

Poslovni kodeks za odgovorna lica za kvalitet u proizvodnji lekova/API/MAH

12.05.2025

Milica Džikić, QRP Oraganon

Sonja Georgieva Jovanović, QP Alkaloid doo Beograd

Nemanja Antić, Rukovodilac OK, Rio-Pharmaceuticals





POSLOVNI KODEKS ZA ODGOVORNA LICA ZA KVALITET U LANCU SNABDEVANJA LEKOVIMA ZA HUMANU UPOTREBU



- sastoji se od **4** dela,
- podeljenih u **12** celina
- sadži **8** priloga

Poslovni kodeks za odgovorna lica za kvalitet u lancu snabdevanja lekovima za humanu upotrebu je informativnog karaktera i od značaja je za uspostavljanje sistema dobrog poslovnog ponašanja i izvršavanja zaduženja u skladu sa važećim propisima. Prilikom izrade ovog kodeksa uzeti su u obzir trenutno važeći propisi u oblasti proizvodnje i prometa lekova, kao i primeri dobre prakse u poslovanju. Korišćenje ovog kodeksa ne oslobađa odgovorna lica od obaveze poznavanja propisa, procesa rada i postupanja u skladu sa njima.

*Savet za Kvalitet u farmaceutskoj praksi PKS,
oktobar 2024. godine*



Sadržaj Kodeksa

I Uvod

- Svrha
- Regulatorni okvir
- Lista skraćenica
- Opšti principi
- Profesionalno ponašanje
- Saradnja sa nadležnim institucijama, stručnim telima i udruženjima
- Kaznene i disciplinske mere

II Proizvodnja lekova i aktivnih farmaceutskih supstanci

8. Odgovorna lica za kvalitet u proizvodnji lekova

- 8.1. Kvalifikovano lice odgovorno za puštanje serije leka u promet u proizvodnji (QP)
- 8.2. Lice odgovorno za kontrolu kvaliteta u proizvodnji (QC)
- 8.3. Lice odgovorno za obezbeđenje kvaliteta u proizvodnji (QA)
- 8.4. Kvalifikovano lice odgovorno za puštanje serije leka namenjenog za kliničko isptivanje leka
- 8.5. Lice odgovorno za puštanje u promet intermedijera i aktivnih farmaceutskih supstanci (API)

Sadržaj Kodeksa

III Promet na veliko

- 9.1. Odgovorna lica za kvalitet u prometu lekova na veliko

IV Promet na malo i izrada lekova u apoteci

- 10. Odgovorna lica za kvalitet u prometu lekova na malo, izradi magistralnih i galenskih lekova
- 11. Odgovorni farmaceut u galenskoj laboratoriji
- 12. Odgovorni farmaceut za kontrolu kvaliteta galenskih lekova

Prilozi – Opisi posla (QP, QC, QA, OL veleprodaja, OMF, Odgovorni farmaceut u galenskoj laboratoriji, Odgovorni farmaceut, specijalista za kontrolu kvaliteta galenskih lekova, Odgovornog lica za obezbeđenje kvaliteta apoteka)

Svrha Kodeksa



opiše oblasti znanja,
kvalifikacija, ovlašćenja,
odgovornosti i praktičnih
iskustva koje treba da ispune
odgovorna lica

pruži smernice za sve pozicije
odgovornih lica u kvalitetu,
koje su odgovornosti, kako da
komuniciraju sa drugim
odgovornim licima i kome da
se obrate za podršku u slučaju
težih situacija

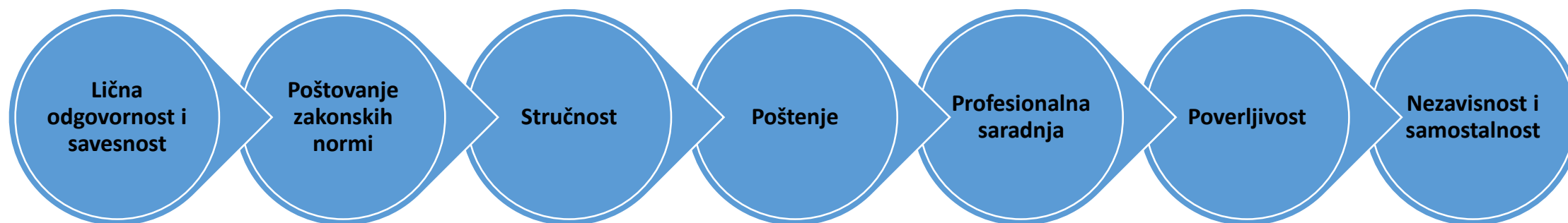
Kodeksom se definišu se praktične dužnosti i profesionalna ponašanja za:

- Odgovorna lica za kvalitet u **proizvodnji**;
- Odgovorna lica za kvalitet u prometu lekova na veliko;
- Odgovorna lica za kvalitet u **prometu lekova na malo /izradi magistralnih/galenskih lekova**.



