за класите А, В, и С.

(d) Дефинираните вредности за максимално дозволениот број на честици за услови “во работа” и “мирување” приближно одговараат на класите на чистота дадени во EN/ISO 14644-1 за големина на честици од 0,5 µm.

(е) За овие зони се очекува воопшто да нема честици поголеми или еднакви на 5 µm. Бидејќи е невозможно да се докаже отсуството на честици на ниво на статистичко значење, границите се поставени на 1 честица/m<sup>3</sup>. Во текот на квалификацијата на чистите соби треба да се докаже дека зададените вредности можат да одржуваат во дефинираните граници.

(f) Барањата и граничните вредности зависат од видот на операциите што се извршуваат.

Останатите параметри, како што се температура и релативна влажност, зависат од природата на производот и операциите што се извршуваат. Тие параметри не треба да влијаат на дефинираните стандарди на чистота.

Во следната табела се дадени примери на операции што треба да се вршат во различни класи на чистота:

Класа	Примери на операции за производи кои се стерилизираат на крајот од процесот (види точка 11)
A	Полнење на производ, со невообичаен ризик
C	Подготовка на раствори, со невообичаен ризик. Полнење на производ
D	Подготовка на раствори и компоненти за наредно полнење.

Класа	Примери на операции за асептично произведени производи (види точка 12)
A	Асептична подготовка и полнење
C	Подготовка на раствори за филтрација
D	Ракување со компонентите после перење

4. Просториите треба да се контролираат во текот на целиот процес на производство, со цел да се контролира бројот и големината на честиците во различни класи на чистота.

5. Во случај на асептични операции, контролирањето треба да биде зачестено и треба да се користат методи како што се таложни плочи, волуметриско узорцирање на воздух и земање на примероци од површини (пр: брисеви и контактни плочи). Методите на узорцирање што се користат “во работа” не треба да влијаат на чистотата на просторот.

Резултатите од мониторингот на чистите простории треба да се земаат во предвид при прегледот на комплетната документација за одредена произведена серија, со цел донесување на одлука за ставање на серија на лек во промет. По завршувањето на критичните операции, треба да се изврши контрола на чистотата на површините и персоналот.

Дополнителен микробиолошки мониторинг е потребно да се изврши и кога не се извршуваат производни операции, како на пример после валидација на процесите, чистење и санитација.

Препорачаните гранични вредности при микробиолошката контрола на чистите соби “во работа”, се дадени во следната табела:

Класа	Препорачани граници на микробиолошко загадување (а)			
	Примерок на воздух cfu/m <sup>3</sup>	Таложни плочи (пречник 90mm) cfu /4 часа (b)	Контактни плочи (пречник mm) cfu/плоча	Отисок од ракавица 5 прсти cfu/ракавица
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Напомена:

(а) Дадени се средни вредности.

(б) Поединечните таложни плочи можат да бидат изложени помалку од 4 часа.

6. За резултатите од мониторингот на честици и микробиолошка чистота треба да се воспостават гранични вредности за предупредување и делување. Во случај да се надминат тие вредности, треба да се пропишаат корективни мерки со стандардна оперативна постапка.

### Технологија на изолатор

7. Користењето на изолаторска технологија, со цел да се сведе на минимум интервенцијата од човечки фактор, може да доведе до значително намалување на ризикот од микробиолошка контаминација од околната средина, кај асептично произведените производи. Постојат различни типови на изолатори и преносни уреди. Изолаторот и околната средина треба да бидат проектирани на начин кој ќе овозможи да се постигне бараниот квалитет на воздух во соодветните зони на опкружување. Изолаторите се изработени од различни материјали, кои се повеќе или помалку подложни на пукање и пропуштање. Преносните уреди можат да бидат со различни изведби, со единечни или дупли врати, до потполно затворени системи со стерилизатори кои претставуваат составен дел од тој затворен систем. Преносот на материјали, во уредот и надвор од него, е еден од потенцијално најголемите извори на загадување. Имено, просторот внатре во изолаторот е локализирана зона за високоризични операции, иако кај некои типови на уреди се прифаќа да нема ламинарен проток на воздух во работниот простор.

Класификацијата на воздухот што се бара за околината зависи од дизајнот на изолаторот и неговата примена. Чистотата на просторот треба да се контролира, а за асептична изработка таа треба да биде најмалку класа D.

8. Изолаторите треба да се користат дури после соодветна валидација. Валидацијата треба да ги вклучува сите критични фактори на технологијата на изолатор, на пример квалитетот на воздух внатре и надвор од изолаторот, санитација на изолаторот, процесот на пренос и интегритетот на изолаторот.

9. Следењето и контролирањето на неопходните параметри треба да се врши рутински и треба да вклучува често тестирање на пропустливоста на изолаторот и специјалните кабинети кај кои операторот може да пријде до работниот простор само со помош на ракавица/ракав.

### **Технологија на формирање/полнење/запечатување**

10. Уредите за формирање, односно полнење, односно запечатување се наменски направени машини, со кои во еден континуиран процес се формира сад од термопластичен гранулат, се полни и потоа се запечатува, со помош на една автоматска машина. Опремата за формирање, односно полнење, односно запечатување која се користи во асептично производство е снабдена со ефикасен воздушен “туш” со класа А и може да се инсталира во средина со најмалку С класа на чистота, под услов да се користи облека за класа А/В. Во фаза на мирување, средината треба ги задоволува граничните вредности за микробиолошка контаминација и контаминација со честици, а за состојба “во работа” само граничните вредности за микробиолошка контаминација. Опремата за формирање, односно полнење, односно запечатување која се користи за изработка на производи што се стерилизираат на крајот од процесот на производство, треба да се инсталира најмалку во средина со класа D.

Поради оваа посебна технологија, особено внимание треба да се посвети на следното: дизајн и квалификација на опремата, валидација и можност за вршење на повторни постапки на чистење “на лице место” и стерилизација “на лице место”, услови на околината на чистиот простор во кој е сместена опремата, обука на персоналот и заштитна облека, како и интервенциите на критичните делови на опремата, вклучувајќи и асептична монтажа пред почетокот на полнењето.

### **Производи кои се стерилизираат на крајот од процесот**

11. Подготовката на компонентите и производите кои се погодни за филтрација и стерилизација, треба да се врши најмалку во средина со класа D, со цел да се намали ризикот од микробиолошка контаминација и контаминација со честици. Кога постои висок или невообичаен ризик од микробиолошка контаминација на производот (пример доколку производот активно го подржува микробиолошкиот раст или треба долго да се чува пред стерилизацијата или кога производот не е произведен во затворен систем) тогаш подготовката треба да се врши во средина со класа C.

Полнењето на производите кои се стерилизираат на крајот од процесот на производство треба да се врши најмалку во средина со класа C.

Кога постои невообичаен ризик за производот од микробиолошка контаминација во работната средина, пример затоа што полнењето се одвива бавно или се користат садови со широко грло или садовите се изложени на околината подолго од неколку секунди пред затварањето, полнењето треба да се врши во зона со класа А, во околина со најмалку класа C. Изработката и полнењето на масти, креми, суспензии и емулзии вообичаено треба да се врши во средина со класа C пред финалната стерилизација.

## Асептично производство

12. После миењето, компонентите треба да се чуваат во просторија со најмалку класа на чистота D. Ракувањето со стерилни почетни материјали и компоненти, доколку не подлежат на стерилизација или филтрација преку филтер кој ги задржува микроорганизмите, треба да се врши во средина со класа A, во околина со класа B.

Подготовката на растворите кои стерилно се филтрираат во текот на процесот, треба да се врши во средина со класа C, а доколку не се врши филтрација, подготовката на материјалите и производите треба да се врши во средина со класа A, во околина со класа B.

Ракувањето и полнењето на асептично подготвените производи треба да се врши во средина со класа A, во околина со класа B.

Пред завршувањето на затворањето, преносот на делумно затворените садови, како што е случај кај лиофилизацијата, треба да се врши во средина со класа A, во околина B или во затворени тацни за пренос во средина со класа B.

Подготовката и полнењето на стерилни масти, креми, суспензии и емулзии треба да се врши во средина со класа A, во околина со класа B, кога производот е изложен на околината, а не подлежи на дополнителна филтрација.

## Персонал

13. Во чистите простории треба да биде присутен само минимален број на персонал, што е особено важно во текот на асептичните постапки. Инспекциите и контролите треба да се вршат надвор од чистите простории, секогаш кога тоа е можно.

14. Целокупниот персонал (вклучувајќи ги и луѓето кои работат на чистење и одржување) треба да има редовни обуки за сите аспекти што се однесуваат на производството на стерилни производи. Обуките треба да ја опфаќаат хигиената и основните елементи на микробиологијата. Надворешниот персонал кој нема поминато таква обука (пример изведувачи на работи и одржување) треба да биде посебно надгледуван и да им се дадат соодветни упатства.

15. Персоналот кој работи со материјали од животинско потекло или култури на микроорганизми, различни од оние што се користат во тековното производство, не смее да влегува во просториите каде се произведуваат стерилни производи, освен ако не се следат ригорозни и јасно дефинирани процедури за влез.

16. Неопходни се високи стандарди за лична хигиена и чистота. Персоналот вработен во производството на стерилни производи, треба да ја пријави секоја појава која може да предизвика ширење на голем број или видови на загадувачи. Во таа смисла, пожелни се периодични здравствени прегледи. Одговорното лице за стерилно производство, донесува одлука за мерките што треба да се превземаат во случај на внес на микробиолошка опасност.

17. Треба да постојат пишани постапки за пресоблекување и миење, со цел да се сведе на минимум контаминацијата на облеката и внесот на загадувачи во чистите простории.

18. Во чистите простории не е дозволено носење на рачни часовници, декоративна козметика и накит.

19. Видот и квалитетот на облеката треба да одговара на производната постапка и класата на чистота на работното место. Таа треба да се носи на начин со кој би се заштитил производот од контаминација.

Опис на облеката потребна за секоја класа на чистота на воздух:

**Класа D:** Косата, а кога е применливо и брадата, треба да бидат покриени. Треба да се носи заштитна облека, а на нозете соодветни обувки или навлаки. За да се спречи контаминацијата од надворешната средина, потребно е да се превземаат соодветни мерки.

**Класа C:** Косата, брадата и мустаќите треба да бидат покриени. Треба да се носи облека од еден или два дела, собрана на зглобовите и со висок окулувратник, со соодветни обувки или навлаки, кои не испуштаат влакна или честиици.

**Класа A/B:** Косата, брадата и мустаќите треба да бидат потполно покриени, при што капата треба да биде целосно вметната во околувратникот на оделото. Работникот треба да носи маска за лице заради спречување на ширење на капки. Потребно е да се носат стерилни гумени или пластични ракавици кои не се посеани со прашок и стерилна или дезинфицирана облека. Долниот дел од панталоните треба да биде вметнат во обувките, а ракавите во ракавиците. Заштитната облека не треба да испушта влакна или честиици и треба да ги задржува честииците што паѓаат од телото.

20. Во просториите за пресоблекување што водат кон просториите со класа на чистота В и С, не треба да се внесува облека што се носи надвор од оваа класа. Во просторијата со класа A/B секој работник, во секоја работна смена, треба да носи чиста и стерилна облека. Ракавиците треба редовно да се дезинфицираат во текот на работата, а маските и ракавиците треба да се менуваат најмалку за секоја работна смена.

21. Облеката што се носи во чистите простории треба да се пере или чисти на начин со кој ќе се оневозможи дополнително загадување со честиици кои можат подоцна да бидат испуштени во просторот. Таквите постапки треба да се спроведуваат во согласност со пишани процедури. За ваква облека се препорачува посебна опрема за перење. Несоодветното постапување со облеката може да ги оштети влакната и да го зголеми ризикот од испуштање на честиици.

## Простории

22. Во чистите простории, сите изложени површини треба да бидат мазни, непропустливи и неоштетени, со цел да се намали на минимум опасноста од испуштање или собирање на честиици или микроорганизми, како и да се овозможи редовна примена на средства за чистење и дезинфекција.

23. За да се намали собирањето на прашина и заради полесно чистење не треба да постојат непристапни места и треба да се намали на минимум бројот на издигнатини, полици, плакари и опрема. Вратите треба да бидат во таква изведба да нема непристапни места за чистење. Од тие причини употребата на клизачки врати е несоодветна.

24. Спуштените тавани треба да бидат добро изведени заради спречување на ширење на контаминација од просторот над нив.

25. Цевките, каналите и другите водови за енергенци, треба да бидат инсталирани така да не се создаваат вглабнатини, незатворени отвори и површини што тешко се чистат.

26. Умивалници и одводи не треба да има во простории со класа A/B кои се користат за асептично производство. Во другите простории помеѓу опремата или сливникот и одводот треба да се инсталираат воздушни бариери (air breaks). Одводите во чистите простории со пониска класа на чистота треба да бидат снабдени со капак или херметички затворач (сифон), за да се спречи повратниот тек на течности.

27. Просториите за пресоблекување треба да бидат изведени како тампон зони кои ќе обезбедат физичко разделување на различните фази на пресоблекување, со цел да се сведе на минимум ризикот од микробиолошка контаминација и контаминацијата од честички од заштитната облека. Просториите за пресоблекување треба да бидат снабдени со филтриран воздух. Последната просторија за пресоблекување треба да биде со иста класа на чистота како и чистата просторијата во која се влегува, во состојба на “мирување”.

Понекогаш се потребни посебни простории за пресоблекување за влез и излез од чистите соби. Уредите за миеење раце треба да бидат поставени само во првите (влезни) гардероби.

28. Вратите во тампон зоните не смеат да се отвараат истовремено. Треба да се обезбеди систем за меѓусебно блокирање (interlock систем) или визуелен односно звучен систем за предупредување, со цел да се спречи истовременото отварање на вратите.

29. Доводот на филтриран воздух треба да одржува позитивен притисок во однос на околните простории со понизок степен на чистота, во услови “во работа” и треба ефикасно да го “испира” воздухот. Соседните простории со различна класа на чистота треба да имаат разлика во притисоци од 10 до 15 паскали. Посебно внимание треба да се посвети на заштитата на зоните со најголем ризик, односно непосредната околина на која е изложен производот и чистите компоненти што доаѓаат во контакт со производот. Во случај на ракување со материјали или производи како на пр. патогени, високотоксични, радиоактивни или материјали или производи со живи вируси или бактерии, препораките во однос на снабдувањето со воздух и разликите во притисокот треба да се модифицираат. За некои постапки може да биде потребна деконтаминација на просторот и обработка на воздухот што излегува од чистите простории.

30. Потребно е да се докаже дека протокот на воздух не претставува опасност од контаминација, на пр. дека со протокот на воздух не се пренесуваат честици генерирани од персоналот, производните операции или машините, во зоните со поголем ризик за производот.

31. Потребно е да се обезбеди систем на предупредување (алармен систем) во случај на прекин на снабдувањето со воздух. Помеѓу просториите во кои постои разлика во притисоците, потребно е да се постават индикатори на разликата во притисоците. Разликите во притисоците треба редовно да се евидентираат или соодветно документираат.

### Опрема

32. Транспортната лента не смее да поминува преку преградните ѕидови помеѓу просторите со класа А и В и производниот простор со помала чистота на воздух, освен во случај лентата континуирано да се стерилизира (на пр. со премин низ тунел за стерилизација).

33. Во случаи кога тоа е изводливо, опремата и техничките инсталации треба да бидат дизајнирани и инсталирани на начин со кој ќе се овозможи постапките на одржување и поправки да се вршат надвор од чистиот простор. Доколку е потребна стерилизација, таа треба да се изврши по повторното комплетно монтирање.

34. Кога одржувањето на опремата се врши во чистиот простор, пред повторното почнување на производството, просторот треба да се исчисти, дезинфицира и/или стерилизира, доколку во текот на работата не се почитувани стандардите на чистота и/или асептичност.

35. Системите за прочистување и дистрибуција на вода треба да бидат дизајнирани, конструирани и одржувани на начин кој обезбедува производство на вода со соодветен квалитет. Тие не треба да работат надвор од пропишаниот капацитет. Производството, складирањето и дистрибуцијата на водата за инекции треба да се врши на начин со кој се спречува растот на микроорганизми, на пример со константно циркулирање на температура над 70° С.

36. Целокупната опрема, вклучувајќи стерилизатори, системи за вентилација и филтрирање на воздухот, воздушни вентили и филтри, системи за производство, складирање и дистрибуција на вода, треба да се валидираат и одржуваат во согласност со план. После одржувањето и валидацијата повторната употреба треба да биде одобрена.

## Санитација

37. Санитацијата на чистите простории е од особено значење. Чистењето треба да се врши темелно врз основа на пишана постапка. Во случаи кога се користат дезинфициенси, треба да се користат повеќе од еден вид. Треба да се врши редовно следење, за да се утврди развој на резистентни соеви.

38. Дезинфициенсите и детергентите треба да се контролираат на микробиолошка чистота. Разредените раствори треба да се чуваат во претходно исчистени садови и да се чуваат само во дефинираниот временски период, освен ако не се стерилизирани. Дезинфициенсите и детергентите што се користат во чистите простории со класа А и В, пред употребата треба да бидат стерилни.

39. Заради намалување на микробиолошката контаминација на непристапни места, корисно е да се врши фумигација на чистите простории.

## Производство

40. Во текот на сите производни фази вклучувајќи ги и оние што претходат на стерилизацијата, потребно е да се превземаат сите мерки на претпазливост со цел намалување на минимум на ризикот од контаминација.

41. Во просториите каде се произведуваат лекови не смеат да се произведуваат или полнат производи од микробиолошко потекло. Меѓутоа вакцините од мртви микроорганизми или од бактериски екстракти можат после инактивацијата да се полнат во истите производни простории како и другите стерилни производи, односно лекови.

42. Валидацијата на асептичното производство треба да вклучува тест на симулација на процесот со хранлива подлога (media fill). Изборот на хранлива подлога треба да се врши врз основа на дозата и обликот на производот, како и селективноста, бистрината, концентрацијата и соодветноста на подлогата за стерилизација. Тестот за симулација на процесот треба да ја имитира рутинската асептична подготовка и да ги опфаќа сите критични производни фази. Исто така, треба да се земаат во предвид различните интервенции кои се случуваат во текот на вообичаеното производство, како и најлошите случаи. Симулацискиот тест треба да се врши како почетна (иницијална) валидација со три последователни задоволителни симулациски теста по смена и да се повторува во дефинирани интервали, како и после секоја значајна промена во HVAC системот, опремата, процесот и бројот на смени. Симулациските тестови треба да се повторуваат два пати годишно по смена и процес. Бројот на садови наполнети со подлога треба да биде соодветен за да се изврши добра проценка. За мали серии, бројот на садови наполнети со подлога треба да биде најмалку еднаков со големината на производната серија. Целта треба да биде отсуство на микроорганизми, односно нула раст, но прифатлив е степен на контаминација помал од 0.1% со степен на веродостојност од 95%. Производителот треба да ги воспостави границите на предупредување и делување. Секоја контаминација треба да биде испитана.

43. Валидацијата не смее да влијае врз процесот на производство.

44. Изворот на вода, опремата за третирање на водата и третираната вода треба редовно да се контролираат на хемиска и микробиолошка контаминација, а кога е потребно и на ендотоксини. Треба да се води евиденција за резултатите од испитувањата и мерките што се превземени.

45. Активностите во чистите простории треба да се сведат на минимум, особено кога се во тек асептични постапки. Движењето на персоналот треба да биде плански и контролирано за да се избегне поголемо ослободување на честици и микроорганизми.



46. Микробиолошката контаминација на почетните материјали треба да биде минимална. Барањата што се однесуваат на микробиолошкиот квалитет треба да бидат наведени во спецификациите, кога за тоа ќе произлезе потреба од извршениот мониторинг на амбиенталните услови.

47. Во чистите простории, бројот на материјали и садови што испуштаат влакна треба да биде сведен на минимум.

48. Секогаш кога тоа е применливо, потребно е да се превземаат мерки за да се сведе на минимум контаминацијата на крајниот производ со честици.

49. После финалното чистење, ракувањето со компонентите, садовите и опремата треба да биде на начин со кој ќе се спречи повторна контаминација.

50. Интервалот помеѓу миењето, сушењето и стерилизацијата на компонентите, садовите и опремата, како и помеѓу нивната стерилизација и употреба треба да биде што пократко и временски ограничено, во согласност со условите на чување.

51. Времето помеѓу почетокот на подготовка на растворите и нивната стерилизација или филтрација преку филтер што ги задржува микроорганизмите, треба да биде што е можно пократко. За секој производ треба да се одреди максималното дозволено време, во зависност од составот на производот и пропишаниот начин на складирање.

52. Пред стерилизацијата, треба да се контролира биолошкото оптеретување на производот (bioburden). Непосредно пред стерилизацијата, треба да постои работна граница за контаминација, што е во врска со ефикасноста на методата која ќе се користи. Кога е потребно, треба да се следи и отсуство на пирогени супстанции. Сите раствори, а особено парентералните раствори со голем волумен, треба да се филтрираат преку филтер што ги задржува микроорганизмите, кој треба да се постави непосредно пред полнењето.

53. Компонентите, садовите, опремата, како и било кои други елементи што се потребни во чистите простории во кои се врши асептична постапка, треба да се стерилизираат и префрлат во просторијата преку стерилизатори со двоен влез, монтирани во сидовите или со примена на некоја друга постапка со која се спречува контаминација. Незапаливите гасови треба да се пропуштаат преку филтри што ги задржуваат микроорганизмите.

54. Ефикасноста на секоја нова постапка треба да биде валидирана. Постапката на валидација се повторува во планирани интервали, кои се одредуваат врз основа на историски податоци или после некоја значајна промена во постапката или опремата.

### **Стерилизација**

55. Сите постапки на стерилизација треба да се валидираат. Особено внимание е потребно да се посвети во случаите кога применетата метода на стерилизација не е опишана во важечкото издание на Европската фармакопеја или кога се користи за производ што не е едноставен воден или маслен раствор. Во случаи кога тоа е изводливо, стерилизацијата со топлина е метода од избор. Во секој случај, методот на стерилизација треба да биде во согласност со дозволата за производство и одобрувањето за ставање на лекот во промет.

56. Пред да се примени одреден метод на стерилизација потребно е да се демонстрира неговата соодветност за производот и неговата ефикасност во постигнувањето на бараните услови на стерилизација, во секој дел од било кој тип на товар, односно полнење и тоа со физички мерења и биолошки индикатори, кога тоа е изводливо. Валидноста на постапката треба да се потврди во пропишани интервали, најмалку еднаш годишно, како и кога се врши некоја значајна промена на опремата. За овие резултати треба да се чуваат записи.

57. За да биде ефикасна стерилизацијата, целокупниот материјал треба да се подвргне на постапката на стерилизација.

58. Треба да се воспостават валидирани шеми на товарот, односно полнењето со производот за секој процес на стерилизација.

59. Биолошките индикатори се сметаат за дополнителен метод за контрола на стерилизацијата. Тие треба да се чуваат и користат во согласност со упатството на производителот, а квалитетот да се проверува со пропишана метода на испитување. Доколку се користат биолошки индикатори, треба да се превземаат стриктни мерки на внимание за да се избегне пренесување на микробиолошка контаминација од нив.

60. Треба да постојат јасни начини на разликување на производите што се стерилизирани и оние што не се. Секоја корпа, тацна или друг носач на производите или компонентите треба да бидат јасно означени со налепница со име на материјалот, бројот на серијата и ознака дали е стерилизиран или не е. Кога тоа е применливо, треба да се користат индикатори како што се ленти за автоклав, да се означат дали серијата (или подсеријата) го поминала процесот на стерилизација, но тие не се веродостоен показател дека целата серија, односно шаржа е стерилна.

61. Записите од стерилизација треба да бидат на располагање за секој циклус на стерилизација. Тие треба да бидат одобрени како составен дел на постапката за ставање на серија на лек во промет.

### **Стерилизација со топлина**

62. За секој циклус на стерилизација треба да се мерат времето и температурата со помош на инструменти и да се запишуваат со запишувач со доволно голем мерен опсег или со помош на друга опрема со соодветна точност и прецизност. Позициите на температурните сонди што се користат за контрола, односно запишување треба да се одредат со валидација и кога е можно, да се проверат во однос на друга независна температурна сонда поставена во иста положба.

63. Исто така, можат да се користат и хемиски и биолошки индикатори, но тие не треба да ги заменат физичките мерења.

64. Треба да се одреди времето што е потребно целиот товар, односно полнење со производ, да ја постигне пропишаната температура на стерилизација. Тоа време треба да се одреди за секој вид на полнење со производ што се стерилизира.

65. После фазата на висока температура на циклусот на стерилизација со топлина, треба да се превземаат мерки за спречување на контаминација во текот на ладењето. Секоја течност или гас за ладење што доаѓа во контакт со производот треба да се стерилизира.

### **Стерилизација со влажна топлина**

66. За да се контролира целата постапка потребно е да се мерат температурата и притисокот. Контролните инструменти треба да бидат независни од инструментите за мерење и запишување. Кога се користат автоматски системи за мерење и контрола, тие треба да бидат валидирани, за да се обезбеди дека се задоволени барањата за критичните процеси. Грешките во системот и во циклусот треба да ги регистрира самиот систем, така да може да ги воочи операторот. Отчитувањето на независниот индикатор на температура треба да се проверува рутински во однос на записот во текот на стерилизацијата. За стерилизаторите што имаат дренажа на дното од комората, може да биде неопходно да се бележи температурата и во таа позиција, во текот на траењето на стерилизацијата. Кога како дел од циклусот постои вакуум фаза, на комората треба често да се спроведува испитување на “тест на истекување”.

67. Предметите што треба да се стерилизираат, освен производите во затворени садови, треба да се завиткаат во материјал кој овозможува отстранување на воздухот и продирање на пареа, но и спречување на повторна контаминација после стерилизацијата. Сите делови на товарот, односно полнењето треба да бидат во контакт со агенсот за стерилизација на бараната температура и во текот на бараниот временски период.

68. Треба да се обезбеди дека пареата што се користи за стерилизација е со соодветен квалитет и дека не содржи адитиви во мерка која би можела да предизвика контаминација на производот или опремата.

### **Стерилизација со сува топлина**

69. Постапката што се користи треба да опфаќа циркулација на воздух во комората и одржување на позитивен притисок за да се спречи влез на нестерилен воздух. Влезниот воздух треба да поминува низ HEPA филтер. Доколку оваа постапка се применува и за отстранување на пирогени супстанции, треба да се спроведат одредени испитувања со користење на ендотоксини, како дел од процесот на валидација.

### **Стерилизација со зрачење**

70. Стерилизацијата со зрачење воглавно се користи за стерилизација на материјали и производи што се осетливи на топлина. Многу производи и некои материјали за пакување се осетливи на зрачење, така што оваа метода е дозволена само во случаи кога експериментално е докажано дека нема да има штетно влијание на производот. Ултрависокофреквентното зрачење обично не се прифаќа како метод на стерилизација.

71. Во текот на постапката на стерилизација треба да се мери дозата на зрачење. За таа цел, треба да се користат индикатори дозиметри кои се независни од дозата, а кои квантитативно ја мерат дозата на зрачење што ја примил самиот производ. Дозиметрите треба да се постават со производот во доволен број и доволно блиску еден до друг, со цел да се обезбеди дека дозиметарот е секогаш во опсегот на зрачењето. Кога се користат пластични дозиметри, тие треба да се користат во опсегот на периодот на нивната калибрација. Апсорбанциите на дозиметрите треба да се отчитуваат во краток рок после изложувањето на зрачење.

72. Биолошките индикатори можат да се користат како дополнителна контрола.

73. При валидацијата треба да се земе во предвид влијанието на густината на пакувањето на производот при стерилизацијата.

74. Упатствата за ракување со материјалите треба да спречат мешање на озрачени од неозрачени материјали. Дисковите во боја што се осетливи на зрачење треба да се користат на секое пакување за да се воочи разликата во оние пакувања кои биле подложени на зрачење и оние што не се.

75. Вкупната доза на зрачење треба да се примени во рамките на однапред утврден временски интервал.

### **Стерилизација со етилен оксид**

76. Оваа метода треба да се користи само кога ни една друга метода не може да се примени. Во текот на процесот на валидација треба да се докаже дека методата нема штетно влијание на производот и дека условите и времето што е дозволено за ослободување од гасот ја намалуваат количината на простанатиот гас и продуктите на реакцијата до дефинираните прифатливи граници за одреден вид на производ или материјал.

77. Директниот контакт помеѓу гасот и клетките на микроорганизмите е од суштинско значење. Треба да се превземаат мерки на претпазливост за да се избегне присуството на организми кои можат да се најдат во материјалот, како што се кристали или суви белковини. Природата и количината на материјалот за пакување можат битно да влијаат на процесот.

78. Пред изложувањето на гасот, материјалите треба да се доведат на пропишани услови на влага и температура кои се неопходни во постапката. Времето кое е за тоа потребно треба да се утврди и урамнотежи во однос на потребата да се сведе на минимум времето пред стерилизација.

79. Секој стерилизационен циклус треба да се следи со помош на соодветни биолошки индикатори, со употреба на потребен број индикатори распоредени по товарот на производот. Добиените податоци се составен дел на документацијата за серијата.

80. За секој стерилизационен циклус треба да се водат записи за времето кое е потребно да се спроведе циклусот, за притисокот, температурата и влагата во самата комора во текот на процесот, за концентрацијата на гасот, како и за вкупната искористена количина на гасот.

81. По стерилизацијата, товарот на производот треба да се чува на контролиран начин, во услови на вентилација која ќе овозможи преостанатиот гас и продуктите на реакцијата да се намалат на дефинираното ниво. Постапката треба да биде валидирана.

#### **Филтрација на производи кои не можат да се стерилизираат во крајно пакување**

82. Самата филтрација не се смета за доволна кога е можна стерилизација во крајно пакување. Предност се дава на стерилизација со пареа. Доколку производот не може да се стерилизира во крајно пакување, раствори или течности можат да се филтрираат во претходно стерилизиран контејнер преку стерилен филтер со номинална големина на порите од 0.22 микрони (или помалку), или барем преку филтер кој има идентични особини на задржување на микроорганизмите. Таквите филтри можат да отстранат поголем дел на бактерии и габи, но не и сите вируси и микоплазми. Треба да се разгледа можноста процесот на филтрација да се дополни на извесен начин со термичка стерилизација.

83. Поради потенцијални дополнителни ризици на методите на филтрација во споредба со останатите методи на стерилизација, се препорачува дополнителна филтрација непосредно пред полнењето, преку уште еден стерилизиран филтер кој ги задржува микроорганизмите. Завршната стерилна филтрација треба да се изврши што е можно поблиску до местото на кое се врши полнењето.

84. Филтрите треба да бидат со карактеристики да испуштањето на влакна биде минимално.

85. Интегритетот на стерилизираниот филтер треба да се провери пред употреба и да се потврди непосредно после употребата, со помош на соодветни методи, како што се bubble point (точка на излегување на меурчиња), брзина на дифузија или тест на поднесување на притисок. Времето што е потребно да се филтрира познат волумен на раствор bulk и разликата на притисокот на филтерот треба да се одредат во текот на валидацијата, а било кое значително отстапување од тоа во текот на редовното производство, треба да се забележи и испита. Резултатите од овие проверки треба да бидат составен дел на евиденцијата за производство на серијата. Интегритетот на филтерот за гас и воздух треба да се потврди после употребата. Интегритетот на останатите филтри треба да се потврдува во соодветни интервали.

86. Ист филтер не треба да се користи подолго од еден работен ден, освен ако таквата употреба е валидирана.

87. Филтерот не треба да влијае на производот, на пример да апсорбира состојки од него или да ослободува супстанции во него.

### **Финализација на стерилни производи**

88. Садовите треба да се затвараат во согласност со соодветни, валидирани методи. Садовите што се затвораат со запечатување (на пр. стаклени или пластични ампули) треба да се подвргнат на 100% испитување на интегритетот. Интегритетот на примерокот на сите видови на садови треба да се контролира во согласност со соодветна метода на испитување.

89. Садовите што се затвараат под вакуум треба да се испитаат на одржување на вакуумот после соодветен, претходно одреден временски период.

90. Наполнетите садови на парентералните производи треба индивидуално да се проверуваат на контаминација со честици или на други недостатоци. Кога проверката се врши визуелно, треба да се врши под соодветни и контролирани услови на осветлување и позадина. Операторите кои ја вршат проверката треба да вршат редовни прегледи на очите, со наочари ако ги носат и треба да им се овозможат чести паузи во текот на работата. Кога се користат други методи на проверка, процесите треба да се валидираат, а работата на опремата да се проверува во претходно утврдени интервали. За овие резултати треба да се чуваат записи.

### **Контрола на квалитетот**

91. Испитувањето на стерилноста што се врши на готов производ треба да се смета само како последна во низата на контролни мерки, со чија помош се обезбедува стерилност. Тестот на стерилност треба да биде валидиран за секој одреден производ.

92. Во случаи кога е одобрено параметарско ставање на серија во промет, посебно внимание треба да се посвети на валидацијата и следењето на целокупниот производен процес.

93. Примероците кои се земени за испитување на стерилноста треба да бидат репрезентативни и да ја претставуваат целата серија, но посебно треба да опфаќаат и примероци земени од оние делови на серијата кои се сметаат за најризични во поглед на контаминацијата, на пример:

а) за производи кои се полнети под асептични услови, примероците треба да опфаќаат и садови наполнети на почетокот и на крајот на секоја серија и после некои значителни интервенции,

б) или за производи кои се стерилизирани со топлина во контактни садови (внатрешно пакување), треба да се земаат примероци од потенцијално најладните делови од оптеретувањето на стерилизаторот.

## **АНЕКС 2 - ПРОИЗВОДСТВО НА БИОЛОШКИ ЛЕКОВИ КОИ СЕ КОРИСТАТ ВО ХУМАНАТА МЕДИЦИНА**

### **Подрачје на примена**

Методите кои се користат во производство на биолошки лекови спаѓаат во критични, затоа е важно да постојат соодветни прописи и надзор од надлежните институции. Биолошките лекови можат да се дефинираат во најголем дел врз основа на производните

постапки кои се користат во процесот на производство. Овој анекс се однесува на биолошките лекови<sup>1</sup> кога во производството се користени:

- а) микробиолошки култури, освен оние кои се производ на рекомбинантна ДНК - техника;
  - б) микробиолошки и клеточни култури, вклучувајќи ги и тие што се производ на рекомбинантна ДНК - техника или хибридома техника;
  - в) екстракција од биолошките ткива;
  - г) размножување на живи агенси во ембриони или во животни.
- (За лековите од категорија а) не мора да се применуваат сите аспекти од овој анекс).

<sup>1</sup> Биолошки лекови произведени со употреба на методата од а) до г) се: вакцините, имуносерумите, антигените, хормоните, цитокините, ензимите и другите производи на ферментација (вклучувајќи ги и моноклоналните антитела и производите добиени од рекомбинантна ДНК).

Напомена:

Овој анекс е во согласност со соодветните општи барања предложени од страна на СЗО, а кои се однесуваат на производните капацитети и лаборатории за контрола на квалитет. Неопходно е да се посвети внимание и на другите насоки како што се нпр. насоки за моноклоналните антитела и насоките за производи добиени со рекомбинантна ДНК - техника (Прописи на Европската унија за лековите, том 3).

### **Начела**

Производството на биолошките лекови опфаќа одредени специфичности условени со природата на овие производи и процесите на производство. Начинот на кој биолошките лекови се произведуваат, начинот на кој се врши испитувањето на квалитетот, како и начинот на нивната примена, бара примена на посебни мерки на претпазливост.

За разлика од конвенционалните лекови кои се произведуваат со употреба на хемиски и физички методи и кај кои е можно високо ниво на постојаност, производството на биолошки лекови подразбира употреба на биолошки процеси и материјали, како што се култивација на клетки или екстракција на материјали од живи организми. Овие биолошки процеси можат да покажат својствена променливост, така што опсегот и природата на споредните производи можат да варираат. Материјалите што се користат во овие процеси на култивација претставуваат добра подлога за развој на микробиолошки контаминенти (загадувачи).

Испитувањето на квалитетот на биолошките лекови обично вклучува примена на биолошки методи за испитување кои ги карактеризира поголема променливост од физичко - хемиските испитувања. Од тие причини, процесната контрола има големо значење во производството на биолошките лекови.

### **Персонал**

1. Персоналот кој работи во просториите во кои се произведуваат биолошки лекови (вклучувајќи ги и вработените задолжени за чистење, одржување или испитување на квалитетот) треба да поминат дополнителна обука специфична за дадениот процес на производство и која е во согласност со нивните задолженија и одговорности. На вработените треба да им се даваат соодветни упатства и обуки од хигиена и микробиологија.

2. Одговорното лице за производство и одговорното лице за контрола на квалитетот и ставањето на серија на лек во промет треба да бидат лица со завршен факултет од

областите фармација, медицина, биологија, ветеринарна медицина или хемија со дополнителна обука од областите бактериологија, вирусологија, биометрија, имунологија, паразитологија и фармакологија, со соодветно практично искуство, кое им овозможува да вршат работи од својата надлежност, како и со соодветно знаење за мерките за заштита на животната средина.

3. Имунолошката состојба на вработените е од значење за безбедноста на производите. Целокупниот персонал ангажиран во производството, одржувањето, испитувањето и негата на животните треба да се вакцинира со соодветни специфични вакцини, кога тоа е неопходно, и треба да подлежат на редовна здравствена контрола (вклучувајќи ги и инспекторите). Покрај очигледниот проблем кој се однесува на изложеноста на персоналот на инфективните агенси, потенцијалните токсини или алергени, неопходно е да се избегне ризикот од контаминација на производната серија со инфективни агенси. Во начело, посетителите не треба да имаат пристап до производните простории.

4. Вработените со променет имунолошки статус кои би можеле штетно да влијаат на квалитетот на производот, треба да се отстранат од работа во производните простории. Производството на BCG вакцини и туберкулински производи треба да се ограничи на персонал кој внимателно се контролира со редовна проверка на имунолошкиот статус или рендгенско снимање на белите дробови.

5. Во текот на работниот ден вработениот персонал не треба да поминува од просторија во која е изложен на живи организми или животни, во простории во кои се ракува со други производи или различни организми. Ако таквиот премин не може да се избегне, сите вработени треба да се придржуваат на јасно утврдените мерки за деконтаминација, вклучувајќи ги и промените на облеката и обувките, а кога е тоа неопходно и туширање.

### **Простор и опрема**

6. Степенот на контрола на средината во поглед на микробиолошката контаминација и контаминација со честички во просторијата за производство треба да биде прилагодена на производот и соодветната фаза на производниот процес, при што треба да се води сметка за нивото на контаминација на почетните материјали и ризикот во однос на готовиот производ.

7. За да се спречи ризикот од вкрстена контаминација помеѓу биолошките лекови, особено во текот на оние фази на производниот процес во кои се користат живи организми, треба да се воведат дополнителни мерки на претпазливост кои се однесуваат на производните простории и опремата, како што се користење на наменска просторија и опрема, кампањско производство и употреба на затворени системи. Природата на производите и опремата за нивно производство го одредуваат нивото на раздвоеност, потребно за да се избегне вкрстената контаминација.

8. Во принцип, посебно наменети производни простории треба да се користат за производство на BCG вакцини и за ракување со живи организми кои се користат во производство на туберкулинските производи.

9. Посебно наменети простори треба да се користат за ракување со *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani* до завршетокот на инактивацијата.

10. Кампањското производство е прифатливо за другите организми кои создаваат спори, со тоа што просториите треба да бидат посебно наменети само за таа група на производи и во еден временски интервал да не се произведува повеќе од еден производ.

11. Истовремено производство во иста просторија, со употреба на затворени системи на биоферментори, е прифатливо за производи како што се моноклоналните антители и производи добивени со рекомбинантна ДНК - технологија.

12. Производните постапки по извршената берба можат да се спроведат истовремено, во иста производна просторија, со тоа што претходно треба да бидат превземени сите мерки на претпазливост за да се спречи вкрстена контаминација. За инактивираните вакцини и токсиди таков паралелен производен процес може да се изведе исклучиво после инактивација на културата или после детоксификација.

13. Просториите под позитивен воздушен притисок треба да се користат за производство на стерилни производи, но специјалните простории кај кои постои изложеност на патогени треба да имаат негативен притисок со цел изолација. Кога просториите се под негативен притисок или коморите се користат за асептично производство на патогени, тогаш тие треба да бидат во опкружување на стерилна зона под позитивен притисок.

14. Уредите за филтрација на воздухот треба да бидат специфични за соодветната производна просторија. Не смее да дојде до кружење на воздухот од просториите во кои се ракува со живи патогени организми.

15. Распоредот и дизајнот на производните простории и опремата треба да овозможуваат ефикасно чистење и деконтаминација (на пр. со фумигација). Постапките за чистење и деконтаминација треба да бидат валидирани.

16. Опремата која се користи при ракување со живи организми треба да биде проектирана така да ги одржува културите во чиста состојба, односно неконттаминирани од надворешни извори.

17. Цевните разводи, вентилите и издувните филтри треба да бидат правилно проектирани така да го олеснуваат чистењето и стерилизацијата. Треба да се користат системи во кои е возможно “чистење на место” и “стерилизација на место”. Вентилите на садовите за ферментација треба да бидат такви да можат потполно да се стерилизираат со водена пара. Филтрите за воздух треба да бидат хидрофобни и валидирани за пропишаниот рок на траење.

18. Примарната изолација треба да биде проектирана и контролирана така да може да се докаже дека не постои ризик од пропуштање.

19. Отпадните материи кои можат да содржат патогени микроорганизми, треба да бидат ефикасно деконтаминирани.

20. Во случај на променливост на биолошките производи или процеси, некои адитиви, односно други супстанции треба да се измеруваат во тек на производниот процес (пуфери и сл.). Во такви случаи, малите залихи на овие супстанции можат привремено да се чуваат во производните простории.

### **Простории за животни и нега на животните**

21. За производство на многу биолошки производи се употребуваат животни. На пример, за полио вакцини - мајмуни, за змиски противотрови - коњи и кози, за вакцини против беснило - зајачиња, глувци и хрчци, за серумски гонадотропин - коњи. Животните се користат и при испитување на квалитетот на повеќе серуми и вакцини. На пример, вакцина против голема кашлица - глувци, испитување на присуство на пирогени - зајачиња, контрола на БЦГ вакцина - заморци.

22. Основните барања за одделението за чување животни, нега и карантин, дадени се во директивите 86/6097ЕЕС. Просториите за чување на животните, кои се користат за производство и испитување на квалитетот на биолошки лекови, треба да бидат одвоени од просториите во кои се врши производство и се врши испитување на квалитетот. Здравствената состојба на животните од кои се добиваат некои почетни материјали, како и на животните кои се користат за контрола на квалитетот и за испитување на безбедноста, треба континуирано да се следи и забележува. За персоналот вработен во овие простории



треба да биде обезбедена посебна облека и простории за пресоблекување. Кога за производство или испитување на квалитет се користат мајмуни се бара посебно внимание, како што е наведено во важечките барања на СЗО за биолошки супстанции број 7.

### **Документација**

23. За спецификациите на почетните материјали од биолошко потекло може да биде потребно дополнителна документација за изворот, потеклото, постапките на производство, методите на испитување на квалитет кои се применуваат, а посебно за методите на микробиолошко испитување.

24. Рутински, потребни се спецификации за биолошки меѓупроизводи и полупроизводи (bulk).

### **Производство**

#### **Почетни материјали**

25. Изворот, потеклото и соодветноста на почетните материјали треба да бидат јасно дефинирани. Кога испитувањата на квалитетот траат подолго време, може да се дозволи употреба на почетни материјали пред да се добијат резултатите од испитувањата. Во такви случаи, ставањето во промет на готовиот производ зависи од добиените резултати на тие испитувања.

26. Кога е потребно стерилизација на почетните материјали, таа треба да се изврши со топлина, кога тоа е можно. Кога е неопходно и други соодветни методи на стерилизација можат да се користат за инактивација на биолошкиот материјал (на пр. методата со зрачење).

#### **Систем на извор на семе и систем на клеточна банка**

27. За да се спречат несаканите отстапувања кои можат да произлезат од повторените субкултури или повеќекратните генерации, производството на биолошките лекови добиени од микробиолошки култури, клеточни култури или размножување во ембриони и животни, треба да се заснова на систем на главни, односно матични и работни извори на семе, односно систем на клеточна банка.

28. Бројот на генерации (дуплирање, пасажа) помеѓу примарниот извор на семето или клеточната банка и готовиот производ треба да биде во согласност со документацијата доставена во постапката за добивање одобрение за ставање во промет. Развојот на производниот процес (зголемување) не смее да предизвика промена на таквиот основен однос.

29. Изворите на семето и клеточната банка треба да бидат соодветно окарактеризирани и испитани на присуство на контаминенти. Нивната соодветност за употреба треба да биде докажана врз основа на постојаноста на особините и квалитетот на последователните серии на лекот. Изворите на семето и клеточната банка треба да бидат подготвени, чувани и користени на таков начин да во најголема можна мерка го намалат ризикот од контаминација или замена.

30. Подготовката на изворот на семето и клеточната банка треба да се врши во соодветни контролирани средини, за да се заштити изворот на семето и клеточната банка и ако е тоа можно, поради заштита на персоналот кој ракува со нив. Во постапката на подготовка на изворот на семето и клеточната банка, не треба истовремено да се ракува

со некој друг жив или инфективен материјал (на пр. вируси, клеточни линии или клеточни врсти) во иста просторија, ниту од страна на ист персонал.

31. Податоците за стабилност и обновување на изворот на семето и клеточната банка треба да бидат документирани. Садовите за чување на изворот на семето треба да бидат херметички затворени, јасно означени и одржувани на соодветна температура. Евиденцијата треба да се води детално. Температурата на чување во ладните комори треба да се бележи без прекин и треба постојано да се проверува течниот азот. Секое отстапување од дозволените граници и секоја корективна активност треба да биде запишана.

32. Само на овластените лица им е дозволено да ракуваат со материјалот и тоа ракување треба да биде под надзор на одговорното лице. Пристапот до складираниот материјал треба да биде контролиран. Различните извори на семе и клеточната банка треба да се чуваат на начин со кој ќе се избегне мешање или вкрстена контаминација. Пожелно е да се раздвојат изворите на семето и клеточната банка и нивните делови да се чуваат на различни места, за да се избегне ризикот од целосен губиток.

33. Сите садови со главни или работни банки на клетки и извори на семе треба да се чуваат на идентичен начин. Кога еднаш ќе се извадат од магацините, садовите не смеат повторно да се вратат.

### **Производни постапки**

34. Карактеристиките на подлогите, како што се на пр. хранливите својства, треба да се докажат.

35. Додавањето на материјалот или културите во ферменторот и другите садови, како и земањето примероци, треба да се врши под внимателно контролирани услови, за да се спречи појава на контаминација. Треба да се води сметка садовите да бидат правилно поврзани кога се врши додавањето на материјалот или земањето примероци.

36. Центрифугирањето и мешањето на производите може да доведе до создавање на аеросоли, па често пати е неопходно овие производни операции да се изолираат, за да се спречи пренос на живите микроорганизми.

37. Ако е можно, подлогите треба да се стерилизираат “на лице место” (“in city”). Треба да се користат, кога тоа е можно, вградени таканаречени “in-line” стерилизациони филтри во производната линија, за рутинско додавање на гасови, подлога, киселина или база, антипенечки средства и сл. во ферменторите.

38. Внимателно треба да се разгледа валидацијата на било какво неопходно отстранување или инактивација на вируси.

39. Во случаи кога процесите на отстранување или инактивација на вируси се вршат во текот на производството, потребно е да се превземаат посебни мерки на претпазливост со кои се спречува ризикот на повторна контаминација на третираниите производи со производи кои претходно не се третирани.

40. За хроматографија се користи разновидна опрема и таква опрема треба, по правило, да биде наменета за пречистување само на еден производ, како и да биде стерилизирана или дезинфицирана помеѓу серии. Треба да се избегнува користење на иста опрема во различни фази на производство. Треба да се дефинираат критериуми на прифатливост, рок на употреба, постапки за дезинфекција или стерилизација на колоните.

### **Контрола на квалитет**

41. Процесната контрола има особено важна улога за обезбедување на постојаност на процесот на производство, односно квалитетот на биолошките лекови. Испитувањата кои

се важни за квалитетот (на пр. отстранување на вируси), а кои е невозможно да се извршат на готов производ, треба да се вршат во соодветната фаза на производството.

42. Во некои случаи неопходно е да се сочуваат примероците од меѓупроизводите во доволни количини и под соодветни услови на чување, за да се спречи повторување на испитувањето на квалитетот, поради евентуална повторна потврда на квалитетот на серијата.

43. Континуирано следење на одредени производни постапки е неопходно, како на пример во случај на ферментација. Овие податоци се составен дел на документацијата за серијата.

44. Кога се користи континуирана култура, посебно внимание треба да се посвети на оние барања за испитување на квалитетот кои произлегуваат од специфичноста на производната постапка.

## **АНЕКС 3 - ПРОИЗВОДСТВО НА РАДИОФАРМАЦЕВТСКИ ЛЕКОВИ**

### **Начела**

Производството и ракувањето со радиофармацевтски лекови е потенцијално опасно. Нивото на ризик особено зависи од видот на емитирано зрачење и времето на полураспаѓање на радиоизотопот. Посебно внимание треба да се посвети на спречувањето на вкрстена контаминација, чувањето на радионуклеидните контаминенти и отстранувањето на отпадот. Неопходно е да се има во предвид фактот дека повеќето радиофармацевтски лекови најчесто се произведуваат во мали серии. Некои радиофармацевтски лекови, поради краткото време на полураспаѓање, се ставаат во промет и пред завршување на одредени испитувања кои ги врши контролата на квалитет. Затоа континуираната проценка на ефикасноста на системот за обезбедување на квалитетот е мошне значајна.

### **Персонал**

1. Сите вработени (вклучувајќи ги и вработените задолжени за чистење и одржување) во просториите во кои се произведуваат радиоактивни производи треба да поминат дополнителна обука специфична за овој вид на производи. Персоналот треба да добива детални упатства и соодветна обука за заштита од зрачење.

### **Простор и опрема**

2. Радиоактивните производи треба да се произведуваат, пакуваат, чуваат, како и да се испитува нивниот квалитет, во простории кои се за тоа наменети и одвоени од останатите простории. Опремата која се користи во производството треба да биде наменета исклучиво за радиофармацевтски лекови.

3. Со цел задржување на радиоактивните честички, може да биде неопходно воздушниот притисок во просториите во кои се сместени радиофармацевтските производи да биде понизок во споредба со просториите во опкружувањето. Но, важно барање е и производите да се заштитат од контаминација од опкружувањето.

4. За стерилните радиофармацевтски лекови, производните простори во кои лековите или паковниот материјал можат да бидат изложени на влијанието на средината, треба да одговараат на класификацијата на просториите, пропишана во анекс 1 (Производство на стерилни медицински производи). Ова барање може да се исполни со примена на работни места со обезбеден ламинарен проток на НЕРА-филтриран воздух и со поставување на

воздушни пропусници. Производните простории треба да се наоѓаат во опкружување што одговара најмалку на класа D.

5. Воздухот кој се отстранува од просториите во кои се ракува со радиоактивни производи, не смее да кружи во затворен систем, а одводите за воздух треба да бидат проектирани да се избегне можно загадување на околината со радиоактивни честички и гасови.

Треба да постои систем со кој се спречува продирање на воздухот низ одводните цевки во чистата зона, кога вентилаторот за одвод не работи.

### **Производство**

7. Валидација на производството, процесната контрола, односно следењето на сите параметри на производството и амбиенталните услови се од големо значење во случаите кога е неопходно да се донесе одлука дали серијата или производот ќе се стави во промет или ќе се одбие, пред завршување на сите испитувања на квалитетот.

### **Контрола на квалитет**

8. Во случај производот да треба да биде испорачан пред добивање на резултатите од испитувањето на квалитетот, не е исклучена потребата за донесување на формална пишана потврда, односно одобрение од квалификуваното лице за ставање на серија во промет (QP), за исполнетост на барањата за квалитет за дадената серија на радиофармацевтскиот производ. Треба да постојат пишани стандардни оперативни постапки (СОП) со кои се пропишуваат сите оние податоци за производството и испитувањето на квалитет, кои треба да се разгледаат пред да се стави во промет серијата на производот, односно пред таа да се испорача. Треба да се пропишаат мерките кои квалификуваното лице за ставање на серија во промет треба да ги превземе, ако после испораката се добијат незадоволителни резултати од испитувањето на квалитетот.

9. Ако не е поинаку наведено во документацијата за добивање одобрение за ставање на радиофармацевтскиот лек во промет, треба да се чуваат референтни примероци од секоја серија.

### **Дистрибуција и повлекување на производ**

10. Треба да се води евиденција за дистрибуцијата на радиофармацевтските производи. Треба да постои пишана процедура со која се пропишуваат мерките кои треба да се превземаат при повлекување од промет на неисправните радиофармацевтски лекови. Постапката за повлекување на радиофармацевтските лекови од промет треба да биде остварлива во мошне краток временски период.

## **АНЕКС 4 - ПРОИЗВОДСТВО НА МЕДИЦИНСКИ ГАСОВИ**

### **1. Начела**

Овој анекс се однесува на производство на медицински гасови, што претставува посебен индустриски процес со кој производителите на лекови не се занимаваат во својата секојдневна работа. Документот не содржи дел за производството и ракувањето со медицински гасови во болниците, што е предмет на други национални прописи, иако соодветните подрачја од овој анекс можат да бидат основа за таквите активности. Производството на медицински гасови воглавно се врши во затворени системи, така што

контаминацијата на производите од опкружувањето е минимална. Меѓутоа, постои ризик од вкрстена контаминација со други гасови. Производството на медицински гасови треба да биде во согласност со основните барања за Добра производствена пракса (GMP), со другите применливи анекси, стандардите од фармакопејата и со овој анекс.

## **2. Персонал**

2.1. Квалификуваното лице за ставање на серија во промет, освен практично искуство треба да поседува широко знаење за производството и контролата на медицинските гасови.

2.2. Персоналот кој учествува во производството на медицински гасови треба да ги познава барањата на Добрата производна пракса за медицински гасови и да биде свесен за критичните места и потенцијалните опасности по пациентите од лековите во облик на медицински гасови.

## **3. Простор и опрема**

### **3.1. Простор**

3.1.1. Медицинските гасови треба да се полнат во простории/зони одвоени од немедицински гасови и помеѓу тие зони не треба да има размена на садови. Во посебни случаи принципот на кампањско полнење во иста зона може да се прифати, под услов да се превземаат посебни мерки на претпазливост и да се изврши неопходната валидација.

3.1.2. Во просториите треба да има доволно простор за различни постапки што се превземаат во производството, испитувањето и чувањето, за да се избегне ризикот од замена. Просториите треба да бидат чисти и уредни за да се обезбедат услови за непречена работа и соодветно складирање.

3.1.3. Зоните за полнење треба да бидат доволно големи и да имаат таков распоред кој овозможува:

а) одвоени и означени простории за различни гасови;

б) јасно означување и одвојување на празните боци и боците во различни фази на полнење за секоја боца поединечно (на пр. “чека полнење”, “наполнето”, “карантин”, “одобрено за ставање во промет”, “одбиено”).

Начинот на кој се постигнуваат овие различни нивоа на раздвоеност зависи од видот, обемот и сложеноста на постапката, но можат да се користат означени зони, оддели, рампи, прегради и ознаки или други соодветни начини.

### **3.2 Опрема**

3.2.1. Целата неопходна опрема за производство и испитување треба да се квалификува на правилен начин и редовно да се калибрира.

3.2.2. Треба да се обезбеди одреден гас да се полни во соодветен сад. Помеѓу цевките кои спроведуваат различни гасови не треба да постои никаква меѓусебна врска, освен кај валидираното автоматско полнење. Цевководите треба да се опремаат со приклучоци за полнење, кои одговараат само за вентилот одреден за соодветниот гас или мешавина на гасови, така што погрешен сад не може да биде приклучен на цевководот (користење на цевоводи и приклучоци за вентили може да се регулира со национални или меѓународни стандарди).

3.2.3. Постапката за поправање и одржување на опремата не треба да влијае на квалитетот на медицинскиот гас.

3.2.4. Полнењето на немедицински гасови треба да се избегнува во зоните и со опремата за полнење на медицински гасови. Може да се направи исклучок ако квалитетот на гасот кој се користи за немедицински цели е најмалку со истиот квалитет како медицинскиот гас, а стандардите на Добра производна пракса се исполнети. Треба да постои валидирана метода за спречување на враќањето на немедицинскиот гас низ цевоводот како би се спречила натамошна контаминација на медицинскиот гас.

3.2.5. Резервоарите за чување и подвижните резервоари за испорака треба да се соодветни за секој вид на гас и неговиот пропишан квалитет. Течните медицински гасови можат да се чуваат или транспортираат во исти резервоари како и истиот немедицински гас, под услов квалитетот на немедицинскиот гас да е ист како квалитетот на медицинскиот гас.

#### **4. Документација**

4.1. Податоците во евиденциите за секоја серија на наполнети боци треба да обезбедат следивост на секоја наполнета боца низ сите значајни аспекти на соодветните постапки на полнење.

Документацијата треба да го содржи следното:

- име на производот;
- датум и време на полнење;
- податоци за местото на полнење;
- податоци за користената опрема;
- име и податоци согласно спецификацијата на гасот или секој поединечен гас во смеса;
- постапки за подготовка пред полнење;
- количина и маса на боците пред и после полнење;
- име на лицето кое ја извршило постапката на полнење;
- иницијали на операторот за секој важен чекор (расчистување на линијата, прием на боците, празнење на боците итн.);
- клучни параметри потребни за обезбедување на правилно полнење под стандардни услови;
- резултати од испитувањето на контрола на квалитетот, а кога пред испитувањето е вршена калибрација на опремата, документацијата треба да содржи резултати за референтната спецификација за гасот и резултати од проверката на калибрацијата;
- резултати од соодветните испитувања со кои се утврдува дека садовите се наполнети;
- примерок од налепницата со број на серијата;
- детали за проблемите или невообичаените настани и потпис на одговорното лице за одобрување на отстапувањето од упатството за полнење;
- датум и потпис на одговорното лице за постапката на полнење, со што се потврдува дека постапката е извршена во согласност со оперативната постапка.

#### **5. Производство**

5.1. Сите критични фази во постапките на производство треба да се валидираат.

##### **5.2. Производство на полупроизводи**

5.2.1. Производството на полупроизводи на гасови наменети за медицинска употреба може да се врши со хемиска синтеза или можат да се добиваат од природни извори со прочистување, ако е тоа потребно (на пр. во фабрика за сепарација на воздухот). Овие

гасови треба да се сметаат за активни фармацевтски супстанции или фармацевтски полупроизводи, во согласност со одлуката на надлежната институција. 5.2.2. Треба да постои документација во која се специфицира чистотата на гасот, другите компоненти и можните онечистувања кои можат да бидат присутни во изворниот гас и при фазите на прочистување, доколку тоа е изводливо. Треба да постои шематски приказ на секоја производна постапка.

5.2.3. Сите фази на сепарација и прочистување треба да се проектирани за постигнување на соодветна ефикасност. На пример, онечистувањата кои би можеле несакано да делуваат на одредена фаза на прочистување треба да се отклонат пред таа фаза.

5.2.4. Ефикасноста на постапката за сепарација и прочистување треба да се валидира и понатаму да се следи во согласност со резултатите од валидацијата. Кога е неопходно, треба да се обезбеди континуирана процесна контрола со цел следење на процесот. Одржувањето и замената на потрошни делови од опремата, на пр. филтри за прочистување, треба да се заснова на резултатите од следењето на процесот и валидацијата.

5.2.5. Ако е можно, потребно е да се документираат граничните вредности на процесната температура, а процесната контрола треба да опфаќа и мерење на температурата.

5.2.6. Потребно е да се валидираат компјутеризирани системи кои се користат во процесите на контрола и континуираното следење на процесот на производство.

5.2.7. За континуираните процеси потребно е да се документираат сите податоци во врска со контролата на квалитетот на полупроизводите на гасот.

5.2.8. Во текот на производството на гасови треба континуирано да се следат квалитетот и онечистувањата на гасот.

5.2.9. Водата за разладување, во текот на компресија на воздухот, треба микробиолошки да се контролира, кога е во контакт со медицинските гасови.

5.2.10. Сите постапки на пренос, вклучувајќи ги и контролите пред пренос на течниот гас од примарните складишта, треба да бидат во согласност со пишаните процедури со цел да се избегне контаминација. Линијата на трансфер треба да содржи еднонасочен вентил или друго погодено средство. Посебно внимание треба да се посвети на миењето на флексибилните споеви, спојниците и конекторите.

5.2.11. Испораките на гасови можат да се додаваат во резервоари за складирање на полупроизводи на гасови кои содржат исти гасови од претходната испорака. Резултатите од примероците треба да покажат дека квалитетот на испорачениот гас е прифатлив. Таквиот примерок може се земе од:

- испорачаниот гас пред додавањето на испораката; или
- од резервоарот за полупроизвод после додавањето и мешањето.

5.2.12. Полупроизводот на гас наменет за медицинска употреба се смета за серија, се испитува неговиот квалитет во согласност со соодветната монографија од фармакопејата и се одобрува за полнење.

### **5.3. Полнење и означување**

5.3.1. За полнење на медицинските гасови треба да се утврди соодветен број на серија.

5.3.2. Садовите за медицински гасови треба да бидат во согласност со соодветните технички спецификации. Излезните вентили на боците треба да бидат пломбирани со печати за заштитен производ после полнењето. За да се обезбеди соодветна заштита од контаминација, боците треба да имаат сигурносни вентили за одржување на минимален притисок.

5.3.3. Цевоводите за полнење на медицински гасови, како и боците, треба да се користат само за поединечни медицински гасови или поединечна смеса на медицински гасови (види точка 3.2.2). Треба да постои систем кој обезбедува следење на боците и вентилите.

5.3.4. Чистењето и прочистувањето на опремата за полнење и цевоводите треба да се врши во согласност со пишаните процедури. Ова е посебно важно после постапката за одржување или прекин во интегритетот на системот. Испитувањата на отсуство на контаминенти треба да се вршат пред линијата да се пушти во употреба. Потребно е да се води евиденција за чистењето.

5.3.5. Боците треба да подлежат на интерна визуелна проверка кога:

- се потполно нови;
- при било какви тестирања на хидростатичкиот притисок или со еквивалентна метода.

По вградување на вентил, вентилот треба да се држи на позиција “затворено” за да се спречи влегување на било какви контаминенти во боцата.

5.3.6. Проверките пред полнење треба да содржат:

- проверка со која се утврдува резидуалниот притисок (>3 до 5 бари) што потврдува дека боцата не е празна;

- боците без резидуален притисок треба да се остават на страна поради дополнителни мерења, за да се утврди дека не се контаминирани со вода или други загадувачи. Ова може да подразбира чистење со валидирани методи или визуелна проверка, како што е пропишано;

- проверка дали сите оштетени етикети на серијата и другите оштетени етикети се отклонети;

- визуелна, надворешна проверка на секој вентил и сад на механички оштетувања, лачни изгореници, метални струготини и други оштетувања и контаминација со масло или маснотии; боците треба да се чисти, испитани и одржувани на правилен начин;

- проверка на вентилниот спој на секоја боца или криоген сад заради потврда дека се работи за соодветен тип за наменетиот медицински гас;

- потврда дека е направено испитување со хидростатички притисок со дата и број или потврда за слично испитување, како и дека резултатите се сеуште валидни во согласност со националните или меѓународните стандарди;

- проверка дека секој сад е кодиран со боја во согласност со соодветниот стандард.

5.3.7. Боците кои се вратени на повторно полнење треба да се подготват многу внимателно за ризикот од контаминација да се сведе на минимум. За компримираните гасови неопходно е да се постигне максимално теоретско ниво на онечистување од 500 ppm v/v за притисок на полнење од 200 бар (и еквивалентните вредности за другите притисоци на полнење).

Боците можат да се подготват на следниот начин:

- секоја заостаната количина на гас треба да се отстрани од боцата со празнење на садот најмалку до резидуалниот апсолутен притисок од 150 милибари, или

- со продувување и прочистување на секој сад со користење на валидирани методи (делумно продувување под притисок до најмалку 7 бари, а потоа издувување).

Кај боците со вентили за одржување на резидуалниот (позитивен) притисок, доволно е едно празнење под вакуум од 150 милибари, ако притисокот е позитивен. Како друга можност, би требало да се направи комплетна анализа на заостанатиот гас за секој сад.

5.3.8. Потребно е да се спроведат соодветни проверки за да се потврди дека сатовите се наполнети. Индикација дека полнењето е правилно претставува топлата надворешност на боцата, што може да се потврди со благ допир на боцата во текот на полнењето.

5.3.9. Секоја боца треба да биде означена и кодирана со боја. Број на серија, датум на полнење и датум на истекнување на рокот на употреба можат да бидат на посебна етикета.



## **6. Контрола на квалитет**

6.1. Водата што се користи за испитување со хидростатички притисок треба да е најмалку со квалитет на водата за пиење и треба рутински да се следи микробиолошката чистота.

6.2. Секој медицински гас треба да се испитува и стави во промет во согласност со неговата спецификација. Освен тоа, треба да се испита дали е усогласен со соодветната монографија од фармакопеја.

6.3. Полупроизводот на гасот треба да се одобри за полнење (види точка 5.2.12).

6.4. Во случај на поединечен медицински гас кој се полни по пат на повеќецилиндрен цевовод, најмалку една боца на производ од секое полнење на цевоводот треба да се испитува на идентитет, состав и ако е потребно содржина на вода при секое менување на боцата на цевоводот.

6.5. Во случај на поединечен медицински гас кој се полни во боца еден по еден со поединечна постапка на полнење, барем една боца од секој непрекинат циклус на полнење треба да се испита на идентитет и состав. Пример за непрекинат циклус на полнење е една производна смена со ист персонал, опрема и серија на полупроизвод на гасот.

6.6. Во случај на медицински гас кој се произведува со мешање во боца од ист цевовод потребно е да се испита барем една боца од секој циклус на полнење од цевоводот на идентитет, состав и ако е потребно содржина на вода на сите гасовни компоненти, како и на идентитет на балансниот гас во смесата. Кога боците се полнат поединечно, секоја боца треба да се испита на идентитет и состав на гасовите од сите гасовни компоненти и треба да се испита барем една боца од секој непрекинат циклус на полнење на идентитет на балансниот гас во смесата.

6.7. Кога гасовите на линијата се мешани пред полнење (на пр. мешавина на азотен оксид, односно кислород) потребна е континуирана контрола на квалитетот на мешавината која се полни.

6.8. Кога боцата се полни со повеќе од еден гас, процесот на полнење треба да обезбеди гасовите правилно да бидат измешани во секоја боца и да се во потполност хомогени.

6.9. Пред пломбирање на заштитениот производ со печати, секоја наполнета боца треба да се провери на истекување, со соодветна метода. Ако се изведува узорцирање и испитување, тестот на истекување треба да се изврши после испитувањата.

6.10. Во случај на полнење на криоген гас во криогени садови поради испорака на корисниците, секој сад треба да се испита на идентитет и содржина.

6.11. Криогените садови, задржани од страна на корисниците, во кои повторно се полнат медицински гасови на лице место од наменски подвижни резервоари за испорака, не треба да се узорцираат после полнење ако компанијата која врши полнење испорача сертификат од анализа за примероците земени од подвижниот резервоар за испорака. Криогените садови задржани од страна на корисниците треба периодично да се испитуваат, за да се потврди дека содржината е во согласност со барањата на фармакопеата.

6.12. Освен ако не е поинаку наведено, чување на примероците не е потребно.

## **7. Складирање и ставање на серија во промет**

7.1. Наполнетите боци треба да се држат во карантин, додека не ги одобри квалификуваното лице одговорно за ставање на серија на лек во промет.

7.2. Боците со гас треба да се складираат покриени и не треба да се изложат на екстремни температури. Зоните за складирање треба да бидат чисти, суви, добро

вентилирани и без запаливи материјали, за боците да останат чисти до моментот на употреба.

7.3. Организацијата на магацините треба да овозможи раздвојување на различни гасови, како и полните од празните боци и да дозволи ротирање на залихите по системот “прв влезен - прв излезен”.

7.4. Боците со гас треба да се заштитат од изложување на неповолни временски услови во текот на транспортирањето. Посебни услови на складирање и транспорт треба да се применат за мешавини на гасови кај кои доаѓа до фазна сепарација при замрзнување.

### Речник

Во овој текст се наведуваат дефинициите што се однесуваат на производството на медицински гасови, а кои се користат во овој анекс.

**Боца** е подвижен сад под притисок со капацитет кој не надминува 150 литри. Во овој документ терминот боца подразбира и збир на боци или пакување на боци.

**Цевоводот** е опрема или апарат проектиран така да овозможува истовремено празнење или полнење на еден или повеќе садови со гас.

**Гас** е супстанција или смеса на супстанции во гасовита состојба при 1,013 бари (101,325 kPa и температура +150C или има притисок на испарување кој надминува 3 бари (300 kPa) на температура + 50 0C (ISO 10286).

**Фабрика за сепарација на воздухот** е фабрика за сепарација на воздухот која зема воздух од атмосферата и врши сепарација на тој воздух во гасовите кислород, азот и аргон преку процес на прочистување, чистење, компресија, ладење, ликвефакција и дестилација.

**Издучување** е намалување на притисокот на ниво на атмосферскиот притисок.

**Еднонасочен вентил** е вентил кој дозволува проток само во една насока.

**Компримиран гас** е гас полнет под притисок, кој е во гасовита состојба на температура -50 0C (ISO 10286).

**Сад** е криоген сад, резервоар, подвижен резервоар, боца, збир на боци или било кое друго пакување кое е во директен контакт со медицинскиот гас.

**Криоген гас** е гас кој преоѓа во течна состојба на 1,013 бари и температура под -150 0C.

**Криоген сад** е статичен или подвижен термички изолиран сад проектиран за чување на течни или криогени гасови. Гасот се испушта во гасна или течна состојба.

**Максимална теоретска резидуална нечистотија** е нечистотија на гасот која потекнува од претходна контаминација која се задржала после подготовката на боцата за полнење. Пресметувањето на максималната теориска нечистота е значајно само за компримиран гасови и под претпоставка овие гасови да се однесуваат како идеални гасови.

**Медицински гас** е било кој гас или смеса на гасови наменет за примена врз пациенти во терапевска, дијагностичка или профилактичка цел користејќи го нивното фармаколошко дејство, кој е класифициран како лек.

**Подвижен резервоар** е сад фиксиран на транспортното средство за пренос на течен или криоген гас.

**Полупроизвод на гас** е било кој гас наменет за медицинска употреба кој го поминал целокупниот произведен процес, освен завршното полнење.

**Празнење** е отстранување на гасот, кој заостанал во садот, со употреба на вакуум.

**Прочистување** е празнење и чистење на боцата:

- со издучување или празнење, или

- со издучување, делумно издучување под притисок со гасот за кој се работи, а потоа издучување.

**Резервоар** е статичен сад за складирање на течен или криоген гас.

**Збир на боци** се повеќе боци кои се со рамото прицврстени заедно и поврзани со цевовод, а кои се транспортираат и користат како единица.

**Тест со хидростатички притисок** е тест што се спроведува од безбедносни причини врз основа на националните или меѓународните стандарди за да се потврди дека боцата или резервоарот можат да издржат високи притисоци.

**Течен гас** е гас кој полнет под притисок е делумно во течна состојба (гас над течноста) на температура од  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Вентил** е направа за отварање или затворање на садот.

**Вентил за одржување на минимален притисок** е вентил со систем за спречување на враќање на гасот кој одржува одреден притисок (околу 3 до 5 бари над атмосферскиот притисок) за да се спречи контаминација во текот на употребата.

**Зона** е дел од производниот простор, кој е наменет за производство на гасови.

## **АНЕКС 5 – ПРОИЗВОДСТВО НА ХЕРБАЛНИ ЛЕКОВИ**

### **Начела**

Поради сложениот и променлив состав, бројот и малите количини на одредени активни состојки, контролата на почетните материјали, нивното чување и преработка заземаат посебно и значајно место во производството на лекови од хербално потекло.

### **Простории**

#### **Магацински простории**

1. Дрогата во сирова состојба треба да се чува во одвоени простории. Магацинскиот простор треба да биде добро проветрен и опремен за да се овозможи заштита од влез на инсекти и други животни, особено глодари. Потребно е да се превземаат ефикасни мерки, за да се спречи размножување на споменатите животни или микроорганизми внесени во магацинот со дрога и да се оневозможи вкрстена контаминација. Садовите треба да бидат распоредени така да воздухот може непречено да циркулира.

2. Посебно внимание треба да се посвети на чистотата и доброто одржување на магацинскиот простор, особено таму каде се создава прашина.

3. Складирањето на растенија, растителни екстракти, тинктури и други растителни препарати може да бара специфични услови во однос на влага, температура или заштита од светлина. Пропишаните услови треба да се обезбедат, одржуваат и контролираат.

#### **Просторија за производство**

4. Кога се создава прашина во текот на узорцирањето, мерењето, мешањето и во текот на преработката на дрогата и постапката на производство на хербален лек, треба да се превземаат посебни мерки, како што се отстранување на прашина, користење на наменски простории и т.н. со цел да се олесни чистењето и да се избегне вкрстената контаминација.

## Документација

### Спецификации за почетни материјали

5. Покрај податоците кои се опишани во Основните барања (поглавје 4, точка 4.11) во спецификациите на лековитите растителни дроги (хербални супстанции) треба да се наведат, секогаш кога е можно:

- ботаничкото име (ако е соодветно, со името на оригинаторот на класификација );
- поединости за потеклото на растението (земјата или регионот каде растението е собрано, а кога е можно, треба да се наведе начинот на одгледување, времето на жетвата, постапките на собирање, евентуално употребени пестициди при одгледувањето и сл.);
- податок дали се користи цело растение или само еден нејзин дел;
- кога се набавува правилно исушена дрога, опис на методата на сушење;
- опис на растението и соодветни макроскопски испитувања;
- соодветни методи на идентификација кои вклучуваат, кога е можно, испитување и идентификација на познати активни супстанции или карактеристични состојки. Референтниот оригинален примерок треба да биде сочуван и достапен за потребите на идентификација;
- постапката за одредување на содржината на активната супстанција која е носител на терапевтското дејство или карактеристичната состојка;
- соодветни методи за одредување на можна контаминација со пестициди и дозволени гранични вредности;
- методи за испитување на можни контаминации со габички, односно микроорганизми (испитување на микробиолошка чистота), вклучувајќи алфатоксини, присуство на паразити, како и дозволена граница на прифатливост;
- метода на испитување на присуство на тешки метали и други потенцијални контаминенти – загадувачи или фалсификати на дрога;
- метода на испитување на присуство на туѓи материјали.

Секоја постапка употребена за намалување на габична, односно микробиолошка контаминација или некои други зарази, треба да биде документирана. Документацијата треба да ги содржи сите поединости на постапката, методите на испитување и прифатливите граници за резидуи.

### Упатство за производство

6. Упатството за производство треба да содржи опис на различни производни постапки кои се вршат на сировата дрога, како што се сушење, уситнување или просејување, податоци за времетраењето и температурата на сушење, како и методата за одредување на големината на деловите од растението или честичките.

Во производството на хербални лекови упатствата треба да содржат и детали за ексципиенсите и растворувачот, за времетраењето и температурата на екстракција, како и податоци и методи за евентуално применетата постапка на концентрирање (да се види исто така упатството на “Квалитет на хербални лекови”, том III на Правилникот за медицински производи во ЕЗ).

### Узорцирање

7. Узорцирањето на почетните супстанции треба да се врши многу внимателно од страна на стручниот персонал, поради големата хетерогеност на растенијата или нивните делови. Идентификацијата на секоја серија треба да ја следи посебна документација.

## Контрола на квалитет

8. Персоналот кој врши испитување и контрола на квалитетот треба да поседува стручно знаење од областа на хербалните лекови, за да може да ја изврши идентификација на дрогата, да препознае фалсификат, како и да утврди присуство на габички и други штетници, невоедначеност во самата испорака на дрогата и сл.

9. Идентификацијата и испитувањето на квалитетот на полупроизводите, препаратите и готовите хербални лекови треба да бидат извршени во согласност со упатството “Квалитет на хербални лекови”.

## АНЕКС 6– УЗОРЦИРАЊЕ НА ПОЧЕТНИ СУПСТАНЦИИ И МАТЕРИЈАЛИ ЗА ПАКУВАЊЕ

### Начела

Узорцирањето претставува многу важна операција, во која се зема само еден мал дел од цела серија. Валидните заклучоци за серијата не можат да бидат засновани на испитувањата кои се вршат на нерепрезентативни примероци. Затоа правилното узорцирање е значаен дел од системот за обезбедување на квалитет.

Напомена:

За узорцирањето е напишано во основните барања во начелата на Добра производна пракса поглавје 6, точка 6.11 до 6.14. Овој анекс претставува дополнително упатство за узорцирање на почетни супстанции и материјали за пакување.

### Персонал

1. Персоналот кој врши узорцирање треба да помине редовна почетна и континуирана обука од релевантната област за правилно узорцирање. Подготовката вклучува:

- планови за узорцирање;
- пишани процедури за узорцирање;
- метода и опрема за узорцирање;
- ризици од вкрстена контаминација;
- мерки на претпазливост што треба да се превземаат во однос на нестабилни, односно стерилни супстанции;
- значење на визуелниот преглед на материјалот, садот и етикетата;
- значење на запишувањето на сите неочекувани или невообичаени случувања.

### Почетни супстанции

2. Идентитетот на целата серија на почетни супстанции може да се утврди со узорцирање на поединечни примероци од секој сад и ако на секој земен примерок се изврши идентификација, согласно методите предвидени во спецификацијата. Во случај да е утврдена валидирана постапка на узорцирање, со која се обезбедува дека ниту еден сад во кој се чуваат почетни супстанции не може да биде погрешно означен, дозволено е да се узорцираат само дел од сите садови.

3. Валидацијата ги опфаќа следните аспекти:

- видот и статусот на производителот и добавувачот, како и нивното познавање на барањата на Добрата производна пракса за производство на лекови;
- систем на обезбедување на квалитет на производителот на почетни супстанции;

- услови во кои се произведуваат почетните супстанции и во кои се испитува нивниот квалитет;

- природа на почетните супстанции и лековите за чие производство ќе се употребат тие супстанции.

Кога системот задоволува односно ги опфаќа горе наведените аспекти, може да се прифати валидирана постапка со која се дозволува изземање на узорцирањето и идентификација од секој доставен сад со почетни супстанции и тоа во следните случаи:

- кога почетните супстанции се доставуваат од производител или место на производство на кое се произведува само еден производ;

-кога почетните супстанции се доставуваат директно од производителот во оригинално запечатен сад, во случаи кога постои историја на сигурност на производителот и ако се врши редовна контрола на системот на обезбедување на квалитет од страна на начелникот на супстанцијата (производителот на лекот) или официјално овластени институции.

Постапката не може да биде задоволително валидирана ако:

- почетните супстанции ги испорачува добавувач – посредник (брокер и сл.), кога местото каде се произведуваат почетните супстанции не е познато или не е извршена проверка на местото на производство;

- ако почетните супстанции се наменети за изработка на парентерални производи.

4. Квалитетот на серијата на почетните супстанции може да се процени со земање и испитување на квалитетот на репрезентативен примерок. Примероците кои се земаат за идентификација може да се користат и за оваа цел. Бројот на примероците земени за подготовка на репрезентативниот примерок треба да биде статистички одреден и дефиниран во планот за узорцирање. Треба да се одреди и бројот на поединечни примероци кои се мешаат за да се формира соединет репрезентативен примерок, при што треба да се води сметка за природата на супстанцијата, знаењето на добавувачот и хомогеноста на соединетиот примерок.

### **Материјал за пакување**

Планот за узорцирање на материјалот за пакување треба да ги опфати најмалку следните елементи: добиена количина, баран квалитет, природа на материјалот (внатрешно пакување, односно надворешно – печатено пакување), постапки на производство на соодветниот материјал за пакување и расположиви податоци за системот на обезбедување на квалитет на производителот на материјалот за пакување врз основа на извршени проверки.

Бројот на земени примероци треба да биде статистички одреден и да биде дефиниран во планот на узорцирање.

## **АНЕКС 7 – ПРОИЗВОДСТВО НА ТЕЧНИ ФАРМАЦЕВТСКИ ФОРМИ, КРЕМИ И МАСТИ**

### **Начела**

Во текот на производството, течните фармацевтски форми, креми и масти може да бидат подложни на микробиолошки и други видови на контаминација. Поради тоа потребно е да се применат посебни мерки на претпазливост за да се спречат појавите на контаминација.

## Простории и опрема

1. Се препорачува употреба на затворени системи за производство и пренос за да се заштитат производите од контаминација. Производните простории во кои се изложени производите или отворените, чисти садови, треба ефикасно да се снабдуваат со филтриран воздух.

2. Резервоарите, садовите, цевките и пумпите треба да се проектирани и инсталирани на начин кој овозможува лесно чистење и санитација. Од особено значење е опремата да биде проектирана на начин да има што помалку непристапни, “слепи” места и делови на кои може да се собираат остатоците од производот, кои можат да го поттикнат размножувањето на микроорганизмите.

3. Треба да се избегнува употреба на стаклена апаратура. Нерѓосувачки челик со висок квалитет претставува материјал за избор на делови од опрема кои доаѓаат во допир со производот.

## Производство

4. Треба да се утврдат стандарди на хемиско микробиолошки квалитет на водата која се користи во производството и треба редовно да се контролира нејзиниот квалитет. Треба да се води посебна грижа за одржување на системот за снабдување со вода, за да се избегне опасноста од размножување на микроорганизмите. После секоја хемиска санитација на системот за снабдување со вода, треба да се спроведе валидирана постапка на испирање поради ефикасно отстранување на средството за чистење и санитација.

5. Квалитетот на материјалот треба да се провери пред да се изврши негов пренос во резервоарите за чување на полупроизводите.

6. Во текот на преносот на материјалите низ цевките, треба да се провери дали материјалот стигнал на точното место.

7. Материи кои испуштаат влакна или други контаминенти (картони, дрвени палети и сл.) не смеат да се внесат во простории во кои производите или чистите садови се незаштитени.

8. Во текот на полнење треба да се води сметка да се одржува хомогеноста на миксурите и суспензиите. Постапките на мешање и полнење треба да се валидираат. Посебно треба да се води сметка за одржување на хомогеноста на почетокот на процесот на полнење, после прекинувањето на полнењето и на крајот на процесот на полнење.

9. Кога готовиот производ не се пакува веднаш во соодветно пакување, потребно е да се одредат максималниот рок и условите на чување.

## АНЕКС 8– ПРОИЗВОДСТВО НА ПРЕПАРАТИ ЗА ИНХАЛАЦИЈА ВО ФОРМА НА АЕРОСОЛ ПОД ПРИТИСОК СО ДОЗИМЕТАР

### Начела

Производството на препарати за инхалација во форма на аеросол под притисок и со дозиметар бара посебно внимание поради природата на формата на овој производ. Производството треба да се одвива под услови каде контаминацијата на честичките и микроорганизмите се сведени на минимум. Од голема важност е да се обезбеди соодветен квалитет на компонентите на вентилот и хомогеност на материјалот во случај на суспензија.

### **Општи одредби**

1. Постојат две методи за производство и полнење:

а) Систем на полнење во два чекора (полнење под притисок). Активната супстанција се додава во полнител (пропелант) со висока точка на вриење, дозата се полни во шишето, се става вентил, а полнителот со ниска точка на вриење се вбригува низ цевката од вентилот за да се направи финален готов производ. Суспензијата на активната супстанција во полнителот се одржува на ладно, за да се намали губитокот со испарување.

б) Постапка на полнење во еден чекор (ладно полнење). Активната супстанција се додава во смесата на полнителот и се држи или под висок притисок или на ниска температура, или во двата случаи. Суспензијата потоа директно се полни во боца, во еден потег.

### **Простор и опрема**

2. Ако е можно, производството и полнењето треба да се вршат во затворен систем.

3. Просторот во кој се наоѓаат производите или чистите компоненти треба да се снабдуваат со филтриран воздух, кој треба да одговара на барањата на средина со најмалку класа D и во неа треба да се влегува преку воздушни пропусници (тампон зони).

### **Производство и контрола на квалитет**

4. Вентилите за аеросоли со дозиметар се сложени технички делови од поголем број делови кои се користат во фармацевтското производство. За тоа треба да се води сметка кај спецификациите, узорцирањето и испитувањето. Проверката на системот за обезбедување на квалитет на производителот на вентилот е од особено значење.

5. Сите флуиди (на пр. течни или гасни полнителите) треба да се филтрираат за да се отстранат честички поголеми од 0,2 микрони. Ако е можно, пожелно е дополнително филтрирање непосредно пред полнењето.

6. Чистењето на боците и вентилите се врши во согласност со валидирана постапка, која е соодветна на намената на производот, за да се обезбеди отсуство на несакани микробиолошки загадувачи или помошни средства за изработка на боци и вентили (на пр. средство за подмачкување). После чистењето, вентилите треба да се чуваат во чисти, затворени садови и треба да се превземаат посебни мерки на претпазливост за не дојде до контаминација во текот на натамошното ракување, на пр. узорцирање. Боците треба да се ставаат на линијата за полнење во чиста состојба или треба да се исчистат на линијата непосредно пред полнењето.

7. Треба да се превземаат мерки на внимание во моментот на полнење за да се обезбеди хомогеност на суспензијата во текот на целиот процес на полнење.

8. Кога се користи процесот на полнење во два чекора, неопходно е да се обезбеди тежината да биде точна во двата чекора, за да може да се добие точен состав. За таа цел често е пожелна 100% - на проверка на тежината во секоја фаза.

9. Контролата после полнењето треба да обезбеди дека нема непожелно истекување. Изведувањето на “тест на истекување”, треба да се изврши на начин со кој ќе се избегне контаминација со микроорганизми и резидуална влага.



## **АНЕКС 9 - КОМПЈУТЕРИЗИРАНИ СИСТЕМИ**

### **Начела**

Воведувањето на компјутеризирани системи во производството, вклучувајќи го складирањето, дистрибуцијата и контролата на квалитетот не ја намалува потребата за примена на начелата на Добрата производна пракса.

Доколку со компјутеризираниот систем се намалуваат мануелните операции, во ниеден случај не смее да дојде до намалување на квалитетот на производот или системот за обезбедување на квалитет. Посебно внимание треба да се посвети на ризикот од губење на аспектите од предходниот систем, што може да настане во текот на намалувањето на учеството на операторите во системот.

### **Персонал**

1. Многу е важно да постои соработка на раководниот т.н. клучен персонал и персоналот вклучен во процесите со компјутеризирани системи. Лицата на одговорни места треба да поминат соодветна обука за управување и употреба на компјутеризирани системи во рамките на нивниот делокругот на одговорноста. Тоа значи дека треба да се обезбеди соодветен степен на стручност при консултациите во поглед на проектирање, валидација, инсталација и работа со компјутеризирани системи.

### **Валидација**

2. Обемот на потребната валидација зависи од бројни фактори, вклучувајќи ги подрачјата на примена на системите, од тоа дали валидацијата ќе биде проспективна или ретроспективна и од тоа дали новите елементи ќе бидат вградени во системот. Валидацијата треба да се набљудува како дел од вкупниот животен циклус на компјутеризираниот систем, што ги опфаќа фазите на планирање, спецификација, програмирање, тестирање, функционирање, документирање, работа, надзор и модификација.

### **Систем**

3. Опремата треба да се смести во соодветни услови за надворешните чинители да не можат да влијаат на работата на системот.

4. Треба да се напише детален опис на системот (вклучувајќи по потреба и дијаграми), кои треба редовно да се ажурираат. Овој опис треба да ги опише принципите, целта, мерките на безбедност и подрачјата на примена на системите, основните упатства за начинот на употреба на компјутерот, како и начинот како тој систем влијае на другите системи и постапки.

5. Софтверот е критична компонента на компјутеризираниот систем. Корисникот на софтверот треба да превземе потребни чекори за подготовка на софтверот во согласност со системот за обезбедување на квалитет.

6. Системот треба да располага со вградени системи за проверка и обработка на податоците, на соодветни позиции.

7. Пред да се воведо во употреба системот кој ќе го користи компјутерот, треба во потполност да се тестира, да биде потврдено дека е во состојба да ги постигне саканите резултати. Доколку се врши замена на мануелниот систем со компјутеризираниот систем,

како дел од тестирањето и валидацијата треба двата система одредено време да се користат паралелно.

8. Внесот и измената на податоците треба да го вршат исклучиво овластени лица за тоа. Соодветните методи за спречување на неовластено внесување на податоци опфаќа употреба на хардверски клучеви, пристапни картици, идентификациони шифри и ограничен пристап на компјутерскиот терминал. Треба да се дефинира процедурата за издавање, поништување и измена на податоци, вклучувајќи ја и промената на лични лозинки. Посебно внимание треба да се посвети на системите кои обезбедуваат евидентирање на секој обид неовластено лице да пристапи на системот.

9. Кога критичните податоци се внесуваат рачно (на пр. одмерена тежина, број на серијата на некоја состојка во текот на мерењето и сл.), треба да се обезбеди дополнителна проверка на точноста на внесениот податок. Оваа проверка може да ја изврши друг оператор или тоа се врши со помош на валидирана електронска опрема.

10. Системот треба да го евидентира идентитетот на операторот кој ги внесува или ја потврдува точноста на внесените критични податоци. Овластувањето за измена или дополнување на внесените податоци треба да се ограничат само на одредени лица. Секоја измена на внесените критични податоци треба да се одобри и евидентира со образложение за измената. Посебно внимание треба да се посвети на вградувањето во системот на компоненти за формирање на прецизни евиденции на сите внесови и измени (“траги за потребите на надзорот”).

11. Сите измени на системот или компјутерскиот програм може да се врши исклучиво во согласност со дефинираните процедури кои треба да содржат прописи за валидација, проверка, одобрување и имплементација на измените.

12. За потребите на редовната проверка на квалитетот треба да се обезбеди можност за печатење на читливи копии на електронски архивирани податоци.

13. Во согласност со точка 4.9 во основните начела на Добрата производна пракса, податоците треба да се физички или со електронски средства заштитени од намерни или случајни оштетувања. Треба да се провери достапноста, трајноста и точноста на архивирани податоци. Ако се предлагаат промени во компјутерската опрема или компјутерскиот програм, наведените проверки се вршат со зачестеност адекватна за средината која се користи за архивирање на податоците.

14. Заштитата на податоците во резервни копии во редовни временски интервали е задолжителна. Резервните копии со податоци се чуваат на одвоени и безбедни места, се додека тоа е потребно.

15. Треба да постојат соодветни алтернативни системи, кои ќе ја превземаат функцијата на овој систем, кои треба да бидат оперативни во случај на пад, односно расипување на системот. Времето потребно за вклучување на алтернативната структура треба да се усогласи со потенцијалната итност на потребата да се користи. На пример, информациите неопходни за реализација на повлекување на лекови од промет треба да бидат достапни, како кратка порака, во најкраток рок.

16. Треба да се дефинираат и валидираат процедурите по кои се постапува во случај на откажување или расипување на системот. Сите расипувања и извршени поправки треба да се евидентираат.

17. Треба да се утврди процедура за евидентирање и анализа на грешките, како и за превземените мерки за корекција.

18. Доколку сервисирањето на компјутерот се врши со надворешна договорна фирма, треба да се склучи официјален писмен договор со кој јасно се дефинираат одговорноста на договорените страни (глава 7).

19. Кога испораката или ставањето на серија во промет се врши со користење на компјутерски систем, тој систем треба да му овозможи само на квалификувано лице (QP)

да става серија на лек во промет, како и јасно да го идентификува и евидентира лицето кое врши ставање на серија во промет.

## **АНЕКС 10 - УПОТРЕБА НА ЈОНИЗИРАЧКО ЗРАЧЕЊЕ ВО ПРОИЗВОДСТВО НА ЛЕКОВИ**

Напомена:

Носителот или подносителот на барањето за добивање на одобрение за ставање на лек во промет, што вклучува јонизирачко зрачење како дел од производниот процес, треба исто така да се повика на насоките “Јонизирачко зрачење во производство на лекови” дадени од страна на Комитетот за заштита на лековите (СРМР - ЕМЕА).

### **Начела**

Јонизирачкото зрачење може да се користи во текот на производниот процес за различни цели, вклучувајќи намалување на биолошката контаминација и стерилизација на почетните материјали, материјалите за пакување или производот, како и третман на производи од крв. Постојат два типа на процес на зрачење: гама зрачење од радиоактивен извор и зрачење со електрони со висока енергија (бета зрачење) со примена на акцелератор. Гама зрачење може да се примени на следните различни начини:

1) Стационарен начин: производот е сместен на фиксни места околу изворот на зрачење и не може да се става и отстранува додека е изложен на дејството на изворот на зрачење.

2) Континуален начин: со автоматски систем производот се пренесува во ќелијата за зрачење, со одредена патека и брзина проаѓа покрај изворот на зрачење и излегува од ќелијата.

3) Зрачење со електрони: производот се движи покрај континуален или импулсивен сноп на електрони со висока енергија (бета зрачење), движејќи се напред-назад по патеката.

### **Одговорност**

1. Постапката на зрачење може да ја изведува производителот на лекови или операторот на постројката за зрачење “под договор” (договорно производство), при што секој од нив треба да поседува соодветна дозвола за производство.

2. Производителот на лекови е одговорен за квалитетот на производите вклучувајќи и постигнување на целта на зрачењето. Операторот на постројката за зрачење кој е “под договор” е одговорен да обезбеди садот за зрачење (последниот сад во кој се озрачуваат производите) да биде изложен на доза на зрачење што ја бара производителот.

3. Бараната доза, вклучувајќи ги и потврдените граници, треба да биде наведена во одобрението за ставање на лекот во промет.

### **Дозиметрија**

4. Дозиметријата се дефинира како мерење на апсорбирани дози со помош на дозиметар. Разбирањето и правилното користење на техниките се од суштинско значење за валидацијата, пуштањето во погон и контрола на процесот.

5. Калибрирањето на сите рутински дозиметри треба да ги следи националните или меѓународните стандарди. Рокот на важност на калибрацијата треба да биде наведена, потврдена и испочитувана.

6. Истиот инструмент треба да се користи за поставување на калибрационата крива на рутинските дозиметри, како и за мерење на промените на нивните апсорбанции после зрачење. Ако се користат различни инструменти, треба да се утврди апсолутната апсорбанција на секој инструмент.

7. Во зависност од видот на користениот дозиметар, треба да се води сметка за можни случаи на непрецизност, вклучувајќи промена на содржината на влага, промена на температура, времето поминато помеѓу зрачењето и мерењето, како и јачина на дозата.

8. Брановата должина на инструментот кој се користи за мерење на промената на апсорбанцијата на дозиметарот и инструментот кој се користи за мерење на нивната дебелина, треба да бидат редовно калибрирани во интервали кои се утврдени врз основа на нивната стабилност, намена и користење.

### **Валидација на процесите**

9. Валидација е постака во која се докажува дека со процесот ќе се постигнат бараните резултати, односно посакуваната апсорбирана доза на производот. Барањата во поглед на валидација на процесите се поопширно објаснети во препораките “Користење на јонизирачко зрачење во производство на лекови”.

10. Валидацијата треба да вклучи изработка на мапа со дози, за да се утврди дистрибуцијата на апсорбираната доза во садот за зрачење, кога е наполнет со производ по дефинирана шема.

11. Спецификацијата за процесот на зрачење треба да содржи:

а) детали за пакувањето на производот;

б) шема за полнење на производот внатре во садот за зрачење;

Посебно треба да се посвети внимание кога во садот се ставаат различни производи, за да не дојде до намалено дозирање во зрачењето на производите со поголема густина или производот со поголема густина да не ги затскрие другите производи. Секое полнење на садот за зрачење со различни производи треба да биде специфицирано и валидирано;

в) шема за поставување на садот за зрачење околу изворот (стационаран начин) или по должината на патеката низ ќелијата (континуален начин);

г) максимални и минимални граници на апсорбирана доза на лекот (и соодветна рутинска дозиметрија);

д) максимални и минимални граници на апсорбирана доза во садот за зрачење и соодветна рутинска дозиметрија за пратење на апорбираната доза;

ѓ) останати параметри на процесот, вклучувајќи ја јачината на дозата, максималното време на изложување, број на изложување и сл.

Кога зрачењето се врши по договор, во договорот треба да бидат наведени најмалку точките (г) и (д) од спецификацијата на процесот на зрачење.

### **Квалификација на постројките**

#### **Општи одредби**

12. Квалификацијата е работа на добивање и документирање на докази дека постројката за зрачење правилно работи во рамките на претходно одредените граници, кога се постапува по спецификацијата на процесот. Во смисла на овој анекс, претходно одредени граници се максималните и минималните дози кои треба да ги апсорбира садот за зрачење. Се исклучува можноста да се појават варијации во работата на постројката кои би довеле до тоа садот да прими доза надвор од тие граници, без знаење на операторот.

13. Квалификацијата ги вклучува следните елементи:

- а) дизајн;
- б) изработка на мапи на дози;
- ц) документација;
- д) барање за повторна квалификација.

## **Гама радијациска единица**

### **Дизајн**

14. Апсорбираната доза која ја прима одреден дел од садот за зрачење во било која позиција во радијационата единица, зависи првенствено од следните чинители:

- а) активност и геометрија на изворот;
- б) растојание од изворот до садот;
- в) траењето на зрачењето, контролирано со помош на тајмер или брзина на пренесување;
- г) состав и густина на материјалот, вклучувајќи ги и останатите производи, помеѓу изворот и одредениот дел од садот.

15. Вкупната апсорбирана доза дополнително ќе зависи од патот на садот низ радијациската единица со континуален начин на зрачење, како и од бројот на циклусите на изложување.

16. За радијациска единица со континуален начин на зрачење со фиксна патека или радијациска единица со стационарен начин на зрачење, со фиксни места на поставување и при точно дадена јачина на изворот и вид на производот, клучниот параметар на постројката кој треба да го контролира операторот е брзината на пренос или подесување на тајмерот.

### **Изработка на мапа на дози**

17. За процедурата за изработка на мапи на дози, радијационата единица треба да биде наполнета со садови за зрачење кои се исполнети со модели на производот или репрезентативни производи со рамномерна густина. Дозиметрите треба да бидат поставени во најмалку три наполнети садови за зрачење кои проаѓаат низ радијационата единица, опкружена со слични садови или модели на производот. Ако производот не е униформно спакуван, дозиметрите треба да се постават во поголем број садови.

18. Поставувањето на дозиметарот зависи од големината на садот за зрачење. На пример, за садови до големина од 1 x 1 x 0,5 m погодна е тродимензионална решетка со страна од 20 cm, долж садот, вклучувајќи ја и надворешната површина. Ако очекуваните вредности на максималните и минималните дози се познати од предходните карактеризации на својства на радијационата единица, некои дозиметри можат да се преместат од зоната на просечна доза и да се постават во зоната на екстремни дози, така да формираат решетка со страна од 10 cm.

19. Резултатите на оваа постапка ќе дадат минимални и максимални апсорпциони дози во производот и на површината на садот за даден сет на параметри на постројката, густина на производот и шема на полнење.

20. За изработка на мапа на дози идеално е да се користат референтни дозиметри поради нивната прецизност. Може да се користат рутински дозиметри, но се советува покрај нив да се користат и референтни дозиметри на очекуваните места на минимална и максимална доза, како и на местото за рутинско следење при секое повторно зрачење на садот. Набљудуваните вредности на дозата може да имаат заедничка случајна неточност, која може да се процени од варијациите на повторените мерења.

21. Минималната доза, измерена со рутински дозиметар, која обезбедува дека сите садови за зрачење ќе примаат минимална барана доза, ја зема во предвид и случајната варијабилност на рутинските дозиметри кои се користат.

22. Параметрите на радијационите единици треба да се одржуваат константни, да се следат и забележуваат во текот на изработката на мапата на дози. Записите, заедно со резултатите на дозиметријата и сите други собрани записи треба да бидат сочувани.

### **Радијациона единица за зрачење со сноп од електрони**

#### **Дизајн**

23. Апсорбираната доза што ја примил одреден дел на озрачениот лек зависи првенствено од следните чинители:

а) карактеристики на снопот: енергија на електронот, средна вредност на струјниот сноп, ширина и униформност на снопот;

б) брзина на конвејерот;

в) состав и густина на производите;

г) состав, густина и дебелина на материјалот помеѓу излезниот прозорец и одредениот дел на производот;

д) растојание помеѓу излезниот прозорец и садот.

24. Клучните параметри кои ги контролира операторот се карактеристиките на снопот и брзината на конвејерот.

#### **Изработка на мапа на дози**

25. За процедурата на изработка на мапи на дози дозиметарот треба да се постави помеѓу слоевите на хомогените листови на апсорберот кои го сочинуваат моделот на лекот, или помеѓу слоевите на репрезентативниот лек со рамномерна густина така да е можно да се извршат најмалку десет мерења внатре во максималниот домет на електроните. Треба да се води сметка и за точките: 18 и 21.

26. Параметрите на радијационите единици треба да се одржуваат константни, со следење и бележење во текот на изработката на малата на дози. Записите, заедно со резултатите од дозиметријата и сите други собрани записи, треба да се чуваат.

#### **Реквалификација**

27. Квалификацијата треба да биде повторена ако постои промена во процесот или во радијационата единица која би можела да влијае на дистрибуцијата на дозата во садот за зрачење (т.е. промена на изворот). Обемот на повторната квалификација ќе зависи од степенот на промената на радијационата единица или на распредот на полнење на садот. Ако постои сомнеж, се врши повторно пуштање во работа.

#### **Простории**

28. Просториите треба да бидат проектирани и користени така да ги раздвојуваат озрачените од неозрачените садови, за да се избегне нивна вкрстена контаминација. Кога се ракува со материјалите во затворени садови за зрачење, не е задолжително да се раздвојуваат фармацевтските од другите материјали, под услов да нема ризик од контаминација на фармацевтските материјали со други материјали.

Треба да се исклучи секоја можност за контаминација на производите со радионуклидите од изворот.

### **Постапка**

29. Садовите за зрачење треба да биде поставени според спецификационата шема на полнење воспоставена во текот на валидацијата.

30. Во текот на процесот, дозите на зрачење во садовите за зрачење треба да се следат со примена на валидирана постапка на дозиметрија. Односот помеѓу овие дози и дозите апсорбирани во производот внатре во садот треба да биде воспоставени во текот на валидацијата на процесот и квалификацијата на постројките.

31. Индикаторите на зрачење треба да се користат како помош за разликување на озрачените и неозрачените садови. Тие не треба да се користат како единствено средство за разликување или како знак за задоволителен тек на процесот.

32. Постапката со мешовита содржина на садовите внатре во ќелијата за зрачење би требало да се изврши само кога, после пробата во текот на квалификацијата или врз основа на други докази, е познато дека дозата на зрачење која ја примиле поединечните садови се наоѓа внатре во специфицираните граници.

33. Кога планирано давање на бараната доза на зрачење е во тек на повеќе од едно изложување или поминување низ постројката, тоа треба да биде во согласност со носителот на одобрението за ставање на лекот во промет и да се врши во предходно одреден временски период. За непланирани прекинувања на текот на зрачењето, би требало да се информира носителот на одобрението за ставање во промет, доколку тоа го продолжува процесот на зрачење над претходно договорениот период.

34. Неозрачените производи треба да бидат раздвоени од озрачените производи. Методата со кое ова се постигнува вклучува користење на индикатори на зрачење (види 31) и соодветна конструкција на просторијата (види 28).

### **Гама радијациона единица**

35. За континуален начин, дозиметрите треба да бидат поставени така да бидат најмалку два дозиметри изложени на зрачење цело време.

36. За стационарен начин, најмалку два дозиметра треба да бидат поставени во положба која одговара на положбите со минимална доза.

37. За континуален начин треба да постои недвосмислен знак на точната положба на изворот и движењето на преносниот систем. Брзината на преносниот систем треба постојано да се следи и запишува.

38. За стационарен начин, движењето и времето на изложување на секоја серија треба да се следи и запишува.

39. За саканата доза, подесувањето на тајмерот или брзината на преносниот систем бара корекција поради опаѓање или дополнување на изворот. Рокот на важност на подесувањето или брзината треба да биде запишана и испочитувана.

### **Радијациона единица за зрачење со сноп од електрони**

40. Дозиметарот треба да се постави на секој контејнер.

41. Средната вредност на струјата на снопот, енергијата на електроните, ширината на скенирањето и брзината на преносниот систем треба постојано да се запишуваат. Овие променливи, освен брзината на преносниот систем, треба да се контролираат во

дефинирани граници воспоставени во текот на пуштањето во работа, поради нивната склоност на моментални промени.

### **Документација**

42. Бројот на примени, озрачени и спремени садови треба да биде усогласен и со соодветната документација. Секоја неусогласеност треба да биде пријавена и решена.

43. Операторот на постројката за зрачење треба писмено да го потврди опсегот на дозата што ја примил секој озрачен сад во серијата или испораката.

44. Записите од постапката и контролата за секоја озрачена серија треба да бидат прегледани, потпишани од именуваното одговорно лице и треба да бидат зачувани. За начинот и местото на чување треба да се договорат операторот на постројката и носителот на одобрението за ставање во промет.

45. Документацијата, заедно со документацијата за валидација и квалификација на постројката треба да се чува една година по истекот на рокот на употреба на лекот или најмалку пет години од ставањето во промет на последниот производ кој е обработен во постројката, или било кој подолг рок.

### **Микробиолошко следење**

46. Микробиолошкото следење е обврска на производителот на лекот. Тоа треба да го опфати следењето на условите на средината во која лекот е произведен и следење на лекот пред зрачењето, како што е назначено во одобрението за ставање во промет.

## **АНЕКС 11-ПРОИЗВОДСТВО НА ЛЕКОВИ НАМЕНЕТИ ЗА КЛИНИЧКО ИСПИТУВАЊЕ**

### **Начела**

Производството на лекови наменети за клиничко испитување треба да се врши во согласност со начелата и деталните упатства на Добрата производна пракса за лекови. Другите начела и упатства издадени од Европската комисија треба да се земаат во предвид таму каде што тие се применливи и соодветни во однос на фазата на развој на лекот. Процедурите треба да одговараат на фазите на развој на лекот и да бидат такви да можат да се менуваат доколку се зголемува знаењето за процесот.

Во клиничките испитувања може да постои дополнителен ризик за учесниците во испитувањата во однос на пациентите кои ги употребуваат лековите кои имаат одобрение за ставање во промет. Примената на начелата на Добрата производна пракса во производството на лекови во фаза на испитување има за цел да обезбеди учесниците во испитувањата да не се изложуваат на ризик и на резултатите од клиничките испитувања да не влијае несоодветна безбедност, квалитет или ефикасност на лекот создадени како резултат на непрописно производство. Целта е исто така, да се обезбеди конзистентност на серии на исти лек што се употребуваат во исти или различни клинички испитувања и промените кои настанале во текот на развојот на лекот соодветно да се документираат и оправдаат.

Поголемата сложеност на постапките за производство на лекови во фаза на испитување, во споредба со регистрирани лекови, е поради недостаток на рутински постапки, разновидноста во дизајнот на клиничките испитувања, дизајнот на материјалите за пакување, честите потреби за рандомизација и прикривање на идентитетот на производот и зголемениот ризик од вкрстена контаминација и мешање на производите.



Исто така, може да постои недоволно знаење за јачината и токсичноста на лекот, недостаток на потполна валидација на процесите или може да се испитуваат регистрирани лекови кои се препакувани или модификувани на некој начин.

На такви предизвици може да се одговори само персонал со темелни познавања и обука за примената на Добрата производна пракса во производството на лекови нементи за клинички испитувања. Неопходна е соработка со спонзорите на клиничките испитувања кои ја превземаат последната одговорност за сите аспекти на клиничкото испитување вклучувајќи го и квалитетот на лековите наменети за клинички испитувања.

Зголемената сложеност на производните постапки бара исклучително делотворен систем на квалитет.

Овој анекс содржи и упатства за нарачка, доставување и враќање на лекови кои се испитуваат клинички, кои меѓусебно се поврзани и се во согласност со начелата на Добрата производна пракса во клиничкото испитување.

Напомена:

На учесниците во испитувањето можат да им се достават и производи кои не се наменети за клиничко испитување, плацебо или компаративни производи. Овие производи се користат како помошни или лекови за превентива, во дијагностички или терапевтски цели, односно треба да обезбедат давање на соодветна медицинска нега на испитаникот. Овие производи не се сметаат за лекови наменети за клиничко испитување и може да ги достави спонзорот или истражувачот. Спонзорот треба да обезбеди дека тие се во согласност со одобрението за вршење на испитувањата, дека се со соодветен квалитет земајќи го во предвид потеклото на материјалот, без разлика дали се регистрирани или не се регистрирани, или се препакувани. За вакви одлуки се препорачува вклучување на квалификувано лице.

## Речник

**Слепо клиничко испитување** е постапка со која се обезбедува дека една или повеќе страни вклучени во клиничкото испитување немаат увид во припадноста на испитаниците во терапевтски групи. Еднострано слеп пристап значи дека испитаникот нема увид во припадноста во терапевтска група, а двострано слеп пристап значи дека увид во припадноста во терапевтските групи немаат испитаникот, односно испитаниците, истражувачот, односно истражувачите, мониторот, односно мониторите, а во некои случаи и лицето кое врши обработка на податоците во врска со клиничкото испитување. Во однос на лековите наменети за клиничко испитување, слепото клиничко испитување претставува намерно прикривање на идентитетот на тие лекови, во согласност со упатствата на спонзорот. Откривањето означува постапка со која се открива идентитетот на „маскираните“ производи.

**Клиничко испитување** е било кое систематско испитување лекови на луѓе, со цел да се откријат или потврдат клинички, фармаколошки, односно други фармакодинамски ефекти на лековите што се испитуваат или да се идентификуваат несакани реакции на тие лекови, односно да се испита ресорпцијата, дистрибуцијата, метаболизмот и излучувањето на лековите што се испитуваат, за да се востанови безбедноста или ефикасноста на тие лекови.

**Компаративен лек** е лек кој се испитува или кој е во промет (на пр. активна контрола), или плацебо со кој се споредува лекот кој се испитува клинички.

**Испитуван производ** е фармацевтски облик на активна супстанција или плацебо што се испитува или со кој се споредува испитуваната супстанција во клиничкото испитување. Испитуваниот производ може да биде и регистриран лек кога се користи на друг начин од оној што е одобрен во одобрението за ставање во промет, кога се испитува за нова,

неодобрена индикација или кога испитувањето се врши заради добивање на повеќе информации за одобрената употреба на лекот.

**Внатрешно пакување** е сад или друг материјал за пакување со кој лекот или лекот наменет за клиничко испитување е во непосреден контакт.

**Истражувач во клиничко испитување** е лице одговорно за изведување на клиничкото испитување.

**Главен истражувач** е лице одговорно за раководење со тимот на истражувачи, ако испитувањето го врши истражувачки тим.

**Производител**, односно увозник на лекот наменет за клиничко испитување е носителот на дозволата за производство, односно увоз од член 13.1 од Директивата 2001/20/ЕЗ.

**Налог** е барање за производство, пакување, односно испорака на одредена количина на единечни пакувања на лекот што се испитува.

**Надворешно пакување** е амбалажа во која се наоѓа внатрешното пакување на лекот.

**Производно досие на лек** е референтна документација што содржи или упатува на документација што ги содржи сите неопходни информации за составување на детални пишани упатства за производство, пакување, методи на испитување на квалитет, критериуми за ставање на серија во промет и испорака на лекови наменети за клинички испитувања.

**Рандомизација** е постапка на сврстување на испитаниците во терапевска или контролна група, со користење на елементи на случајност при редоследот на вклучување, со цел да се избегне пристрасност на истражувачот.

**Шифра на рандомизација** е список на кој се назначени терапиите што се доделени на секое од лицата кои се подвргнати на клиничко испитување.

**Испорака** е испраќање на точни количини на лекови наменети за клинички испитувања.

**Спонзор** е подинец, претпријатие, организација или институција што ја сноси одговорноста за отпочнување, изведување, односно финансирање на клиничкото испитување.

### Управување со квалитет

1. Управување со квалитет е систем на квалитет, осмислен, воведен и одобрен од страна на производителот или увозникот, кој треба да биде опишан во пишаните процедури кои се достапни на спонзорот, земајќи ги во предвид начелата на Добрата производна пракса и другите водичи применливи на лековите наменети за клиничко испитување.

2. Спецификациите на производите и производните инструкции можат да се променат во текот на тразвојот, но треба да се следат промените и да се задржи целосната контрола над промените.

### Персонал

3. Персоналот вклучен во производството на лекови наменети за испитување треба да биде соодветно обучен во согласност со барањата кои се специфични за овој вид на лекови.

4. Квалификуваното лице е одговорно за ставање на серија на лек наменет за клиничко испитување; одговорно е, пред се, за обезбедување на систем кој ги исполнува барањата дадени во овој анекс и затоа треба да поседува широко знаење од областа на фармацевтскиот развој и процедурите на клиничкото испитување.

## **Простории и опрема**

5. Токсичноста, јачината и сензибилизирачките својства на лековите во фаза на испитување не се во потполност познати, што ја зголемува потребата за намалување на најмала можна мерка на сите ризици од вкрстена контаминација. Дизајнот на опремата и просториите, методите на испитување и дозволените гранични вредности после чистењето, треба да бидат во согласност со природата на овие ризици. Кога тоа е неопходно, може да се прифати кампањско производство. При одбирањето на средствата за чистење, треба да се води сметка за растворливоста на лековитата супстанција и ексципинсите.

## **Документација**

### **Спецификации и упатства**

6. Спецификациите (на почетни материјали, примарен материјал за пакување, меѓупроизводи, полупроизводи и готови производи), производните формули, упатствата за производство и упатствата за пакување треба да бидат разбирливи и во согласност со фазата на развој на производот. Тие треба во текот на развојот на производот периодично да се проценуваат и по потреба да се ажурираат. Секоја нова верзија треба да ги опфаќа најновите податоци, користената технологија и законските и фармакопејските барања, со повикување на претходната верзија, така што ќе се овозможи следивост со претходната документација. Било каква промена треба да биде извршена во согласност со пишана процедура и со назначување на влијанието на извршените промени врз квалитетот на производот, на пр. на стабилноста или биеквиваленцијата.

7. Причините за промената треба да бидат запишани, а нивното влијание на квалитетот на производот и клиничките испитувања кои се во тек треба да се испита и документира.

## **Налог**

8. Налог за производство на производителот на лекот кој се испитува, односно пакување на одреден број единици на лекот, односно негова испорака, може да издаде само спонзорот на испитувањата. Налогот треба да биде во пишана форма (иако може да се испрати по електронски пат) и да биде доволно прецизен за да се избегне било каква двосмисленост. Треба да биде званично одобрен и треба да се повикува на производното досие на лекот и на соодветниот протокол за клиничко испитување.

## **Производно досие на лек**

9. Производното досие на лекот треба постојано да се ажурира во согласност со развојот на производот, со обезбедена следивост во однос на претходната верзија. Досието треба да ги опфаќа или да упатува на следните документи:

- спецификации и методи на испитување на почетни материјали, материјали за пакување, меѓупроизводи, производи во bulk и готови производи;
- производни постапки;
- процесна контрола и методи;
- примерок од одобрената налепница;
- релевантни протоколи на клиничкото испитување и шифра на рандомизација;
- релевантни технички договори (договори за деловно-техничка соработка);
- податоци за стабилноста;

- услови на чување и транспорт.

Списокот на наведените документи не е конечен и непроменлив. Содржината на списокот може да се менува во зависност од видот на производот и фазите на развој на производот. Овие информации треба да претставуваат основа за проценка и ставање на одредена серија на производ во промет од страна на квалификуваното лице и затоа треба да му бидат достапни. Во случај кога различни фази на производство се вршат на различни места на производство под одговорност на различни квалификувани лица, се прифаќа да се водат одвоени досиеа со важни информации за активностите на поединечните места на производство.

### **Производна формула и упатства за производство**

10. За секоја производна постапка или испорака треба да постои јасно и соодветно пишано упатство и записи. Во случај кога производната постапка не е повторлива, тогаш не е потребно да се изработи главна формула и упатство за производство. Записите се особено важни за подготовка на конечната верзија на документите што се користат во рутинското производство по добивањето на одобрението за ставање на лек во промет.

11. Информациите од производното досие на лекот треба да се користат за изработка на детални пишани упатства за производство, пакување, контрола на квалитет, услови на чување и транспорт.

### **Упатство за пакување**

12. Лековите наменети за клиничко испитување вообичаено се пакуваат поединечно за секој испитаник вклучен во клиничкото испитување. Бројот на единици на лекот кои треба да се спакуваат, треба да се одреди пред почетокот на пакувањето, земајќи ги во предвид и бројот на единици на лекот потреби за испитување на квалитетот, како и бројот на контролни примероци на лекот кои ќе се чуваат. На крајот од секоја фаза на производство треба да дојде до усогласување на добиениот и теоретскиот принос.

### **Евиденции за производство, испитување и пакување на серија на лек**

13. Евиденцијата за секоја операција во текот на производството и пакувањето на серија на лек треба да се води детално, со цел прецизно да може да се следи наназад распоредот на постапките. Евиденцијата треба да ги содржи сите важни напомени кои ги оправдуваат користените постапки и секоја извршена промена и треба да придонесат за зголемување на нивото на знаење за производот и да овозможат подобрување на производните постапки.

14. Евиденциите за производството и пакувањето треба да се чуваат најмалку во тек на периодот наведен во Директивата 91/356, која е дополнета со одредбите за лековите наменети за клиничко испитување.

### **Производство**

#### **Материјал за пакување**

15. Спецификациите и испитувањето на квалитетот треба да ги опфаќаат мерките за заштита од ненамерното откривање на идентитетот на производот поради различниот изглед на материјалите за пакување кај различни серии.

### **Производни постапки**

16. Во текот на фазите на развој на лекот треба да се одредат критичните параметри, а процесната контрола треба првенствено да се изврши со цел контрола на процесот. Привремените процесни параметри и параметрите на процесна контрола можат да се одредат врз основа на претходни искуства, вклучувајќи ги и искуствата од раните фази на развој на лекот. Клучниот персонал треба да посвети посебно внимание при изработката на неопходните упатства за производните постапки, како нивното постојано прилагодување во согласност со новите искуства стекнати во текот на производството. Одредувањето и контролата на параметрите треба да се темели на знаењето што е достапно во тој момент.

17. Производните процеси за лековите наменети за клиничко испитување не треба да бидат валидирани во обем што е неопходен за рутинското производство, но неопходна е валидација, односно квалификација на просториите и опремата. Кај стерилните производи, валидацијата на процесот на стерилизација треба да биде извршена по исти стандарди како за регистрираните лекови. Исто така, кога тоа се бара, со почитување на научните принципи и техники кои се дефинирани во начелата што се соодветни за оваа област, треба да се докаже инактивација, односно отстранување на вируси и други нечистотии од биолошко потекло, за да се осигура безбедноста на биотехнолошки добиените производи.

18. Валидацијата на асептичните постапки претставува посебен проблем кога се произведува мала серија. Во такви случаи бројот на асептично наполнети единици може истовремено да биде и максимален број на произведени единици на производ. Доколку тоа е изводливо во пракса, во текот на симулација на процесот, треба да се наполнат поголем број на единици со хранлива подлога, за да се обезбеди поголема веродостојност на добиените резултати. Полнењето и затворањето на садовите често се врши рачно или полуавтоматски, што во голема мерка претставува опасност по стерилноста, така што е неопходно да се посвети поголемо внимание на обуката на операторите и валидирањето на асептичните постапки на поединечните оператори.

### **Принципи што се применливи на компаративен лек**

19. Ако е променет лекот кој е регистриран, треба да бидат достапни податоците кои потврдуваат дека овие промени значително не влијаат на првобитните карактеристики на квалитетот на производот (на пр. стерилност, компаративна растворливост, биорасположивост).

20. Рокот на употреба на компаративниот лек, што е означен на неговото оригинално пакување, е соодветен само за лек во тоа пакување и не мора да биде применлив за лек кога тој е препакуван во друго внатрешно пакување кое не дава адекватна заштита или не е компатибилно со производот. Рокот на употреба на компаративниот лек, земајќи ја во предвид природата на производот, карактеристиките на внатрешното пакување и условите на чување на производот, треба да ги одреди спонзорот или тоа треба да биде одредено во негово име. Рокот на употреба треба да биде потврден, не може да биде подолг од рокот кој е означен на оригиналното пакување и треба да биде компатибилен со траењето на клиничкото испитување.

### **Слепо клиничко испитување**

21. Потребно е да се воспостави систем кој овозможува откривање на идентитетот на „маскираните“ производи, кога тоа е потребно, вклучувајќи го и бројот на серијата на

производот пред слепото испитување. Исто така, во итни случаи треба да се овозможи брза идентификација на производот.

### **Шифра на рандомизација**

22. Процедурите треба да ги опишуваат создавањето, заштитата, дистрибуцијата, ракувањето и чувањето на секоја шифра на рандомизација што се користи при пакувањето на лекот кој се испитува, како и механизмите за откривање на шифрите. За тоа треба да се чува соодветна евиденција.

### **Пакување**

23. Во текот на пакувањето на лекови што се испитуваат, понекогаш е неопходно истовремено да се ракува со различни производи на иста линија за пакување. Ризикот од замена на производи треба да биде сведен на минимум, со користење на соодветни процедури, односно специјална опрема, со соодветна обука на персоналот.

24. Постапката на пакување и означување на лекови кои се испитуваат, а особено во случај кога се користат „маскирани“ производи со сличен изглед, е многу по сложен и по подложен на грешки (кои потешко се откриваат) отколку кај регистрираните лекови. Неопходно е да се зајакнат мерките на внимание со цел спречување на погрешно означување и тоа со обработка на бројот на етикети, проверка на чистотата на линијата за пакување и процесната контрола која ја врши соодветно обучен персонал.

25. Пакувањето треба да обезбеди лекот кој се испитува да остане во непроменета состојба во текот на транспортот и чувањето. Секој обид на отварање и оштетување на надворешното пакување треба да биде воочен и евидентиран.

### **Означување**

26. Означувањето треба да биде во согласност со барањата од Директивата 91/356 која е дополнета со одредбите за лековите наменети за клиничко испитување. Налепниците треба да ги содржат следните информации, освен ако нивното изостанување може да се оправда (на пр. со користење на централизиран електронски систем на рандомизација):

- име, адреса и број на телефон на спонзорот, име на договорната истражувачка организација за клиничко испитување или на истражувачот (контакт за информации за лекот, клиничкото испитување и итното откривање на шифрата на рандомизација);
- фармацевтски облик на лекот, начин на примена, поединечна доза, а во случај на отворено испитување име, односно идентификација на лекот и дозата, односно јачината;
- број, односно шифра на серијата која го идентификува производот и постапката на пакување;
- референтна шифра на протоколот за испитување кој овозможува идентификација на испитувањето, место на клиничко испитување на лекот, истражувачот и спонзорот, ако тие податоци не се прикажани на друго место;
- идентификационен број на испитаниците, односно терапијата и бројот на посети (каде тоа е соодветно);
- име на истражувачот (ако не е наведено претходно);
- упатство за употреба (упатството е наменето за испитаникот или за лицето кое го дава лекот на испитаникот);
- ознака „само за употреба во клиничко испитување“ или слична фраза;
- услови на чување на лекот;

- рок на употреба (употреба до одреден датум, датум на истекот на рокот на употреба или датум на ретестирање во соодветен случај) недвосмислено означен во форма на месец и година;

- „да се чува надвор од дофат на деца” , освен за лекови што се испитуваат во болнички услови;

27. Адресата и бројот на телефон на главното контакт-лице за информации за производот, клиничкото испитување или со цел итно откривање на шифрата на рандомизација не мора да бидат означени на налепницата, во случај кога на испитаникот му се дадени овие податоци во писмена форма и кога му е наложено овие информации да ги има секогаш со себе.

28. Податоците треба да бидат напишани на службениот јазик на земјата во која се врши испитувањето. Податоците наведени во ставот 26 треба да се наоѓаат на внатрешното и надворешното пакување (освен на внатрешното пакување во случаите опишани во ставовите 29 и 30). Пропишаната содржина на налепницата на внатрешното и надворешното пакување се резимирани во табела бр.1. Информациите можат да бидат напишани и на друг јазик.

29. Кога на испитаникот, или на лицето на кое му се дава лекот, му се доставува лек со внатрешно пакување заедно со надворешно пакување на кое се наоѓаат информации од точка 26, на внатрешното пакување (или средството за дозирање кое е составен дел на внатрешното пакување) треба да бидат наведени следните податоци:

- име на спонзорот, на договорните истражувачки организации за споведување на испитувањата или на истражувачот;

- фармацевтски облик на лекот, начин на примена (може да се изостави за цврсти фармацевтски облици), поединечна доза и во случај на отворено испитување - име односно идентификација на лекот и дозата, односно јачината;

- број, односно шифра на серија на лек со цел идентификација на производот и постапката на пакување;

- референтна шифра на протоколот за испитување која овозможува идентификација на испитувањата, место каде се врши испитувањето, истражувачот и спонзорот, доколку тие податоци не се прикажани на друго место;

- идентификационен број на испитаникот, односно терапијата и во соодветен случај и бројот на посети.

30. Доколку внатрешното пакување е во облик на блистер или мали поединечни единици на пакување како што се ампули, на кои не можат да се прикажат податоците од ства 26, тогаш на надворешното пакување треба да постои налепница со наведените податоци. Внатрешното пакување треба да ги содржи најмалку следните информации:

- име на спонзорот, договорната истражувачка организација ангажирана за вршење на испитувањата или истражувачот;

- начин на примена (може да се изостави за цврсти фармацевтски облици) и доза, односно јачина;

- број, односно шифра на серија на лек со цел идентификација на производот и постапката на пакување;

- референтна шифра на протоколот за испитување која овозможува идентификација на испитувањата, местото каде се врши испитувањето, истражувачот и спонзорот, доколку тие податоци не се прикажани на друго место;

- идентификационен број на испитаникот, односно терапијата и во соодветен случај и бројот на посети.

31. За да се дообјаснат наведените информации можат да се користат симболи и пиктограми. Дополнителни информации, предупредувања, односно упатства за ракување исто така можат да се прикажат.

32. За клиничките испитувања со карактеристики што се одредени во член 14 на Директивата 2001/20/ЕС, на оригиналниот сад треба да се додадат следните информации (но при тоа оригиналната налепница не смее да се направи нејасна):

- име на спонзорот, договорната истражувачка организација ангажирана за вршење на испитувањата или истражувачот;

- референтна шифра на протоколот за испитување која овозможува идентификација на местото на испитување, истражувачот и испитаникот.

33. Ако е неопходно да се промени рокот на употреба на лекот за клиничко испитување, треба да се означи со дополнителна налепница која содржи нов рок на употреба и повторен број на серија. Оваа дополнителна налепница може да биде ставена врз стариот рок на употреба, но поради контрола на квалитетот не треба да го покрива оригиналниот број на серијата. Оваа постапка на дополнително означување може да се врши на одобрено место на производство. Но, во случаи кога тоа е оправдано, оваа постапка може да се врши на местото на испитување на лекот под надзор на фармацевт од тимот кој го врши клиничкото испитување или друго медицинско стручно лице во согласност со националните прописи. Во случаи кога тоа не е возможно, постапката на дополнително означување може да ја изврши мониторингот на клиничкото испитување кој за тоа е обучен. Постапката треба да се врши во согласност со начелата на Добрата производна пракса, специфичните и стандардните оперативни постапки, како и во согласност со договорот, ако тоа е потребно. Постапката треба да ја провери друго лице. Ова дополнително означување треба да биде документирано како во документацијата за спроведување на клиничкото испитување, така и во документацијата за производство на серија на лекот.

### **Контрола на квалитет**

34. Со оглед на тоа што производните процеси не се стандардизирани и во потполност валидирани, контролата на квалитетот на готовиот производ значително придонесува на обезбедување на усогласеност на секоја поединечна серија со спецификацијата.

35. Контролата на квалитетот треба да се врши во согласност со производното досие на лекот и во согласност со информациите што се објавени во членот 9 на Директивата 2001/20/ЕС. Треба да се изврши и да се евидентира потврдувањето на делотворноста на „маскирањето“ на производот.

36. Примероците на секоја серија на лек кој се испитува, вклучувајќи ги и „маскираните“ производи, треба да се чуваат во текот на периодот одреден во Директивата 91/356 која е изменета и дополнета со одредби за лековите наменети за клиничко испитување.

37. Треба да се разгледа можноста на чување на примероците за секоја постапка на пакување во текот на целиот период на испитување, се додека не се состави завршниот клинички извештај, со цел да се овозможи потврдување на идентитетот на производот во случај на недоследност на резултатите од испитувањето, како дел од истражувањето во врска со тоа.

### **Ослободување на серија на лек**

38. Ослободувањето на серија на лек кој клинички се испитува (види став 43) не треба да биде извршено пред квалификуваното лице да потврди дека се исполнети условите од членот 13.3 на Директивата 2001/20/ЕС.

39. Квалификуваното лице треба да ги земе во предвид елементите наведени во став 40. Должностите на квалификуваното лице во врска со лековите кои се во фаза на



испитување се условени со различни околности кои што можат да се јават, а се спомнати во понатамошниот текст. Во табела бр.2 се резимирани елементите кои можат да се сметаат како најчести околности:

1) Ако лекот е произведен во рамките на ЕУ, а нема одобрение за ставање во промет, должностите на квалификуваното лице се утврдени во член 13.3 (а) од Директивата 2001/20/ЕС.

2) Ако лекот е во слободен промет во рамките на ЕУ во согласност со членот 80(б) на Директивата 2001/82/ЕС и во согласност со одобрението за ставање во промет во ЕУ, без разлика на местото на производство, должностите се горе наведени, но обемот на сертификација може да биде ограничен само за да се осигура дека производите се во согласност со барањето за одобрување за спроведување на испитувањата и сите понатамошни постапки на маскирање, пакување и означување специфични за одредени испитувања. Обемот на производното досие на лекот ќе биде ограничен на сличен начин (види 9).

3) Ако лекот е увезен од трети земји, должностите на квалификуваното лице се утврдени во членот 13.3(б) на Директивата 2001/20/ЕС. Кога лекот наменет за клиничко испитување е увезен од трети земји и е предмет на договор помеѓу УЗ и таа земја, на пр. Договор за меѓусебно признавање (МРА), се применуваат еквивалентни стандарди на Добра производна пракса, под услов таквиот договор да биде соодветен за лекот кој е во прашање. Во недостаток на Договор за меѓусебно признавање, квалификуваното лице треба да утврди дека се применуваат еквивалентни стандарди на Добра производна пракса преку познавање на системот на квалитет на производителот. Ова познавање вообичаено се стекнува преку учествување во проверката на системот на квалитет на производителот. Во ваков случај, квалификуваното лице може да издаде потврда врз основа на документацијата што ја доставил производителот од трети земји (види 40).

4) За увезени компаративни лекови, каде не може да се добие соодветно уверение и потврда дека секоја серија е произведена во согласност со еквивалентни стандарди на Добра производна пракса, должноста на квалификуваното лице е дефинирана во член 13.3 (с) на Директивата 2001/20/ЕС.

40. Проценката на секоја серија на лек со цел потврдување пред пуштање може да опфаќа:

- производна документација на серијата, вклучувајќи извештаи од контролата, записи од процесната контрола и изјава за пуштање на серијата која ја потврдува усогласеноста со производното досие на лекот, налог, протокол и шифра на рандомизација. Оваа документација треба да ги опфаќа сите отстапувања или планирани измени, како и сите други дополнителни проверки или испитувања, кои, во согласност со системот на квалитет, се евидентирани и заверени од страна на овластени лица;

- услови на производство;

- валидационен статус на опремата, процесите и методите;

- контрола на квалитетот на готовиот производ;

- резултати од секоја анализа или испитувања извршени после увоз, кога тоа е применливо;

- извештаи за стабилноста;

- потекло и потврда на условите на чување и транспорт;

- извештаи од контролата на системот на квалитет на производителот;

- документи со кои се потврдува дека производителот има дозвола за производство на лекови за клиничко испитување или компаративни лекови наменети за извоз, издадени од страна на надлежните органи на земјите извозници;

- во соодветен случај, законски пропишаните услови за издавање на дозвола за ставање на лек во промет, применливи GMP стандарди и сите официјални потврди за усогласноста со Добрата производна пракса;

- сите други фактори што треба да ги знае квалификуваното лице, а се од значење за квалитетот на серија на лекот.

Важноста на споменатите елементи зависи од земјите на потекло на производот, производителот и статусот на лекот (има или нема одобрение за ставање во промет во ЕУ или трета земја) како и од фазата на развој на производот.

Спонзорот треба да обезбеди дека елементите кои квалификуваното лице ги земало во предвид при пуштањето на серијата на лек, се ускладени со информациите согласно член 9(2) на Директивата 2001/20/ЕС.

41. Кога лековите што се наменети за клиничко испитување се произведуваат и пакуваат на различни места, под надзор на различни квалификувани лица, треба да се почитуваат препораките наведени во анекс 16 од начелата на Добрата производна пракса, ако се применливи.

42. Кога пакувањето или означувањето, ако тоа е дозволено со националните прописи, се врши на местото на клиничкото испитување под надзор на фармацевтот од тимот за клиничко испитување или на друг медицински експерт кому тоа е дозволено, не е неопходно квалификуваното лице да ги потврди наведените активности. Спонзорот е одговорен да обезбеди дека активностите се соодветно документирани и извршени во согласност со насоките на Добрата производна пракса, а во врска со тоа треба да се побара совет од квалификуваното лице.

### **Испорака**

43. Испораката на лекови наменети за клиничко испитување треба да се изврши во согласност со налогот што го дава спонзорот, или оној кого го одредил спонзорот, да го изврши тоа во негово име.

44. Лековите наменети за клиничко испитување треба да бидат под контрола на спонзорот се до завршувањето на двостепената процедура на пуштање: пуштање на серија од страна на квалификуваното лице и пуштање по исполнување на условите од член 9 (почеток на клиничко испитување) на Директивата 2001/20/ЕС. Спонзорот треба да обезбеди дека тие се во согласност со поединостите што ги разгледува квалификуваното лице. Двете фази на пуштање треба да се евидентираат и да се зачуваат во соодветно досие за клиничко испитување, кое го води спонзорот или се води во негово име.

45. Пред да се достават на истражувачот лековите наменети за испитување, начинот на декодирање треба да биде достапен на овластените лица.

46. Треба да се води детална листа на испораките што ги извршил производителот или увозникот, при што ќе се наведат адресите на сите примачи.

47. Преносот на лекови кои се испитуваат од едно на друго место на испитување треба да се врши само во посебни случаи. Таквите преноси треба да бидат предвидени со стандардни оперативни постапки. Историјата на производот кога тој е надвор од контрола на производителот, на пр. преку извештаи за надзорот на испитувањето и евиденција на условите на чување на местото на испитување, треба да се разгледува во рамките на проценката на подобноста на лекот за пренос и при тоа треба да се побара совет од квалификуваното лице. Кога е потребно да се изврши дополнително означување, производот треба да се врати на производителот на тој лек, или на некој друг овластен производител, како и на квалификуваното лице за повторно одобрување. Неопходно е да се чуваат евиденции за тие постапки за да се обезбеди потполна следивост.

## **Рекламации**

48. Заклучоците од извршените испитувања во врска со рекламациите на квалитетот на лекот треба да ги разгледа производителот или увозникот со спонзорот (ако не се истите лица). Квалификуваното лице и лицата кои се одговорни за спроведување на клиничките испитувања треба да ги разгледаат овие заклучоци, за да се процени потенцијалното влијание врз понатамошниот тек на испитувањата, развојот на лекот и влијанието врз испитаниците.

## **Повлекувања и враќања**

### **Повлекувања**

49. Процедурите за повлекување на лек кој се испитува клинички, како и документирањето на овие повлекувања треба да ги утврди спонзорот во соработка со производителот или увозникот (ако не се исти лица во прашање). Истражувачот и мониторингот треба да ги знаат своите одговорности во рамките на процедурата за повлекување.

50. Спонзорот треба да обезбеди дека снабдувачот на компаративниот лек или на друг лек кој ќе се користи во клиничкото испитување, поседува систем преку кој може да го извести спонзорот за потребата од повлекување на било кои од лековите што ги доставил.

### **Враќања**

51. Лековите наменети за клинички испитувања можат да бидат вратени под услови што ги прецизирал спонзорот во одобрените стандардни оперативни постапки.

52. Вратените лекови наменети за клиничко испитување треба јасно да се означат како такви и да се чуваат во соодветен, наменски простор, под контрола. За вратените лекови треба да води и чува евиденција.

### **Уништување**

53. Спонзорот е одговорен за уништување на неупотребените лекови за клиничко испитување. Испитуваните производи не треба да се уништуваат без писмено одобрение од спонзорот. Спонзорот треба да ги евидентира и пресмета количините на испорачените, искористените и вратените лекови, или тоа треба да се изврши во негово име за секое место на испитување и секоја фаза на испитување. Уништувањето на неискористените лекови за клиничко испитување треба да се врши за секое место на клиничко испитување, по пресметка на количината на употребениот лек, која треба да биде образложена и одобрена и по комплетирањето на завршниот извештај на клиничкото испитување. Уништувањето треба да се евидентира, при што сите постапки на уништување ќе бидат оправдани. Тие евиденции треба да ги чува спонзорот.

54. Спонзорот треба да достави потврда со датумот на извршеното уништување на лековите за клиничко испитување или потврда за прием на лековите за уништување. Овие документи треба да овозможат следивост на серија на лекот кој се испитува, односно броеви на испитаниците, како и вистинските количини што се уништени.

ТАБЕЛА 1. ОЗНАЧУВАЊЕ НА ВНАТРЕШНОТО И НАДВОРЕШНОТО ПАКУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ ЗА КЛИНИЧКО ИСПИТУВАЊЕ (26. до 30)

<p><b>(а)</b> име, адреса и бр. на телефон на спонзорот, договорната истражувачка организација или истражувачот (главен контакт за информации за производот, клиничкото испитување и итно откривање);</p> <p><b>(б)</b> фармацевтски облик на лекот, начин на примена, поединечна доза, а во случај на отворено испитување име, односно идентификација на лекот и дозата, односно јачина;</p> <p><b>(ц)</b> број, односно шифра на серијата лекот заради идентификација на производот и постапката на пакување;</p> <p><b>(д)</b> референтна шифра на протоколот на испитување која овозможува идентификација на испитувањето, местото каде се врши испитувањето, истражувачот и спонзорот, ако тие податоци не се прикажани на друго место;</p> <p><b>(е)</b> идентификационен број на испитаникот, односно терапијата и во соодветен случај број на посети;</p> <p><b>(ф)</b> име на истражувачот (ако не е наведено под (а) или (д));</p> <p><b>(г)</b> упатство за употреба (упатството е наменето за испитаникот или лицето кое го дава лекот на испитаникот );</p> <p><b>(х)</b> “само за употреба во клиничко испитување” или слична фраза;</p> <p><b>(и)</b> услови на чување на лек;</p> <p><b>(ј)</b> рок на употреба (употреба до одреден датум, датум на истекот на рокот на употреба или датум на ретестирање во соодветен случај) недвосмислено означен во форма на месец и година;</p> <p><b>(к)</b> “да се чува вон дофат на деца”, освен за лекови кои се испитуваат во болнички услови</p>	<p><b>ОПШТ СЛУЧАЈ</b> за надворешно и внатрешно пакување (точка 26)</p> <p>податоци <b>а<sup>1</sup></b> до <b>к</b></p> <p><b>ВНАТРЕШНО ПАКУВАЊЕ</b> кога внатрешното и надворешното пакување остануваат заедно (точка 29)<sup>5</sup></p> <p><b>а<sup>2</sup> б<sup>3</sup> ц д е</b></p> <p><b>ВНАТРЕШНО ПАКУВАЊЕ</b> блистери или мали пакувања (точка 30)</p> <p><b>а<sup>2</sup> б<sup>3,4</sup> ц д е</b></p>
--	--

<sup>1</sup> адреса и бр. на телефон на главниот контакт за информации за производот, клиничкото испитување и за итно откривање не мора да се прикажат на налепницата ако на испитаникот му е дадена картичка која ги има овие податоци, а тој има упатство дека овие податоци треба да ги чува кај себе цело време (точка 27)

<sup>2</sup> адреса и бр. на телефон на главниот контакт за информации за производот, клиничкото испитување и за итно откривање не мора да се прикажат на налепницата

<sup>3</sup> начин на употреба може да се изостави за цврсти фармацевтски форми за орална употреба

<sup>4</sup> фармацевтски облик и поединечна доза можат да се изостават

<sup>5</sup> во случај надворешното пакување да ги содржи податоците наведени во точка 26.

ТАБЕЛА 2: ПУШТАЊЕ НА СЕРИЈА НА ПРОИЗВОД

ЕЛЕМЕНТИ КОИ СЕ ЗЕМААТ ВО ПРЕДВИД <sup>(3)</sup>	ПРОИЗВОД КОЈ Е ДОСТАПЕН НА ПАЗАРОТ ВО ЕУ		ПРОИЗВОД КОЈ Е УВЕЗЕН ОД ТРЕТИ ЗЕМЈИ		
	Производ кој е произведен во ЕУ, а нема дозвола за ставање во промет	Производ кој има дозвола за ставање во промет и е достапен на пазарот во ЕУ	Производ без дозвола за ставање во промет во ЕУ	Производ кој има дозвола за ставање во промет во ЕУ	Компаративен лек, за кој не може да се добие документација која потврдува дека секоја серија е произведена во согласност со условите кои се барем еднакви на условите утврдени во Директивата 91/356/ЕЕЗ
<b>ПРЕД ПОСТАПКАТА НА КЛИНИЧКО ИСПИТУВАЊЕ</b>					
а) Услови на транспорт и чување	Да				
б) Сите релевантни фактори (1) кои покажуваат дека секоја произведена и пуштена серија е во согласност со: Директивата 91/356/ЕЕС, или стандардите на GMP кои се најмалку еднакви на стандардите утврдени во Директивата 91/356/ЕЕС.	Да		(2)		
	-		да		
ц) Документација која покажува дека секоја серија е пуштена во ЕУ според стандардите на ЕУ GMP (види Директива 2001/83/ЕС, член 51), или документација која покажува дека производот е достапен на пазарот во ЕУ и дека лекот е обезбеден во согласност со членот 80(б) на Директивата 2001/83/ЕС		Да			
д) Документација која покажува дека се исполнети пропишаните законски услови за добивање дозвола за ставање во промет во земјата на производителот					Да

и документација која покажува дека производот е достапен на пазарот во таа земја

е) Резултати од сите анализи, тестови и проверки кои се извршени за да се процени квалитетот на увезените серии, согласно :

-дозволата за ставање во промет (види Директива 2001/83/ЕС, член 51б), или производното досие на лекот, налогот за поднесување до регулаторните органи врз основа на член 9.2. Кога овие анализи и тестови не се извршени во ЕУ, тогаш тоа треба да се оправда, а квалификуваното лице треба да потврди дека тие се извршени во согласност со GMP стандардите кои се најмалку еднакви на стандардите утврдени во Директива 91/356/ЕЕС.

-	да	-
да	-	да
да	да	да

ПОСЛЕ ПОСТАПКАТА НА КЛИНИЧКО ИСПИТУВАЊЕ

ф) Во дополнение пред постапката на клиничко испитување, сите натамошни важни фактори (1) кои покажуваат дека секоја серија е произведена со цел за слепо клиничко испитување, пакувања специфични за клиничко испитување, означување и тестирање согласно : Директивата 91/356/ЕЕС, или стандардите на GMP кои се најмалку еднакви на стандардите утврдени во Директива 91/356/ЕЕС.

Да	(2)
-	да

(1) Овие фактори се резимирани во точка 40.

(2) Кога со Спогодбата за взаемно признавање или слични договори со кои се опфатени овие производи, се признава дека се применуваат еднакви стандарди на GMP.

(3) Во сите случаи, кога информацијата, согласно член 9(2) на Директивата 2001/20/ЕС треба да биде во согласност со факторите кои ги разгледува квалификуваното лице кое ја сертифицира серијата пред пуштање.

## АНЕКС 12 - ПРОИЗВОДСТВО НА ЛЕКОВИ ДОБИЕНИ ОД КРВ ИЛИ КРВНА ПЛАЗМА

### Начела

Во согласност со Директивата 75/318/ЕЕС, за биолошки лекови добиени од човечка крв или плазма, почетните материјали, односно супстанции содржат изворни материјали како што се клетки или течности вклучувајќи и крв или плазма. Лековите добиени од човечка крв или плазма имаат одредени посебни својства, што произлегуваат од биолошката природа на изворниот материјал. На пример, изворниот материјал може да биде контаминиран од агенси кои пренесуваат болести, особено вируси. Од тие причини безбедноста на овие производи зависи од контролата на изворните материјали и нивното потекло, како и од производните постапки вклучувајќи и отстранување и инактивација на вируси.

Основните барања од начелата на Добрата производна пракса се однесуваат на лекови добиени од човечка крв или плазма, освен ако не е наведено поинаку. Можат да се применат и уште некои од анексите на начелата како на пример анексот за производство на стерилни лекови, употреба на јонизирачко зачење во производството на лекови, производство на биолошки лекови и компјутеризирани системи.

Со оглед дека на квалитетот на готовите лекови влијаат сите производни постапки, вклучувајќи и собирање на крв или плазма, сите постапки треба да се извршат во согласност со соодветен систем за обезбедување на квалитет и важечката Добра производна пракса.

Во согласност со Директивата 89/381/ЕЕС неопходно е да се превземаат потребни мерки за превенција на пренесување на заразни болести и да се применат барања и стандарди од монографијата на Европската фармакопеја во делот што се однесува на фракционирање на плазма и на лекови добиени од човечка крв и плазма. Овие мерки се однесуваат и на примена на следните документи: Препораки на Советот на ЕУ од 29 јуни 1998 година за „Подобноста на давателите на крв и крвна плазма и за преглед на крвта на давателите во ЕУ “ (98/463/ЕС) , „Насоки за подготовка, употреба и обезбедување на квалитет на компонентите на крвта” (Прес на Советот на Европа) и на Извештајот на Експертскиот комитет на СЗО за биолошка стандардизација (WHO Technical Report Series 840, 1994) и Насоките усвоени од страна на СРМР, посебно насоките „Лекови добиени од плазма” (СРМР/BWP/269/95).

Одредбите на овој анекс се однесуваат на лекови добиени од човечка крв и плазма. Тие не ги опфаќаат компонентите на крв што се користат во трансфузионата медицина, со оглед дека тие за сега не се опфатени во Директивите за лекови на Европската заедница. Сепак, многу од овие одредби би можеле да се применат на овие компоненти, а надлежните органи можат да бараат усогласување со нив.

### Речник

**Крв** е полна крв собрана (добиена) од еден давател, обработена или за трансфузија или за понатамошна преработка.

**Компоненти на крв** се терапевтски компоненти на крв (еритроцити, леукоцити, плазма, тромбоцити) кои можат да се подготват со центрифугирање, филтрација и замрзнување, со употреба на конвенционална техника на банка на крв.

**Лек добиен од крв или плазма** има исто значење како она од Директивата 89/381/ЕЕС.

**Управување со квалитет е:**

1. Обезбедувањето на квалитет треба да ги покрива сите фази што водат до готов производ, од собирање (вклучувајќи селекција на давателот, кеси за крв, односно садови

за крв, антикоагулантни раствори и комплети, односно сетови, односно китови за испитување на крв) до чување, транспорт, производство, контрола на квалитет и испорака на готов производ, а во согласност со текстот и документите дадени во уводот на овој анекс;

2. Крвта или плазмата што се користат како изворен материјал за производство на лекови треба да ги собираат установи и треба да ги испитуваат лаборатории што се инспектирани и одобрени од страна на надлежните органи.

3. Установата што собира крв од донатори треба да ги документира процедурите врз основа на кои се утврдува погодноста на давателите да даваат крв или плазма, кои ќе се користат како изворен материјал за производство на лекови и да ги документира резултатите од испитувањата на нивните донации.

4. Следењето на квалитетот на лековите добиени од човечка крв или плазма треба да се врши на начин кој овозможува откривање на било какво отстапување на квалитетот од спецификациите.

5. Неискористените лекови добиени од човечка крв или плазма кои се вратени, не треба повторно да се ставаат во промет (види 5.65 основни барања).

### **Простории и опрема**

6. Просториите што се користат за собирање на крв или плазма треба да бидат со соодветна големина, конструкција и локација за да се овозможи правилно спроведување на соодветните постапки, чистење и одржување. Собирањето, процесирањето и испитувањето на крвта и плазмата не треба да се врши во исти простории. Треба да постои погоден простор за интервјуирање на давателот, каде е обезбедена приватност.

7. Опремата за производство, собирање и испитување на крвта треба да биде проектирана, квалификувана и одржувана на начин да служи на својата намена и не треба да претставува било каква опасност. Редовното одржување и калибрација на опремата треба да се документира во согласност со воспоставени процедури.

8. Во производството на лекови добиени од плазма, се превземаат постапки на отстранување и инактивација на вируси и треба да се превземаат чекори за да се спречи вкрстена контаминација на третираните со нетретираните производи. За третираните производи треба да се користат наменски и одвоени простории и опрема.

### **Собирање на крв и крвна плазма**

9. Помеѓу производителот на лекот добиен од човечка крв или плазма и установата која е овластена за собирање на крв или плазма или организацијата што е одговорна за собирање, потребно е да се состави стандарден договор. Насоките за содржината на овој стандарден договор е дадена во „Придонес на делот II од структурата на досието за добивање на одобрение за промет- контрола на почетни материјали за производство на деривати на крв” (III/5272/94).

10. Секој давател треба да биде позитивно идентификуван при приемот и потоа пред венепункцијата: види и Препораки на Советот од 29 јуни 1998 година за подобноста на давателот на крв и плазма и за прегледот на доброволно дадената крв во ЕУ (98/463/ЕС).

11. За дезинфекција на кожата на давателот треба да се дефинира метода, која треба да се покаже ефикасна. Понатаму треба да се применува таа метода.

12. Налепниците со бројот на донацијата треба да се проверуваат независно за да може да се потврди идентичноста на налепниците на кесите со крв, тубите на примероците и евиденциите на донациите.



13. Кесите за крв, односно садовите и системите за афереза, пред употребата за собирање крв или плазма, потребно е да се испитаат на оштетување или контаминација. Бројот на серијата на кесите за крв и системите за афереза треба да се евидентира, за да може да се обезбеди следивост.

### **Следивост и мерки што се превземаат по собирањето**

14. Со целосно почитување на тајноста, треба да се воспостави систем што обезбедува следивост на патот на секоја донација и од давателот и од добиениот готов производ, вклучувајќи го и нарачателот (болница или здравствен работник). Обврска на нарачателот е да го идентификува примателот.

15. Мерки што се превземаат по собирањето: да се воспостави стандардна оперативна постапка со опис на системот на взаемно информирање помеѓу установите за собирање на крв, односно плазма и производителот на лекот, за да меѓусебно се информираат во случај ако:

- се востанови дека давателот не ги задоволил соодветните здравствени критериуми за даватели;

- при претходната донација давателот бил позитивен на било кој вирусен маркер, што е дополнително утврдено;

- кај давателот се развила инфекција предизвикана со агенс кој може потенцијално да се пренесе на производите добиени од плазма (HBV, HCV, HAV и други нон-А, нон-В, нон-С хепатитис вируси, HIV 1 и 2 и други агенси во духот на современите сознанија);

- давателот заболел од болеста Creutzfeldt-Jakob (CJD или vCJD);

- примателот на крв или крвни компоненти добил пост-трансфузиона, односно инфузиона инфекција, која следствено укажува наназад до донаторот.

Процедурата што треба да се спроведе во било кој од горе наведените случаи, треба да се документира во стандардна оперативна постапка. Потрагата наназад се состои од следење на донациите од најмалку 6 месеци пред последната негативна донација. Во случај на појава на било кој од наведените случаи, треба да се повтори проценката на документацијата на серијата. Потребно е внимателно да се разгледа потребата за повлекување на дадената серија, земајќи ги во предвид критериумите како што се присуство и учество на трансмисиониот агенс, големината на пулот, времето поминато помеѓу донацијата и сероконверзијата, природата на производот и методата на неговото производство. Кога постојат индикации дека донацијата, која е придодана на плазма пулот, е инфицирана со HIV или хепатитис А, В или С вирус, случајот мора да се пријави до надлежните органи одговорни за издавање на одобрение за ставање на лекот во промет, како и мислење од производителот во врска со продолжувањето на производството од зафатениот пул или во врска со можноста за повлекување на таа серија од промет. Подетални насоки се дадени во последната верзија на документот СРМР/ВWР/269/95.

### **Производство и контрола на квалитет**

16. Пред било која донација на крв или плазма или употреба на лек кој добиен од нив, тие треба да се испитаат, со користење на валидирана метода на испитување со соодветна осетливост и специфичност, за следните маркери на специфични трансфузиски инфективни болести:

- HbsAg,

- антитела на HIV 1 и HIV 2,

- антитела на HCV.

Ако во било кој од овие тестови се појави повторен позитивен резултат, донацијата не е прифатлива (дополнителни тестови можат да се јават во состав на националните прописи).

17. Специфицираните температури на чување на крвта, плазмата и меѓупроизводите при чувањето и транспортот од установите за собирање до производителот или помеѓу различни производни локации, треба да се проверуваат и валидираат. Истото се однесува и на испораката на овие производи.

18. Првиот хомоген плазма пул (на пр. после издвојувањето на криопреципитатот) треба да се испита со валидирани методи на испитување, со соодветна осетливост и специфичност и треба да покаже негативни резултати, односно да биде нереактивен на маркерите на трансфузиските инфективни болести:

- HbsAg,
- антитела на HIV 1 и HIV 2,
- антитела на HCV.

Потврдените позитивни пулови мора да се отфрлат.

19. Можат да се ставаат во промет само серии добиени од плазма пулови кои не биле реактивни на HCV RNA, а се испитани со технологија на амплификација на нуклеинска киселина (NAT) и со употреба на валидирани методи на испитување, со соодветна осетливост и специфичност.

20. Барањата што се однесуваат на испитување на присуство на вируси или други инфективни агенси треба да се разгледуваат во насока на сознанијата за новонастанати инфективни агенси и достапност на новонастанатите методи на испитување.

21. Означувањето на поединечни единици плазма, складирани за пулирање и фракционирање, треба да биде во согласност со одредбите на монографијата на Европската фармакопеја „Хумана плазма и фракционирање“ и треба да има идентификационен број на донацијата, име и адреса на установата за собирање или референца на службата за трансфузија на крв одговорна за примање, број на серијата на садот, температура на чување, вкупен волумен или количина на плазма, вид на употребеното антикоагулантно средство и датум на земање(собирање), односно сепарација.

22. За да се сведе на минимум микробиолошката контаминација на плазмата за фракционирање или внесување на страни материјали, топењето и пулирањето треба да се врши во чисти простории најмалку со класа D, со носење на соодветна облека и маски за лице и ракавици. Методите кои се користат за отварање на кесите, пулирање и топење треба редовно да се следат, на пр. со испитување на биолошкото оптеретување. Барањата во врска со чистите простории, за сите други постапки, треба да бидат во согласност со барањата од анекс 1.

23. Потребно е да се воспостават методи за јасно разликување на производите или меѓупроизводите кои биле подложени на процес на отстранување или инактивација на вируси од оние кои не се.

24. Валидацијата на методите што се користат за отстранување на вируси не треба да се врши во производните простории, со цел рутинското производство да не се доведе во ризик од контаминација со вирусите кои се користат за валидација.

### **Чување на примероци**

25. Кога е можно, примероците на поединечните донации треба да се чуваат, за да се овозможи и олесни било која проверка наназад. Тоа би требало да биде одговорност на установата за собирање. Примероците од секој пул на плазма треба да се чуваат под соодветни услови најмалку една година по истекот на рокот на употреба на готовиот производ со најдолг рок на траење.

## **Уништување на отфрлената крв, плазма или меѓупроизводи**

26. Потребно е да се воспостави стандардна оперативна постапка за безбедно и ефикасно уништување на крвта, плазмата и меѓупроизводите.

### **АНЕКС 13- КВАЛИФИКАЦИЈА И ВАЛИДАЦИЈА**

#### **Начела**

1. Овој анекс ги опишува принципите на квалификација и валидација што се применуваат во производството на лекови. Начелата на добрата производна пракса пропишуваат дека производителите треба да ги идентификуваат валидациите што е потребно да се извршат, со цел да се докаже дека критичните точки во производните процеси се под контрола. Потребно е да се валидираат значајните промени на просторот, опремата и производниот процес кои влијаат на квалитетот на производот. Неопходно е да се изврши проценка на ризикот, за да се одреди обемот и опсегот на валидацијата, ако е неопходна.

#### **Планирање на валидацијата**

2. Сите валидациони активности треба да се планираат. Основните елементи на валидационата програма треба јасно да се дефинираат и документираат во главниот план за валидација (VMP) или во соодветни документи.

3. Главниот план за валидација (VMP) треба да биде резимиран, краток, концизен и јасен документ.

4. Главниот план за валидација (VMP) треба да ги содржи најмалку следните податоци:

- валидациони принципи,
- организациона структура на валидационите активности,
- концизен преглед на опремата, просторот, системите и процесите што треба да се валидираат,
- формат на документацијата што ќе се користи за протоколи и извештаи,
- планирање и распоред,
- контрола на промените,
- повикување на постоечките документи.

5. Во случај на големи проекти, може да се укаже потребата да се работат посебни главни планови на валидација.

#### **Документација**

6. Потребно е да се воспостават пишани протоколи во кои се наведува како ќе се спроведе квалификацијата и валидацијата. Протоколот треба да биде прегледан и одобрен. Во протоколот треба да се наведат критичните процеси и критериумите на прифатливост.

7. Треба да се изработи извештај кој се однесува на квалификацијата, односно валидациониот протокол, кој ги содржи сите добиени резултати, коментар за сите отстапувања, неопходни цртежи, заклучоци, како и предлог корективни мерки кои треба неопходно да се извршат поради отстранување на недостатоците. Било какви измени на планот, во однос на протоколот, треба да се документираат, со соодветно образложение.

8. По завршувањето на соодветната квалификација, потребно е официјално писмено одобрение за следниот чекор во квалификацијата и валидацијата.

## **Квалификација**

### **Дизајн квалификација**

9. Квалификацијата на дизајнот, односно проектот (DQ) е првиот елемент во валидацијата на нови простории, системи или опрема.

10. Усогласеноста на дизајнот со барањата на Добрата производна пракса треба да се покаже(демонстрира) и документира.

### **Инсталациона квалификација**

11. Инсталационата квалификација (IQ) треба да се изврши на нови или променети простории, системи или опрема.

12. Инсталационата квалификација (IQ) треба да вклучува, но не и да се ограничува, на следното:

- проверка на инсталирањето на опремата, цевоводите, помошните системи и инструментите во согласност со актуелните технички проекти и спецификации;
- собирање и проверка на упатствата за ракување со опремата и барањата за одржување, од добавувачот,
- барања за калибрација,
- верификација на конструкциониот материјал.

### **Операциона квалификација**

13. Операционата квалификација (OQ) треба да ја следи инсталационата квалификација.

14. Операционата квалификација (OQ) подразбира, но не се сведува само на следното:

- испитувања што се добиени врз основа на познавање на процесите, системите и опремата,
- испитувања што вклучуваат услови или сет-услови кои претставуваат горни и долни оперативни граници (гранични вредности), понекогаш означени како услови на „најлош случај“.

15. Успешно извршената операциона квалификација треба да овозможи финализација на процедурите за калибрација, работните процедури и процедурите за чистење, барањата за обука на операторите и превентивно одржување. Со операционата квалификација се издава официјално „одобрение“ за користење на одредени простории, системи и опрема.

### **Перформансна квалификација**

16. Перформансната квалификација – процесна квалификација (PQ) треба да ги следи успешно завршените инсталациона и операциона квалификација.

17. Перформансната квалификација (PQ) треба да содржи, но не и да се ограничи на следното:

- тестирања, со употреба на производни материјали, со одобрени замени или симулиран производ (плацебо), кои се развиени врз основа на познавање на процесите и погоните, системите или опремата;
- испитување на условите кои содржат горни и долни гранични оперативни вредности.

18. Перформансната квалификација (PQ) се опишува како посебна активност, но понекогаш може да се направи заедно со OQ.

## **Квалификација на постоечките погони (во употреба), системи и опрема**

19. Треба да постојат докази кои ги потврдуваат и подржуваат оперативните параметри и граничните вредности за критичните променливи на процесната опрема. Процедурите и податоците за калибрација, чистење, превентивно одржување, оперативни постапки и обука на операторите, треба да бидат документирани.

### **Валидација на процесите**

#### **Општи принципи**

20. Барањата и начелата што се наведени во овој дел се применливи за производство на фармацевтски дозирани облици. Тие опфаќаат почетна валидација на нови процеси, валидација на модифицирани процеси и ревалидација.

21. Валидација на процесите треба да заврши пред ставањето во промет, односно продажбата на лекот (планирана односно проспективна валидација). Во исклучителни ситуации, кога тоа не е можно, може да биде неопходно процесот да се валидира во текот на рутинското производство (тековна валидација). Процесите што се во употреба подолго време треба исто така да се валидираат (ретроспективна валидација).

22. Производните простории, системите и опремата што ќе се користат, потребно е претходно да бидат квалификувани, а аналитичките методи на испитување треба да бидат валидирани. Персоналот кој ја врши валидацијата треба претходно да помине соодветна обука.

23. Производните простории, системите, опремата и процесите треба да се проверуваат периодично, за да се потврди дека тие се уште го задоволуваат валидациониот статус.

#### **Проспективна валидација (Планирана валидација)**

24. Проспективната (планирана) валидација подразбира, но не се ограничува, на следното:

- краток опис на процесот,
- краток опис на критичните делови на процесот на производство, што треба да се испитаат,
- список на производните простории, односно опремата што ќе се користи (вклучувајќи калибрирана опрема за мерење, следење, односно евидентирање) заедно со нејзиниот калибрационен статус,
- спецификации на готовиот производ за ставање во промет,
- список на аналитичките методи на испитување,
- предложени процесни контроли со критериуми на прифатливост,
- дополнителни испитувања што треба да се извршат, со критериуми на прифатливост и валидација на аналитичките методи,
- план за узорцирање,
- методи за евидентирање и проценка на резултатите,
- функции и одговорности,
- предложен распоред (редослед на активности).

25. Користејќи дефиниран процес (вклучувајќи ги и назначените компоненти), повеќе серии на готов производ можат да се произведуваат во вообичаени - рутински услови. За да може теоретски да се утврди опсегот на варијациите и трендовите, потребно е да се извршат доволен број на процесни циклуси со записи од сите согледувања. Општо е

прифатено дека за валидација на процесот се потребни три последователни серии, односно циклуси што се во рамките на конечните усогласени параметри.

26. Сериите на производот кои се користени за валидација на процесот треба да бидат со иста големина како и планираните производни серии на лекот.

27. Доколу се планира продажба на валидационите серии, условите во кои тие се произведуваат треба целосно да се во согласност со начелата на Добрата производна пракса, вклучувајќи и задоволителни резултати од валидацијата и усогласеност со одобрието за ставање лек во промет.

### **Тековна валидација**

28. Во исклучителни случаи може да се прифати рутинското производство за почне пред да заврши валидационата програма.

29. Одлуката да се изврши тековна валидација треба да биде оправдана, документирана и одобрена од страна на овластени лица.

30. Барањата за документација кај тековната валидација се исти како и оние што се наведени за планираната (проспективна) валидација.

### **Ретроспективна валидација**

31. Ретроспективната валидација е прифатлива само кај добро воспоставените процеси и не е прифатлива во случај на промена во составот на производот, оперативните постапки или опремата.

32. Валидацијата на таквите постапки треба да се заснива на историските податоци собрани во текот на подолг временски период.

33. Изворот на податоци за оваа валидација треба да вклучува, но не и да се ограничува на следното: евиденција за производството и пакувањето на серија на производ, процесна контрола, дневници за одржување на опремата, евиденција за промена на персоналот, студии за функционалноста на процесот, податоци за готовиот производ, вклучувајќи и прикази на трендовите и резултати од стабилноста при пропишани услови на чување.

34. Одбраните серии за ретроспективна валидација треба да се репрезентативни за секоја произведена серија во текот на периодот на следење, вклучувајќи и серии кои не биле во согласност со спецификациите и треба да бидат во доволен број за да може да се утврди конзистентноста на процесот.

35. За ретроспективна валидација, би требало да се земаат податоци од десет до триесет последователни серии и да се испитаат, за да може да се процени конзистентноста на процесот, но ако е оправдано може да се испитаат и помал број на серии.

### **Валидација на чистењето**

36. Валидација на чистењето треба да се врши со цел да се потврди ефикасноста на чистењето. Образложението за избор на граничните вредности за пренесување на траги од производот, агенсите за чистење и микробиолошка контаминација, треба да се засноваат на материјалите што се вклучени во процесот. Граничните вредности треба да бидат остварливи, за да можат да се докажат и верификуваат.

37. Треба да се користат валидирани методи на испитување, што се доволно осетливи да можат да детектираат резидуи или онечистувања-контаминенти. Граничната вредност за детекција на секоја метода на испитување, треба да биде доволно осетлива да може да го детектира утврденото прифатливо ниво на резидуи или онечистувања.

38. Треба да се валидираат само постапките на чистење на површините на опремата која доаѓа во контакт со производот. Треба да се разгледа прашањето за чистење на неконтактни површини. Треба да се валидираат интервалите помеѓу употребата и чистењето, како и помеѓу чистењето и повторната употреба. Треба да се одредат интервалите и методите на чистење.

39. Прифатливо е да се избере репрезентативен модел на слични производи и процеси за постапките на чистење кај производи и процеси кои се слични. Може да се изврши една студија на валидација која се заснова на пристапот услови на „најлош (најнеповолен) случај“, со цел да се опфатат критичните точки.

40. За да се валидира постапка на чистење треба да се извршат три последователни чистења.

41. Испитувањето - „се додека не е чисто“ не се смета за соодветна алтернатива на валидацијата на чистењето.

42. Производите кои симулираат физичко-хемиски својства на супстанциите кои треба да се отстранат, можат да се употребат само во исклучителни случаи наместо самите супстанции, кога тие супстанции се токсични или опасни.

### **Контрола на промени**

43. Со пишани стандардни оперативни постапки (СОП) треба да се опишат сите активности кои треба да се превземаат во случај на промена на почетните супстанции и материјалот за пакување, некоја состојка на производот, процесната опрема, условите на работна средина (или места на производство), производни методи или методи на испитување или било која друга промена што влијае на квалитетот на производот или на репродуктивноста на процесот на производство. Постапката на контрола на промени треба да обезбеди доволно податоци со кои се потврдува дека со модификуваниот процес ќе се добие производ со соодветен квалитет, во согласност со одобрените спецификации.

44. За сите промени што можат да влијаат на квалитетот на производот или на репродуктивноста на производниот процес треба да се има формално одобрение, врз основа на формално документирано барање. Можното влијание на промената на производниот простор, системите и опремата на производот, треба да се процени, вклучувајќи и анализа на можниот ризик. Неопходно е да се одреди потребата и обемот на повторната квалификација и валидација.

### **Ревалидација**

45. Производните простории, системите, опремата и процесите, вклучувајќи го и чистењето, треба периодично да се проверуваат, во смисла на статусот на валидација. Таму каде што не дошло до значајни измени во статусот на валидација, извештајот со доказите дека производните простории, системите, опремата и процесите се во согласност со пропишаните барања, ја задоволува потребата за ревалидација.

### **Речник**

Дефинициите на термините употребени во овој анекс што се однесуваат на квалификацијата и валидацијата, а кои не се дадени во речникот на термини на начелата на Добрата производна пракса, се дадени во следниот текст.

**Анализа на ризик** е метода со која се проценуваат и се карактеризираат критичните параметри при функционирањето на опремата или процесите.

**Инсталациона квалификација (IQ)** е документирана потврда дека просторните капацитети на погонот, системите и опремата, одговараат, на начинот на кој се инсталирани или модификувани, на одобрените проект и спецификациите на производителот.

**Контрола на промени** е документиран систем во кој квалификувани претставници со соодветна стручност ги разгледуваат преложените или извршените измени, кои би можеле да влијаат на валидацијата на производниот простор, системите, опремата или процесите, со цел да се утврди потребата за спроведување активности со што ќе се докаже дека системот се одржува во валидиран статус.

**Перформансна квалификација (PQ)** е документирана потврда дека просторните капацитети на погонот, системите и опремата, на начинот на кој се поврзани, можат ефикасно и репродуктивно да ја вршат функцијата врз основа на добрана производна постапка и спецификација на готов производ.

**Дизај квалификација (DQ)** е документирана потврда дека предложениот проект на просторниот капацитет на погонот, системите и опремата е погоден за наменетата цел.

**Најлош случај** е услов или сет на услови кои ги опфаќаат горните и долните гранични процесни случаи и околности, во рамките на стандардните оперативни постапки, кои даваат големи можности процесот да биде неусогласен во споредба со оптималните услови.

**Операциона квалификација (OQ)** е документирана потврда дека просторните капацитети на погонот, системите и опремата, на начинот на кој се инсталирани или модификувани, ја вршат функцијата за која се наменети, преку предвидените операции на сите производни постапки.

**Планирана (проспективна валидација)** е валидација извршена пред рутинското производство на производите што се наменети за ставање во промет т.е. продажба.

**Ретроспективна валидација** е валидација на процес за производ кој е ставен во промет, врз основа на преглед на собраните податоци од историјата на серија на производ, односно податоците за производство и испитување на квалитетот на серијата.

**Ревалидација** е повторување на валидацијата на процесот на производство, за да се утврди дека измените во процесот, односно опремата се извршени во согласност со постапката за контрола на промени и дека не влијаат непожелно на карактеристиките на процесот и квалитетот на производот.

**Симулиран производ** е супстанција која по физичките својства, а кога тоа е практично, и хемиските карактеристики е слична на производот кој подлежи на валидација (на пр. иста вискозност, големина на честици, рН и т.н.). Во многу случаи може да се користи плацебо серија на производ.

**Систем** е интегрирана опрема која има заедничка соодветна опрема.

**Тековна валидација** е валидација која се врши во текот на рутинското производство на производите наменети за ставање во промет т.е. продажба.

**Валидација на чистење** е документиран доказ дека одобрената постапка на чистење ќе обезбеди опрема која е погодна за производство на лекови.

**Валидација на процесот** е документиран доказ дека процесот на производство, извршен во рамките на утврдените параметри, може ефикасно и репродуктивно да произведе лек, кој одговара на претходно утврдените спецификации и барања за квалитет.



## **АНЕКС 14 - ИЗДАВАЊЕ НА СЕРТИФИКАТИ ИЛИ ОДОБРЕНИЈА ЗА СТАВАЊЕ НА СЕРИЈА НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ ОД СТРАНА НА КВАЛИФИКУВАНО ЛИЦЕ И ПОСТАПКА ЗА СТАВАЊЕ НА СЕРИЈА НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

### **1. Подрачје на примена**

1.1. Овој анекс, покрај основните барања од насоките на GMP, дава дополнително упатство во врска со издавањето на сертификати или одобренија за ставање на серија во промет од страна на квалификувано лице (QP) за ставање на серија во промет и за постапката за ставање на серија на лек во промет во рамките на Европската заедница (ЕЗ) или Европската економска зона (ЕЕЗ), за лекови кои имаат одобрение за ставање во промет или кои се произведуваат за извоз.

Соодветните барања се содржни во член 51 од Директивата 2001/83/ЕС или во член 55 на Директивата 2001/82/ЕС.

1.2. Анекс 14 посебно се однесува на оние случаи кога различни фази на производство или контрола на квалитет се вршат на различни места на производство или кај различни производители, како и во случаи кога произведената серија на производ во bulk или меѓупроизвод се дели на повеќе од една серија на готови производи. Овој анекс опфаќа и ставање на серија на лек во промет кога е таа увезена во ЕЗ/ЕЕЗ, без разлика дали постои или не постои Договор за меѓусебно признавање помеѓу ЕЗ и трети земји во кои лекот е произведен. Анекс 14 може да се применува и на лекови кои се во фаза на испитување, со уважување на сите разлики во законската регулатива и деталните упатства дадени во анекс 11 од насоките на GMP.

1.3. Во овој анекс не се опишани сите законски прифатливи аранжмани. Анексот не е наменет на надлежните органи за контрола на квалитет на лекови, кои издаваат посебни одобренија за серии на имунолошки лекови и производи од крв во согласност со член 11 точка 5.4 и член 109 и 110 на Директивата 2001/83/ЕС.

1.4. Основните услови за ставање на серија на лек во промет се дефинирани во одобрението за ставање на лек во промет. Ниту една одредба на овој анекс не се смета позначајна и не може да биде над пропишаните услови од одобрението за ставање на лек во промет.

### **2. Начела**

2.1. Секоја серија на готов лек во ЕЗ/ЕЕЗ треба да има сертификат или одобрение потпишано од страна на квалификувано лице, пред да биде ставена во промет, за испорака на пазар во ЕЗ/ЕЕЗ или за извоз.

2.2. Целта на вакво контролирано ставање на серија на лек во промет е следната:

- да се обезбеди дека секоја серија на лек, пред ставање во промет, е произведена и испитана во согласност со барањата на одобрената спецификација, одобрението за ставање на лекот во промет, насоките на GMP што се важечки во ЕЗ или GMP на трета земја која се признава како еквивалентна согласно Договорот за меѓусебно признавање, како и со сите други законски прописи.

- во случај на потреба да се испита недостаток или повлекување на серија од промет, да се обезбеди дека може лесно да се идентификува квалификуваното лице кое го издало сертификатот или одобрението за дадената серија на производ, како и соодветната документација.

### 3. Увод

3.1. Производството, вклучувајќи го и испитувањето на квалитетот на серија на лек се врши во фази кои може да се вршат на различни места на производство (локации) и од страна на различни производители. Секоја фаза треба да се врши во согласност со одобрението за ставање на лек во промет, GMP и други законски прописи, за што треба да внимава квалификуваното лице кое издава сертификат или одобрение за ставање на серија на лек во промет.

3.2. Во пракса често не е можно едно квалификувано лице за ставање на серија на лек во промет (QP) да биде непосредно вклучено во секоја фаза на производството. Квалификуваното лице кое издава сертификат или одобрение за ставање на серија на лек во промет треба делумно да се потпре на одлуките на други квалификувани лица. Квалификуваното лице (QP) треба да обезбеди веродостојност на тие податоци, било врз основа на лични познавања или врз основа на потврди дадени од страна на други квалификувани лица (QP) во рамките на прифатен систем за обезбедување на квалитет.

3.3. Кога некои фази на производство се вршат во трети земји и понатаму останува барањето производството и испитувањето на квалитет на производот да се врши во согласност со одобрението за ставање на лек во промет, производителот да има дозвола за производство согласно законите на таа трета земја и производството да се врши во согласност со насоките на GMP кои се најмалку еднакви на оние кои се важечки во ЕЗ.

3.4. Извесни термини во овој анекс имаат специфично значење, а согласно дефинициите дадени во речникот на крајот на анексот.

### 4. Општи одредби

4.1. Различни фази на производство, увоз, испитување на квалитет и складирање на една серија на готов производ, може да се вршат на различни места пред ставањето во промет. Секое од овие места треба да биде одобрено по основ на една или повеќе дозволи за производство и треба да има на располагање најмалку едно квалификувано лице.

Но, комплетната постапка за производство на одредена серија на готов лек, без разлика на колку места на производство се врши, треба да биде во потполност предмет на интерес на квалификуваното лице (QP) кое, пред ставањето во промет, издава сертификат или одобрение на ставање на серија на готов лек.

4.2. Различни серии на производи можат да се произведуваат или увезуваат и да се ставаат во промет во различни земји на територија на ЕЗ/ЕЕЗ. На пример, во одобрението за ставање на лек во промет во Европската заедница можат да бидат наведени повеќе места на ставање на серија на лек во промет во рамките на ЕЗ, а националните Агенции за лекови можат исто така, да одобрат повеќе од едно место за кое може да се издаваат сертификати или одобрение на ставање на серија на готов производ. Во тој случај носителот на одобрението за ставање на лек во промет, како и секое наведено место за ставање на серија на лек во промет, треба да биде во можност да го идентификува местото за ставање во промет на секоја поединечна серија, како и квалификувано лице (QP) кое го издало сертификатот или одобрението за таа серија.

4.3. Квалификуваното лице (QP) кое издава сертификат или одобрение за серија на готов производ пред ставањето во промет, тоа го прави врз основа на лично познавање на сите места на производство и производните постапки кои се применети, стручноста на персоналот кој е вклучен во процесот на производство и системот за квалитет во чии рамки тие работат. Во спротивност, квалификуваното лице може да се потпре на потврдата на едно или повеќе квалификувани лица за усогласеноста на поедините фази на производство со прифатениот систем за обезбедување на квалитет. Потврдата од страна на други

квалификувани лица треба да биде документирана и треба јасно да ги идентификува елементите кои се предмет на потврдата. Овие деловни аранжмани треба да се дефинираат со пишан договор.

4.4. Договорот, спомнат во точка 4.3. е неопходен секогаш кога (QP) се потпира на потврдата на друго квалификувано лице. Таков договор, во основа, треба да биде во согласност со поглавјето 7. на основните барања на насоките на GMP. Квалификуваното лице (QP), кое издава сертификат или одобрение за готов производ, треба да обезбеди дека се верификувани сите аранжмани од договорот. Формата на договорот треба да биде во согласност со меѓусебните односи на договорните страни; на пример, во форма на СОП ако договорните страни се во рамките на иста компанија, или официјален договор помеѓу различни компании дури и кога се во иста група, односно концерн.

4.5. Договорот треба да содржи обврска договорната страна која врши набавка на меѓупроизводи или производ во bulk, да ја извести другата договорна страна т.е. примателот за сите отстапувања, за резултатите кои се надвор од спецификацијата, за неусогласеноста со насоките на GMP, испитувањата, рекламациите или за други фактори кои квалификуваното лице (QP), одговорно за сертифицирање на серија на готов производ, треба да ги земе во предвид.

4.6. При употребата на компјутерски систем за евидентирање на издавањето на сертификат т.е. одобрение за ставање на серија во промет, потребно е посебно да се посвети внимание на упатствата дадени во анекс 9 од насоките на GMP.

4.7. За издавање на сертификат од страна на квалификуваното лице (QP) за ставање на серија на готов производ во промет, согласно одобрението за ставање на лек во промет на територијата на ЕЗ, не е потребно да се повторува испитувањето на квалитетот на истата серија на лек, под услови да пуштената серија остане на територија на ЕЗ/ЕЕЗ (серија одобрена во една од земјите членки не мора да се сертифицира во останатите земји членки).

4.8. Доколку се договорени некои специфични услови во врска со издавањето на сертификат односно одобрение за ставање на серија во промет, потребно е да се зачува следивоста, односно да се овозможи идентификување и повлекување од промет без одложување на оние производи, кои поради насоодветен квалитет можат да преставуваат опасност за цела серија.

## **5. Испитување и ставање во промет на серии на лекови произведени на територија на ЕЗ**

5.1. Целокупната постапка на производство се врши на едно место на производство, за која постои дозвола за производство. Кога сите фази на производство и испитување на квалитет се вршат на една локација, вршењето на некои проверки и контрола може да биде доверено на друго лице, но квалификуваното лице (QP), кое на ова место на производство издава сертификат за серија на готов производ, нормално, ја задржува личната одговорност за тоа, во рамките на дефинираниот систем на квалитет. Меѓутоа, квалификуваното лице може да се потпре на потврдата на други квалификувани лица кои работат на тоа место и кои се одговорни за таа фаза.

5.2. Поедини фази на производство се вршат на различни места на производство во рамките на иста компанија. Кога различните фази на производство на серија на лек се вршат на различни места на производство, но во рамките на иста компанија (овие места на производство можат но и не мораат да бидат опфатени со иста дозвола за производство), за секоја од тие фази на производство одговорно е квалификуваното лице (QP). Сертификат за серија на готов производ треба да издаде квалификуваното лице на носителот на дозволата за производство, кое е одговорно за ставање на серија на лек во промет, при што може да

превземе лична одговорност за сите фази на производство или може да ги земе во предвид потврдите за поранешните фази од страна на квалификуваните лица кои се за нив одговорни.

5.3. Некои од меѓуфазите во производството се вршат договорно во други компании. Една или повеќе фази во производството и контролата на квалитет може договорно да ги врши носителот на дозволата за производство во другата компанија. Калификуваното лице (QP) на давателот на договорот, може да прифати потврда за соодветна фаза на производство, издадена од страна на квалификуваното лице (QP) на примателот на договорот, но е одговорно да обезбеди дека целата постапка доверена со договорот се врши во согласност со условите на договорот. Сертификатот или одобрението за ставање на серија на лек во промет ја издава квалификуваното лице (QP) на носителот на дозвола за производство кој е одговорен за ставање на серијата во промет.

5.4. Серија на производ во bulk се финализира (пакува) на различни места на производство во неколку серии на готов производ, кои се ставаат во промет со едно одобрение за ставање во промет. Тоа е случај, на пример, кога постои национална дозвола за ставање на серија на лек во промет, при што сите места на производство (финализации) се наоѓаат во една земја членка, или кога постои едно одобрение за ставање на лек во промет во Европска заедница при што местата на производство (финализација) се наоѓаат во повеќе земји членки.

5.4.1. Една од можностите е квалификуваното лице (QP) на носителот на дозволата за производство кој произведува серија на производ во bulk, да издаде сертификат или одобрение за сите серии на готов производ пред ставањето во промет. Во тој случај, QP може или да превземе лична одговорност за сите фази на производство или да ја прифати потврдата издадена од страна на квалификуваните лица на местата на кои се врши завршната постапка на производство (финализација) на серијата на производот во bulk.

5.4.2. Друга можност е квалификуваното лице (QP) на производителот кој ја спровел завршната постапка на производство (финализација), да издаде сертификат за секоја серија на готов производ пред ставањето во промет. Во тој случај, QP може или да превземе лична одговорност за сите фази на производство или да ја прифати потврдата за серијата на производот во bulk издадена од страна на квалификувано лице (QP) на производителот на таа серија на производ во bulk.

5.4.3. Во сите случаи кога завршната постапка на производство (финализација) се врши на различни места на производство, а согласно единственото одобрение за ставање на лек во промет, треба да постои едно лице, односно квалификувано лице на производителот на серијата на производот во bulk, кое во сите сегменти е одговорно за сите “одобрени серии на готов производ”, произведени од една серија на производ во bulk. QP треба да има сознание за сите евидентирани проблеми во поглед на квалитетот на серијата на готов производ и да координира со сите неопходни активности што се превземаат поради проблеми со серијата на производот во bulk. Покрај тоа што не е неопходно да бидат исти броевите на серијата на производот во bulk и серијата на готовиот производ, треба да постои документирана врска помеѓу овие два сериски броја, за да не се изгуби следивоста.

5.5. Серија на производ во bulk се финализира (пакува) на различни места на производство во неколку серии на готов производ, кои се ставаат во промет врз основа на различни одобренија за ставање во промет. Ова е случај кога, на пример, мултинационална компанија е носител на националното одобрение за ставање во промет на производ во неколку земји членки или кога производителот на генерички лекови купува производи во bulk, врши нивна финализација (пакување) и ги става во промет врз основа на своето одобрение за ставање на дадениот лек во промет.

5.5.1. Квалификуваното лице (QP) на производителот кој врши завршна фаза на производство (финализација), кое издава сертификат или одобрение за серија на готов производ, може или да превземе лична одговорност за сите фази на производство или да прифати потврда за серијата на производ во bulk, издадена од страна на квалификуваното лице (QP) на производителот на серијата на производ во bulk.

5.5.2. За секоја неусогласеност која ќе се воочи кај било која серија на готов производ, а која потекнува од серијата на производ во bulk, треба да биде известено квалификуваното лице одговорно за издавање на сертификат т.е одобрение за ставање на серија на производ во bulk. Квалификуваното лице треба потоа да превземе неопходни мерки, кои се однесуваат на сите серии на готов производ произведени од таа серија на производ во bulk која е под “сомнение”. Оваа можност треба да биде прецизно дефинирана со пишан договор.

5.6. Серија на готов производ се купува и става во промет преку носителот на одобрението за ставање на лек во промет, а во согласност со неговото одобрение за ставање во промет. Таков случај е, на пример, кога една “генеричка” компанија која е носител на одобрението за ставање во промет на лек кој го произведува друга компанија, купува готови производи за кои не е издаден сертификат или одобрение за ставање во промет, согласно неговото одобрение за ставање во промет. Тогаш, за овие производи неговото квалификувано лице (QP) издава сопствен сертификат односно одобрение за ставање на серија на готов лек во промет врз основа на сопствената дозвола за производство и во согласност со сопственото одобрение за ставање на лек во промет. Во таква ситуација, квалификуваното лице (QP) на купувачот треба да издаде сертификат или одобрение за ставање на серија во промет на готов производ, а пред самото ставање во промет. Квалификуваното лице може да превземе лична одговорност за сите фази на производството или може да прифати потврда за серијата издадена од страна на квалификуваното лице на производителот, односно продавачот.

5.7. Местото на контрола на квалитет и место на производство се одобрени, односно наведени во рамките на различни дозволи за производство. Квалификуваното лице (QP), кое издава сертификат или одобрение за ставање на готов лек во промет може да превземе лична одговорност за сите лабораториски испитувања на квалитет или може да прифати потврда од страна на друго квалификувано лице во поглед на испитувањата и резултатите. Другата лабораторија и квалификуваното лице (QP) не мора да бидат од иста земја членка како носителот на одобрението за ставање на лек во промет кој ја става во промет дадената серија. Во отсуство на горе наведената потврда, потребно е квалификуваното лице (QP) лично да ја познава лабораторијата и постапките кои се однесуваат на испитувањата на готов производ за кој се издава потврдата за ставање во промет.

## **6. Испитување на серии и постапка на ставање на лекови во промет увезени од трети земји**

### **6.1 Општо:**

6.1.1. Увозот на готови лекови треба да го врши увозник, чија дефиниција се наоѓа во речникот на овој анекс.

6.1.2. Секоја серија на увезен готов производ треба да има одобрение за ставање на серија во промет издадено од страна на квалификувано лице (QP) на увозникот пред нејзиното ставање во промет на територијата на ЕЗ/ЕЕЗ.

6.1.3. Доколку не постои договор за взаемно признавање помеѓу Европската заедница и трета земја (види дел 7. на овој анекс), потребно е да се испита квалитетот на примероците од секоја серија на готов производ која треба да се стави во промет на територијата на ЕЗ, пред издавање на одобрение за ставање на серија во промет од страна на квалификуваното

лице на увозникот(QP). Увозот и испитувањето на квалитетот не мораат да се вршат во иста земја членка.

6.1.4. Упатствата од овој дел треба да се применат, кога е тоа возможно, и на увозот на полупроизводи.

6.2. Увоз на комплетна серија или на еден дел од серија на лек - серија или дел од серија на увезен лек треба да биде сертифицирана, односно одобрена од страна на квалификуваното лице(QP) на увозникот. Квалификуваното лице(QP) на увозникот може да прифати потврда која се однесува на контрола, узорцирање или испитување на квалитет на увезена серија, а која е издадена од страна на квалификуваното лице на друг носител на дозвола за производство ( во рамки на ЕЗ/ЕЕЗ).

6.3. Дел од серијата на готов производ се увезува откако претходно дел од истата серија е увезен на иста или на друга локација.

6.3.1. Квалификуваното лице(QP) на увозникот, кој го увезува другиот дел од истата серија, може да ги прифати испитувањата на квалитет и сертификатот кој го издал квалификуваното лице за првиот дел на серијата. Во тој случај, квалификуваното лице (QP) на увозникот треба да обезбеди, врз основа на докази, дека двата дела од увезената серија навистина потекнуваат од иста серија на лек, дека другиот дел на увезената серија е транспортиран под исти услови како и првиот дел, како и дека испитуваните примероци биле репрезентативни за целата серија на лек.

6.3.2. Условите од точка 6.3.1. треба да се почитуваат во најголема мерка кога производител од трета земја и увозници од територија на ЕЗ/ЕЕЗ припаѓаат на иста компанија, која работи согласно корпоративниот систем за обезбедување на квалитет. Доколку квалификуваното лице (QP) на увозникот не може да обезбеди почитување на условите од точка 6.3.1. треба да изврши испитување на квалитетот за секој дел од увезената серија на лек, како да е во прашање посебна серија.

6.3.3. Кога различни делови од серија се ставаат во промет врз основа на исто одобрение за ставање на лек во промет, едно квалификувано лице(QP),обично на увозникот на првиот дел на серијата, треба да ја превземе целокупната одговорност и да обезбеди да се чува евиденција за увозот на сите делови на серијата и да овозможи да им се влезе во трага на сите увезени делови од серијата на лек кои се дистрибуираат, во рамките на пазарот ЕЗ/ЕЕЗ. Квалификуваното лице(QP) на увозникот треба да има сознанија за било кој евидентиран недостаток во врска со квалитетот на лекот, за било кој дел на серијата и треба да ги координира сите неопходни активности во врска со неусогласеноста на производот и негово отклонување. Ова треба да се обезбеди со пишан договор, што го склучуваат сите увозници кои се вклучени во тој увоз.

6.4. Места за земање на примероци за испитување на квалитет во ЕЗ/ЕЕЗ

6.4.1. Примероците треба да бидат репрезентативни за цела серија и да бидат испитани во рамките на ЕЗ/ЕЕЗ. За да се постигне нивна репрезентативност, некои примероци најдобро е да се земаат во текот на процесот на производство во трета земја. На пример, пробите за испитување на стерилност најдобро е да се земаат во текот на процесот на полнење. Меѓутоа, за да се оствари репрезентативност на серијата на лекот после складирањето и транспортот, треба исто така да се земаат проби и по приемот на серијата на територијата на ЕЗ/ЕЕЗ.

6.4.2. Кога било кои примероци од лекот се земаат во трета земја, потребно е да бидат пакувани под исти услови и заедно со серијата која ја репрезентираат или, доколку се праќаат одвоено, потребно е да се докаже дека примероците и понатаму се репрезентативни, на пример, со дефинирање и следење на условите на складирање и транспорт. Кога квалификуваното лице на увозникот бара испитувањето на квалитетот да се изврши на примероци земени во трета земја, тоа треба да биде технички оправдано.

## **7. Испитување на квалитет на серии и ставање во промет на лекови кои се увезени од трети земји со кои ЕЗ има договор за взаемно признавање (МРА)**

7.1. Освен ако не е поинаку определено со договор, Договорот за меѓусебно признавање содржи барање да квалификуваното лице од територијата на ЕЗ/ЕЕЗ, да издаде сертификат или одобрение за дадената серија на лек, пред да се стави во промет или испорача во рамките на територијата на ЕЗ/ЕЕЗ. Во зависност од поедини одредби од посебниот договор, квалификуваното лице на увозникот може да прифати потврда од производителот дека серијата на лек е произведена и квалитетот е испитан во согласност со одобрението за ставање на лек во промет и стандардите на GMP од трета земја, така што не е потребно да се повтори комплетно испитување на квалитетот. Квалификуваното лице на увозникот може да издаде сертификат или одобрение за ставање на серија на лек во промет, ако е во согласност со соодветната потврда на производителот, ако серијата на лекот е транспортирана согласно пропишаните услови, како и да е извршен прием и складирање на територијата на ЕЗ/ЕЕЗ од страна на увозникот, како што е дефинирано во делот 8 на овој анекс.

7.2. Останатите постапки, вклучувајќи ги и оние кои се однесуваат на прием и испитување на квалитет на дел на увезен серија во различни временски периоди, како и на различни локации, треба да се идентични како што е дефинирано во делот 6. од овој анекс.

## **8. Рутински задолженија, односно одговорности на квалификуваното лице**

8.1. Пред издавање на сертификат или одобрение за ставање во промет, квалификуваното лице (QP) има должност, во согласност со претходно наведените насоки, да обезбеди дека се исполнети најмалку следните барања:

а) серијата и нејзиното производство треба да бидат во согласност со барањата од одобрението за ставање на лек во промет (вклучувајќи ја дозволата која е потребна за увоз, ако се работи за увоз);

б) производството треба да биде извршено во согласност со насоките на GMP или во случај кога серијата се увезува од трета земја, во согласност со GMP кои се барем еквивалентни на насоките на GMP пропишани во ЕУ;

ц) главните производни процеси и процесите на испитување на квалитет треба да бидат валидирани, при што се земени во предвид вистинските услови на производство и евиденцијата за произведената серија;

д) било какви отстапувања или планирани измени во производството или контролата на квалитетот треба да бидат одобрени од страна на лица кои се за тоа одговорни, во согласност со утврдениот систем за обезбедување на квалитет. За сите измени, кои бараат измена и дополна (варијација) на одобрението за ставање на лек во промет или дозволата за производство, потребно е да се известат надлежните органи кои треба да ги одобрат тие измени и дополни.

е) сите неопходни проверки и испитувања се извршени, вклучувајќи го секое дополнително узорцирање, интерни проверки, испитувања или проверки кои се превземаат во случај на отстапување или планирани измени.

ф) целата неопходна документација за производство и испитување на квалитет треба да биде комплетна и потпишана од страна на одговорниот персонал;

г) сите проверки да се извршени во согласност со утврден систем за обезбедување на квалитет;

х) квалификуваното лице треба да ги земе во предвид и сите други фактори за кои има сознание дека влијаат на квалитетот на серијата.

Квалификуваното лице може да има дополнителни должности во согласност со националните прописи или административните процедури.

8.2 Квалификуваното лице кое ја потврдува усогласеноста со интермедиерните фази на производство, како што е опишано во точка 4.3 има исти обврски како и горе наведените, а кои се однесуваат на соодветната фаза на производство, освен доколку не е поинаку одредено со договор со други квалификувани лица.

8.3 Квалификуваното лице треба да го усовршува своето знаење и искуство во поглед на техничкиот и научниот прогрес и промена во системот за управување со квалитет, кои се од значење за квалитетот на производите за кои се издава сертификатот или одобрението за ставање на серија во промет.

8.4. Ако од квалификуваното лице (QP) се бара да издаде сертификат или одобрение за ставање во промет на серија на оние видови на производи за кои не поседува доволно знаење, на пример, кога произведувачот за кого тој работи воведо во асортиман нов производ или во случај кога почне да работи за друг производител, (QP) треба прво да обезбеди стекнување на соодветно знаење и искуства кои му се неопходни за вршење на должностите од доменот на своите одговорности.

Во согласност со националните прописи, од квалификуваното лице (QP) може да се бара да ги извести надлежните органи за важните измени и задолженија во рамките на неговите одговорности и ако тоа е потребно квалификуваното лице треба да биде дополнително номинирано за таа должност од надлежните институции.

## 9. Речник

Поедини зборови и изрази употребени во овој анекс имаат специфични значења, кои се наведени во овој речник. Исто така, треба да се користи и речникот на основни барања на насоките на GMP.

**Серија на производ во bulk** - серија на производ е големина дефинирана во барањето поднесено за добивање на одобрение за ставање на лек во промет, која ги поминала сите фази на производство освен пакување во внатрешно пакување или пакување во надворешно пакување. ( Серија на производ во bulk е, на пример, серија на произведен течен фармацевски производ во неподелена состојба - во bulk, цврсти фармацевски облици како што се таблети и капсули кои не се спакувани во внатрешно пакување, или наполнети ампули).

**Сертифицирање, издавање на одобрение за серија на готов производ** е одобрување во регистрот или сличен документ кое го издава квалификуваното лице, согласно член 51 на Директивата 2001/83/ЕС и членот 55 на Директивата 2001/82/ЕС, пред ставање на серија во промет или дистрибуција.

**Потврда** е потпишана изјава дека процесот на производство или испитување за квалитет на производот е извршено во согласност со GMP и одобрението за ставање на лек во промет, спрема пишан договор со квалификуваното лице за издавање потврда за серија на производ пред ставање во промет.

**Серија на готов производ** е во врска со контролата на готов производ. Серија на готов производ дефинирана е во дел 1 Модул 3 точка 3.2.2.5 на Директивата 2001/83/ЕС и во дел 2 оддел Ф на Директивата 2001/82/ЕС. Во контекст на овој анекс, изразот особено означува серија на производ во финално пакување за ставање во промет.

**Увозник** е носител на дозвола, согласно член 40.3 на Директивата 2001/83/ЕС и член 44.3 на Директивата 2001/82/ЕС, за увоз на медицински производи од трети земји.

**Договор за взаемно признавање** е “соодветна спогодба” помеѓу ЕЗ и трета земја - извозничка, која се спомнува во член 51(2) на Директивата 2001/83/ЕС и член 55(2) на Директивата 2001/82/ЕС.



**Квалификувано лице (QP)** е лице чии должности се дефинирани со член 48 на Директивата 2001/83/ЕС и член 52 на Директивата 2001/82/ЕС.

## **АНЕКС 15 - ПАРАМЕТАРСКО СТАВАЊЕ НА СЕРИЈА НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

### **1. Начела**

1.1. Дефиницијата на терминот “параметарско ставање” што се користи во овој анекс се заснова на дефиниција која ја предлага Европската организација за квалитет: ”Систем на ставање на лек во промет кој обезбедува дека производот е со пропишан квалитет врз основа на податоци собрани во текот на производниот процес и врз основа на усогласеноста со барањата на Добрата производна пракса (GMP) кои се однесуваат на параметарско ставање.”

1.2. Параметарското ставање на лек во промет треба да биде во согласност со основните барања на насоките на GMP, на соодветните анекси и упатствата на овој анекс.

### **2. Параметарско ставање во промет**

2.1. Постои согласност дека целокупните процесни испитувања и контролата во текот на процесот можат да обезбедат во поголема мерка усогласеност на готовиот производ со спецификацијата, отколку што тоа може да се постигне само со испитување на готовиот производ.

2.2. Дозвола за параметарско ставање во промет може да се даде за некои специфични параметри, како алтернатива на рутинското испитување на готов производ. Дозволата за параметарско ставање во промет треба заедно да ја дадат, одбијат или повлечат лица кои се одговорни за проценка на квалитетот на производот и GMP инспектори.

### **3. Параметарско ставање во промет на стерилни производи**

3.1. Во овој анекс се разгледува само оној дел од параметарското ставање на серија во промет, што се однесува на рутинско ставање на готов производ, без претходно спроведено испитување на стерилноста. Неспроведување на испитувањето на стерилноста, дозволено е само доколку се докаже дека се остварени однапред зададени, валидирани услови, кои во потполност обезбедуваат стерилност на производот.

3.2. Испитувањето на стерилноста, поради статистички ограничувања на методата, дава можност да се откријат само значителните пропусти во постапката на стерилизација.

3.3. Параметарското ставање на серија на лек може да биде одобрено ако евиденцијата за производство на серијата покажува исправност на производство на дадената серија и дава доволно докази дека производниот процес е осмислен и валидиран така што стерилноста на производот е обезбедена.

3.4. Параметарското ставање на серија во промет може да се дозволи само за производи кои подлежат на завршна стерилизација во финално пакување.

3.5. За параметарско ставање во промет може да се земаат во предвид методите на стерилизација согласно барањата на Европска фармакопеја: стерилизација со сува топлина, стерилизација со водена пареа и јонизирачко зрачење.

3.6. Не е вообичаено да се разгледува соодветноста на потполно нов производ за параметарското ставање на серија во промет, затоа што задоволителните резултати од испитувањето на стерилност, во текот на одреден временски период, се дел на критериумите за донесување на одлука за параметарско ставање на серија. Ако “новиот”

производ е само мала варијација, од гледиште на обезбедување на стерилност, постоечките податоци за испитување на стерилност на други производи можат да се сметаат за релевантни.

3.7. Неопходно е да се направи анализа на ризик на системот за обезбедување на стерилност, што дава проценка на можноста на ставање во промет на нестерилни производи.

3.8. Производителот треба да има историјат на добра усогласеност со барањата на насоките на GMP.

3.9. При проценка на усогласеноста со насоките на GMP, треба да се земаат во предвид претходно воочените случувања на нестерилност на одреден производ, како и резултатите од испитувањата на стерилност на тој производ и производи кои поминуваат низ ист или сличен систем за обезбедување на стерилност.

3.10. Искусен, квалификуван персонал за обезбедување на стерилност како и микробиолог, треба редовно да бидат присутни на местото на производство и стерилизација.

3.11. Дизајнот и оригиналната валидација на одреден производ треба да гарантираат зачувување на интегритетот под сите релевантни услови.

3.12. Во системот на контрола на промени треба да се предвиди обврската на вработените, чија одговорност е обезбедување на стерилност, да известуваат за секоја промена.

3.13. Треба да постои систем за микробиолошка контаминираност на производите пред стерилизација.

3.14. Треба да се исклучи секоја можност на мешање на стерилни и нестерилни производи. Физички бариери или валидирани електронски системи можат да спречат таква можност.

3.15. Преку најмалку два независни система треба да се провери дали записите за стерилизација одговараат на спецификацијата. Овој систем на проверка можат да го прават два оператори или валидиран комјутерски систем и едно лице кое врши проверка.

3.16. Пред параметарско одобрување на секоја серија на производ, треба да се потврди следното:

- да е извршено планираното одржување и рутинската проверка на стерилизаторот кој се употребува;
- одговорниот персонал за обезбедување на стерилност и микробиологот да ги одобриле сите поправки и модификации;
- сите инструменти да се калибрирани;
- стерилизаторот да е валидиран за соодветен распоред на полнење и производот кој во него бил подложен на постапка на стерилизација.

Откако ќе се добие дозвола, одобрение за параметарско ставање на серија во промет, одлуката за ослободување или одбивање на серија треба да се заснова на усогласеноста со одобрените спецификации. Неусогласеност со спецификацијата треба да се земе во предвид при параметарското ставање во промет, без разлика на подоцните задоволителни резултати од испитувањето на стерилност.

Напомена:

Овој анекс треба да се примени заедно со CPMP/QWP/3015/99 кого Европската комисија за лекови (CPMP) го усвоила во Фебруари 2001.

## **АНЕКС 16 – РЕФЕРЕНТНИ И КОНТРОЛНИ ПРИМЕРОЦИ**

### **Подрачје на примена**

Овој анекс дава насоки за земање и чување на референтни примероци на почетни материјали, материјали за пакување и готови производи, како и контролни примероци на готови производи.

Посебни барања за лековите наменети за клинички испитувања дадени се во анексот 11. Овој анекс исто така содржи насоки за земање на контролни примероци паралелно со увезени, односно дистрибуирани лекови.

### **Начела**

2.1 Примероците се чуваат поради две причини: прво за да се обезбеди примерок за аналитичко испитување и како второ, да се обезбеди примерок на готов производ. Во таа смисла, примероците се разврстуваат во две категории:

- Референтен примерок: примерок од серија на почетен материјал, материјал за пакување или готов производ кој се чува заради анализа за времето на рокот на употреба на дадената серија, ако за тоа има потреба. Во случај кога тоа го дозволува нивната стабилност, треба да се чуваат и референтни примероци од критичните фази на производство ( на пр. тие кои треба аналитички да се тестираат и да се одобрат за понатамошна употреба) или примероци на меѓупроизводи кои се транспортирани надвор од контрола на производителот.

- Контролен примерок: примерок на потполно спакуван производ од серија на готови производи. Ваков примерок се чува поради идентификација, на пр. изглед, пакување, означување, упатство наменето за пациент, број на серија, датум на истекот на рокот на употреба, ако за тоа се јави потреба во текот на рокот на траење на дадената серија. Во исклучителни случаи не е потребно да се чуваат дупли примероци на пр. кога се пакуваат мали серии на производи за различни пазари или кога е во прашање многу скап производ.

За готови производи, во најголем број случаи референтните и контролните примероци се идентични, односно се чуваат како потполно спакувани единици на производ. Во тие случаи, референтните и контролните примероци можат да се сметаат за меѓусебно заменливи.

2.2 Кај производителот, увозникот или на пријавеното место на ставање на серија во промет, како што е дефинирано во поглавјата 7 и 8, неопходно е да се чуваат референтни, односно контролни примероци на секоја произведена серија на готов производ, како и производителот да чува референтен примерок на серија на почетен материјал (земајќи во предвид одредени исклучоци – види став 3.2 во продолжение) односно меѓупроизвод. На секое место на производство каде се врши пакување треба да се чуваат референтни примероци на секоја серија на материјали за пакување, внатрешни и печатени. Прифатливо е чување на примероци на материјали за пакување како составен дел на референтниот односно контролниот примерок на готовиот производ.

### **Време на чување**

3.1 Референтните и контролните примероци на секоја серија на готов производ треба да се чуваат најмалку една година по истекот на рокот на употреба. Референтниот примерок треба да се чува во своето оригинално внатрешно пакување или во пакување направено од

истиот материјал како и внатрешно пакување во кое готовиот производ се става во промет.

3.2 Ако законот на државата членка, која е воедно и земја на производство, не пропишува подолг период, примероците на почетните материјали (освен растворувачи, гасови или вода која се користи во процесот на производство) треба да се чуваат најмалку две години по ставањето на лекот во промет. Тој период може да се скрати доколку периодот на стабилност на материјалот е пократок, како што е наведено во релевантната спецификација. Материјалот за пакување треба да се чува до истекот на рокот на употреба на готовиот производ.

### **Големина на референтните и контролните примероци**

4.1 Големината на референтниот примерок треба да биде доволна да овозможи, барем во два наврати, целокупно аналитичко испитување на таа серија во согласност со регистрационата документација која е проценета и одобрена од страна на надлежниот орган.

4.2 Националните прописи, таму каде што се во примена, кои се однесуваат на големината на референтните примероци, а ако е неопходно и на контролните примероци, треба да се почитуваат.

4.3 Референтните примероци треба да бидат репрезентативни за серијата на почетен материјал, меѓупроизвод или готов производ од која се земено. Можат да се земаат и други примероци кои служат за следење на најкритичните делови на процесот ( на пр. почеток или крај на процесот). Кога серијата се пакува во два или повеќе одвоени процеси на пакување, треба да се земе најмалку по еден контролен примерок од секој процес на пакување. Било кој предложен исклучок од напред наведеното треба да се образложи и со него треба да се согласи релевантниот надлежен орган.

4.4 Треба да се обезбеди сите неопходни аналитички материјали и опрема да бидат на располагање или да можат лесно да се нарачат, за да можат да се извршат сите тестови дадени во спецификацијата, до една година по истекот на рокот на употреба на последната произведена серија.

### **Услови на чување**

5.1 Чување на референтните примероци на готовиот производ и активните супстанции треба да биде во согласност со важечката верзија на Насоките за одредување на условите на чување на медицински производи и активни супстанции.

5.2 Условите на чување треба да бидат во согласност со одобрението за ставање на лекот во промет (на пр. чување во ладни комори, кога тоа е потребно).

### **Пишани договори**

6.1 Кога носителот на одобрението за ставање на лек во промет не е истото правно лице како за пријавеното место на ставање на серија на лек во промет во рамките на ЕЕЗ, одговорноста за земање и чување на референтни, односно контролни примероци треба да се дефинира во писмен договор што го потпишуваат двете договорни страни во согласност со поглавјето 7 од начелата на Добра производна пракса. Ова се применува и во случај кога некои од постапките на производство или ставање на серија на лек во промет се вршат на различно место од она кое има потполна одговорност за серијата на лекот на пазарот на ЕЕЗ. Со писмениот договор помеѓу договорните страни треба да бидат

дефинирани поединечните одговорности за земање и чување референтни, односно контролни примероци.

6.2 Квалификуваното лице кое става серија на лек во промет треба да обезбеди сите релевантни референтни и контролни примероци да бидат достапни во разумен временски рок. Во случај кога тоа е потребно, треба да постојат пишани договори.

6.3. Кога производството на готовиот производ се врши на повеќе производни места, достапноста на пишаните договори е клучен елемент за контрола на земањето и чувањето на референтните и контролните примероци.

### **Референтни примероци - општи одредби**

7.1. Референтните примероци служат за анализа и затоа треба да бидат достапни на лабораторијата која користи валидирани методи. За примероците на почетни материјали кои се користат за производство на лекови во ЕЕЗ, тоа е местото на производство на готовиот производ. За примероците на готов производ кои се произведени во рамките на ЕЕЗ, тоа е место на производство на готов производ.

7.2. За сите готови производи произведени во земји надвор од ЕЕЗ:

7.2.1. Таму каде што важи Договорот за взаемно признавање (МРА), референтните примероци можат да се земаат и чуваат на местото на производство на готов производ. Ова треба да биде дефинирано во пишан договор (како што е споменато во претходната точка б) помеѓу увозникот, односно местото на ставање на серија на лек во промет и производителот кој се наоѓа надвор од ЕЕЗ.

7.2.2. Таму каде што важи Договорот за взаемно признавање (МРА), референтните примероци од готовиот производ можат да се земаат и чуваат од страна на производителите кои имаат дозвола за производство, а кои се наоѓаат во рамките на ЕЕЗ. Овие примероци треба да се земаат во согласност со пишан договор (или договори) склучени помеѓу сите договорни страни. Овие примероци најдобро е да се чуваат на местото каде се извршени тестирањата за увоз.

7.2.3. Референтните примероци на почетните и материјалите за пакување треба да се чуваат на местото за производство каде се користени за производство на медицинскиот производ.

### **Контролни примероци - општи одредби**

8.1. Контролните примероци треба да бидат репрезентативни за цела серија на готови производи, кои се дистрибуираат во рамките на ЕЕЗ и се наменети за испитување со цел да се потврдат нетехничките особини кои треба да бидат во согласност со одобрението за ставање во промет или законската регулатива на ЕУ. Поради тоа контролните примероци треба да се чуваат во рамките на ЕЕЗ. Најдобро е да се чуваат на местото каде што се наоѓа квалификуваното лице кое става серија на лек во промет.

8.2. Во согласност со претходната точка 8.1, кога е во сила Договорот за взаемно признавање и кога референтните примероци се чуваат кај производителот во земја надвор од ЕЕЗ ( наведено во точка 7.2.2.), треба да се чуваат одвоени контролни примероци во ЕЕЗ.

8.3. Контролните примероци треба да се чуваат во објекти на производителот кој има дозвола за производство, за да се овозможи полесен пристап на надлежните органи.

8.4. Кога повеќе од едно место на производство во ЕЕЗ е вклучено во производството, пакувањето, контролата, односно ставањето на серија во промет, во зависност од производот, одговорноста за земање и чување на контролните примероци треба да биде дефинирана со пишан договор склучен помеѓу договорните страни.

## **Референтни и контролни примероци за паралелно увезени, односно дистрибуирани производи**

9.1. Кога надворешното пакување на производот не се отвора, треба да се чува само материјалот за пакување кој е користен, затоа што не постои, или е низок ризикот од мешање на производите.

9.2. Кога надворешното пакување се отвора, на пример, за да се промени картонската кутија или упатството за пациент, тогаш треба да се чува еден контролен примерок за секоја постапка на пакување, затоа што постои ризик од замена на производот во текот на препакувањето. Важно е да се овозможи брзо откривање на одговорноста во случај на замена на производот (оригинален производител или препакувач во случај на паралелен увоз на производ) и одредување на обемот на повлекување од промет во случај тоа да е потребно.

## **Референтни и контролни примероци во случај на престанок со работа на производителот**

10.1 Кога производителот ќе престане со работа и кога дозволата за производство се укине, се повлече или престане да важи, најверојатно ќе бидат во промет многу серии на лекови кои ги произвел тој производител, а на кои рокот на употреба не им истекол. За да можат тие серии од производот да останат во промет, производителот треба да направи прецизни договори за пренос на референтни и контролни примероци ( и соодветна GMP документација) на овластеното место на чување. Производителот треба да докаже пред надлежниот орган дека договорите за чување на примероците задоволуваат и дека мострите ќе бидат достапни, ако тоа е потребно, за евентуално испитување.

10.2 Ако производителот не е во можност да склучи неопходни договори може да делегира друг производител. Носителот на дозволата за ставање на лек во промет е надлежен да одреди друг производител и да им ги овозможи сите неопходни информации на надлежните органи. Покрај тоа, носителот на одобрението за ставање на лек во промет, во врска со предложените договори за чување на референтни и контролни примероци, треба да се консултира со надлежните органи на секоја од земјите членки во кои е ставена во промет било која серија на која не и истекол рокот на употреба.

10.3. Овие услови исто така се однесуваат во случај на престанок со работа на производителот кој се наоѓа надвор од ЕЕЗ. Во тој случај, увозникот е одговорен за склучување на вакви договори и консултирање со надлежните органи.

## **Речник**

Дефинициите дадени во овој речник се однесуваат на изрази кои се дадени во насоките на GMP. Во друг контекст тие можат да имаат поинакво значење.

**Банка на клетки, односно систем на банка на клетки** е систем со кој се произведуваат последователни серии на производ со помош на култура на клетки добиени од иста матична, главна банка на клетки. За подготовка на работна банка на клетки се користат голем број на садови од главната банка на клетки. Валидација на системот банка на клетки се врши за секое ниво на пасажирање или број на удвостручување на популации над оној постигнат во текот на рутинското производство.

**Матична банка на клетки:** култура на клетки (потполно карактеристични) поделени во садови со единствена постапка, преработени (процесирани) заедно на начин кој обезбедува нивна униформност и која се чува на начин кој обезбедува стабилност.

Матичната бана на клетки обично се чува на температура од - 700 С или на пониска температура.

**Работна банка на клетки:** култура на клетки, добиена од матична банка на клетки, која е наменета за употреба во подготовка на производството на култура на клетки. Работната банка на клетки обично се чува од - 700 С или на пониска температура.

**Хербална дрога** е свежа или исушена лековита билка или одредени делови на свежа или исушена лековита билка.

**Хербален лек** е лек кој, како активна супстанција, содржи исклучиво хербални дроги, односно препарати од хербални дроги.

**Биолошки агенси** се микроорганизми кои можат да бидат патогени или не, вклучувајќи и микроорганизми добиени со генетски инженеринг, потоа култура на клетки и ендопаразити.

**Биореактор** е затворен систем, на пр. ферментор, во кој се воведуваат биолошките агенси заедно со другите супстанции со цел нивно умножување или производство на супстанции со реакција со други соединенија. Биореакторите обично се снабдени со уреди за подесување на услови, контрола, поврзување, додавање и испуштање на супстанции.

**Број на серија** е карактеристична комбинација на броеви, односно букви кои специфично ја идентификуваат серијата.

**Цилиндар** е сад проектиран за чување на гасови под висок притисок.

**Чист простор** е простор со дефинирана контрола на честички и микробиолошка контаминација, кој е проектиран и се користи на начин со кој е намалено внесувањето, создавањето и задржувањето на контаминенти во просторот.

Напомена:

Различните класи на чистота на средината се дефинирани во анекс 1 на насоките на GMP.

**Чист, односно изолиран простор (чиста соба)** е простор проектиран така да се кристи на начин кој овозможува истовремено исполнување на условите на чист простор и ограничен простор, односно чиста просторија (чиста соба).

**Готов производ** е производ кој ги поминал сите постапки на процесот за производство, вклучувајќи го и финално пакување во дефинирано надворешно пакување на производот.

**Инфициран** е контаминиран со страни биолошки агенси и поради тоа потенцијално е во состојба понатаму да шири инфекција.

**Изолација** е постапка на изолирање на биолошки агенси или други материјали во дефиниран простор.

**Примарна изолација** е систем на изолација со кој се спречува излегување на биолошки агенси во непосредната работна средина. Се подразбира употреба на затворени садови или сигурносни биолошки кабинети, заедно со примена на соодветни безбедносни оперативни постапки.

**Секундарна изолација** е систем на изолација со кој се спречува излегување на биолошките агенси во надворешната средина или други работни простори. Се подразбира употреба на простории со специјално проектиран регулиран проток на воздух, постоење на воздушни пропусници, односно стерилизатори за излез на материјали и примена на соодветни оперативни постапки. Во многу случаи тие можат да се користат за зголемување на ефикасноста на примарната изолација.

**Извор на семе** е систем на извори на семе според кој последователните серии на некој производ се добиваат од ист матичен, односно главен извор на семе со даден број на пасажирања. За рутинското производство, работниот извор на семе се подготвува од матичен, односно главен извор на семе. Готов производ се добива од работен извор на семе и тој во однос на матичниот, односно главниот извор на семе нема повеќе

пасажирања отколку што има вакцината за која во клиничките испитувања е докажано дека е безбедна и ефикасна. Потеклото и следивоста (историјатот) на матичниот, односно главниот извор на семе и работниот извор на семе треба да се евидентираат.

**Матичен односно главен извор на семе** е култура на микроорганизми кои во една операција се дистрибуираат од збирната количина во садовите на начин со кој се обезбедува воедначеност, се спречува контаминација и се обезбедува соодветна стабилност. Матичен, односно главен извор на семе, во течен облик, вообичаено се чува на температура од - 700 С или пониска. Лиофилизиран матичен, односно главен извор на семе се чува на температура за која е докажано дека обезбедува стабилност.

**Работен извор на семе** е култура на микроорганизми добиени од матичен, односно главен извор на семе наменет за употреба во производство. Работниот извор на семе се дистрибуира во садови и се чува на ист начин како и матичниот, односно главниот извор на семе.

**Калибрација** е збир на операции со кои, под одредени услови, се утврдува односот помеѓу вредностите кои ги покажува мерниот инструмент или мерниот систем, или вредностите претставени со мерење на супстанции и соодветни познати вредности на референтни стандарди.

**Карантин** е статус на почетни супстанции или материјали за пакување, меѓупроизводи или полупроизводи, односно готови производи, кои се изолирани физички или на некој друг соодветен начин, во период кога се одлучува за нивното одобрување или не прифаќање за понатамошна употреба, односно ставање на серија на готов лек во промет.

**Компјутерски систем** е систем кој опфаќа внес на податоци, електронска обработка на податоци и излез на податоци кои се користат за подготовка на извештај или автоматско управување со процесите.

**Контрола на квалитет**- види поглавје 1 од општите одредби на насоките на GMP.

**Контролиран простор** е простор кој е проектиран така да постои контрола на внес на потенцијални контаминенти (довод на воздух чиј квалитет приближно одговара на степен на чистота класа D може да биде соодветен) и последици на случајно ослободување на живи микроорганизми. Степенот на применетата контрола треба да биде примерен на природата на организмите кои се користат во процесот. Во овој простор, треба да се одржува негативен притисок во однос на надворешната средина и треба да биде обезбедено ефикасно отстранување на мали количини на контаминенти носени со воздухот.

**Криоген сад** е сад проектиран за чување на течен гас на исклучително ниски температури.

**Култура на клетки** е производ на *in vitro* одгледувани клетки изолирани од повеќеклеточни организми.

**Квалификација** е документирана постапка со која се потврдува дека целата опрема и системите функционираат правилно и даваат постојано очекувани резултати. Терминот валидација некогаш се употребува и во пошироко значење опфаќајќи го поимот квалификација.

**Лек** е производ кој содржи супстанција или комбинација на супстанции произведени и наменети за лекување или спречување на болести кај луѓе или животни. Секоја супстанција или комбинација од супстанции кои се користат за поставување на дијагноза, подобрување или модифицирање на физиолошки функции кај луѓе и животни, како и за постигнување и на други медицински оправдани цели.

**Лековито растение** е цело растение или негов дел кои се користат за медицинска намена.

**Материјал за пакување** е материјал кој се користи за пакување на лек, но не и збирно пакување кое се користи при транспорт или испорака. Материјалот за збирно пакување



може да биде за внатрешно или надворешно пакување во зависност од тоа дали ќе биде во директен контакт со производот или не.

**Меѓупроизвод** е супстанција или материјал кој треба да биде подложен на наредни фази на производство пред да стане полупроизвод (bulk).

**Ограничен простор** е простор кој е проектиран така да се користи на начин со кој се спречува контаминација од надворешната средина со биолошки агенси од тој простор (со соодветен систем на проток на воздух и филтрација).

**Пакување** е постапка, вклучувајќи операции на полнење и означување, на која треба да биде подложен полупроизводот за да се добие готов производ, односно да се заврши процесот на производство.

Напомена: Стерилно полнење не се смета за дел од постапката на пакување, затоа што се полни во примарни садови, а не се работи за финално пакување.

**Почетна супстанција** е секоја супстанција која се користи во производството на лекови, со исклучок на материјали за пакување.

**Полупроизвод (“bulk”)** е производ добиен по завршувањето на сите постапки за производство освен пакувањето во надворешно пакување.

**Постапка на производство** е збир на сите операции што треба да се извршат, мерки на претпазливост што треба да се превземаат и мерки кои се применуваат, директно или индиректно поврзани за производство на лекови.

**Враќање на лек од промет** е постапка на враќање на лекот на произведувачот или дистрибутерот што може да биде, но и не мора да биде, последица на неусогласеност со барањата за квалитет.

**Преработка** е преработка на цела серија или дел од серија на лек со незадоволителен квалитет од одредена фаза на производство, така што после една или повеќе дополнителни операции може да постигне бараниот квалитет.

**Процес на производство** се сите производни постапки кои се применуваат во производството на готов производ, од прием на почетни материјали, преку преработка и постапка на пакување во надворешно пакување на готов производ.

**Процесна контрола** се испитувања на квалитет кои се вршат во текот на процесот на производство поради следење и по потреба, подесување на параметрите на процесот, со цел усогласување на производот со одредената спецификација. Контролата на амбиенталните услови или опремата исто така може да се смета како дел од процесната контрола.

**Производство** се сите активности во врска со набавката на почетни супстанции, материјали за пакување и производи, процес на производство, процесна контрола, одобрување на супстанции и материјали за производство, односно ставање во промет на готов производ, складирање, дистрибуција на лекови и соодветни испитувања на квалитетот на готов производ.

**Производител** е секое правно лице кое врши дејност за која е неопходна дозвола за производство согласно Законот за лекови и медицински помагала.

**Радиофармацевтски лекови или ткн “радиофармацевтици”** се сите лекови кои во моментот кога се подготвени за употреба содржат еден или повеќе радионуклеиди (радиоактивни изотопи).

**Разводник** е опрема или апарат проектиран така да овозможува истовремено полнење на еден или повеќе садови за гас од истиот извор.

**Регенерација** е воведување на цела или претходно произведена серија со баран квалитет во друга серија во одредена фаза во постапката на производство.

**Серија** е одредена количина на почетни супстанции, материјали за пакување или производ добиен во еден процес или серија на процеси така што може да се очекува да се хомогени.

Напомена:

Поради завршување на некоја фаза во одредена постапка на производство, можно е серијата да треба да биде поделена на неколку подсерији, кои покасно ќе бидат соединети во финална хомогена серија. Во случај на континуирано производство, серијата треба да одговара на точно дефинираниот процес на производство, кој се карактеризира со очекувана хомогеност.

Во дефиницијата испитување на квалитет на готов производ даден во анекс 1 на Директивата 2001/83/ЕС, која ја заменила Директива 2003/63/ЕС, под серија на лек се подразбира: “количина на готов производ (финален фармацевтски облик) произведен од иста почетна количина на почетни супстанции кои потекнуваат од една серија на производни постапки или една постапка на стерилизација или во случај на континуирано производство, вкупната количина на готов производ произведен во одреден временски период”.

**Системи** се користат во смисла на модел на меѓусебно поврзани активности и техника со цел формирање на организирана целина.

**Спецификација** види поглавје 4 од општите одредби на насоките на GMP.

**Стандардна оперативна постапка (СОП)** е детален опис на сите активности кои треба да се извршат, мерки на претпазливост кои треба да се почитуваат, а кои директно или индиректно се однесуваат на производството на лекови.

**Стерилност** е отсуство на микроорганизми. Условите на испитување на стерилност се дадени во Европската фармакопеја.

**Течен гас** е гас кој при полнење, при нормална температура и притисок, останува во течна состојба во садот.

**Вкрстена контаминација** е меѓусебна контаминација на супстанции или производи со друга супстанција или производ.

**Усогласување на принос** е споредување, земајќи ги во предвид номиналните отстапувања помеѓу теоретските и реално добиените производи или употребени количини на почетни супстанции и материјали.

**Валидација** е документирана постапка во согласност со анекс 14 од насоките на ДПП, со која се потврдува дека методите, системите, опремата, процесите, одредената производна постапка или целокупните активности во производството на некој лек, почетните супстанции и материјалите за пакување постојано ги даваат очекуваните резултати.

**Воздушен пропусник** е затворен простор со две или повеќе врати кои се поставени помеѓу две или повеќе простории, на пр. различни класи на чистота, со цел контрола на протокот на воздух помеѓу тие простории при влезот во нив. Воздушниот пропусник се проектира и се користи за влез на луѓе или материјали.

**Високоинфективен микроорганизам** е биолошки агенс за кој во соодветната земја или географското подрачје не постои болест која тој ја предизвикува или таа болест е подложна на мерки на профилакса или програма на искоренување.