Opšti principi

Principi Kodeksa predstavljaju osnovne vrednosti i smernice za ponašanje odgovornih lica za kvalitet u lancu snabdevanja lekovima. Principi Kodeksa postavljaju temelj za stvaranje poverenja, transparentnosti i odgovornosti odgovornih lica za kvalitet



Profesionalno ponašanje (1)

Odgovorna lica za kvalitet su u obavezi da svojim odgovornim ponašanjem doprinose **očuvanju kvaliteta leka i bezbednosti i dobrobiti za pacijenta** i budu dostojan primer u oblasti kompetencija ponašanja.

Odgovorna lica imaju **obaveze** ne samo prema svom **poslodavcu**, već i prema relevantnim **regulatornim telima, posebno prema nadležnoj inspekciji** i sprovođenju nadzora nad primenom propisa i standarda. Odgovorna lica treba da uspostave dobar poslovni odnos sa nadležnim inspektorima i konsultuju se sa inspektorima nezavisno od samih procesa inspeksijskog nadzora.

Odgovorna lica treba da **upoznaju više rukovodstvo** sa svim rizicima u celokupnom lancu snabdevanja koji mogu dovesti u sumnju kvalitet leka i da **skrenu pažnju** ukoliko bilo koji aspekt farmaceutskog sistema kvaliteta nije u skladu sa važećim propisima.

Više rukovodstvo (menadžment) ima obavezu da obezbedi odgovarajuće resurse, obuku i transparentnost u okviru svoje organizacije kako bi osiguralo da Odgovorna lica mogu efikasno da izvršavaju svoje odgovornosti i da osigura da farmaceutski sistem kvaliteta i kvalitet leka nisu ugroženi.

Profesionalno ponašanje (2)

Odgovorno lice treba da bude sposobno da:



- razume vrste rizika i prilika povezanih sa organizacijom;
- efektivno planira i organizuje svoj rad;
- obavlja svoje dužnosti u odgovarajućem vremenskom rasporedu;
- određuje prioritete i usredsređuje se na pitanja od značaja;
- efektivno komunicira, usmeno i pisanim putem;
- prikuplja informacije kroz efektivno slušanje, posmatranje procesa i procenu dokumentovanih informacija uključujući zapise i podatke;
- razume značaj i posledice korišćenja tehnika uzorkovanja za proveru nekog procesa;
- razume i razmatra mišljenja različitih eksperata;
- analizira procese i aktivnosti za koje je nadležno uključujući međusobne odnose sa drugim zavisnim procesima;
- verifikuje relevantnost i tačnost prikupljenih informacija;
- održava poverljivost i bezbednost informacija.

Saradnja sa nadležnim institucijama, stručnim telima i udruženjima

- Ministarstvo zdravlja
- Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije (ALIMS)
- Republički fond za zdravstveno osiguranje (RFZO)
- Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” (Instituti/Zavodi)
- Farmaceutska komora Srbije
- Farmaceutskim fakultetom
- Privrednom Komorom Srbije i ostalim privrednim komorama
- Ostalim, naučnim i nastavnim institucijama i profesionalnim udruženjima.

Kaznene i disciplinske mere u Republici Srbiji se primenjuju u skladu sa Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima, Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, Zakonom o radu, Zakonom o komorama zdravstvenih radnika i Krivičnim zakonikom.

Odgovorna lica za kvalitet u proizvodnji lekova/API/MAH

Članovi radne podgrupe za izradu kodeksa za odgovorna lica za kvalitet u proizvodnji lekova/API/MAH:

Prof dr Valentina Marinković, Farmaceutski fakultet Univerziteta Beograd

Andrijana Milošević Georgiev, Farmaceutski fakultet Univerziteta Beograd

Tijana Radojičić, Viši savetnik, Privredna komora Srbije

Sonja Georgieva Jovanović, QP ALKALOID doo Beograd

Milica Džikić, QRP ORGANON

Olivera Laban, QP Institut VINČA

Nataša Knežević, QC/QA BONIFAR doo

Aleksandra Stojić, Forte Health Care

Nemanja Antić, OK Rio-Pharmaceuticals

Odgovorna lica za kvalitet u proizvodnji



Proizvodnja lekova podrazumeva celokupan proces proizvodnje leka ili pojedine delove tog procesa: *proizvodnju aktivne supstance, nabavku polaznih materijala, proces proizvodnje, kontrolu kvaliteta leka i puštanje u promet serije leka, skladištenje i distribuciju leka.*

Proizvođač leka može da ima više mesta proizvodnje u kom slučaju mora da ima najmanje **jedno mesto puštanja serije leka u promet.**

Proizvođač leka, na mestu proizvodnje za koje je podneo zahtev za dobijanje dozvole za proizvodnju leka, mora da obezbedi najmanje **deo procesa proizvodnje koji se odnosi na pakovanje leka i puštanje serije leka u promet** s tog mesta proizvodnje.

Proizvođač leka koji obavlja uslužnu proizvodnju **ne mora da pušta seriju proizvedenog leka u promet.**

Odgovorna lica za kvalitet u proizvodnji

Proizvodnja lekova podrazumeva celokupan proces proizvodnje leka ili pojedine delove tog procesa: *proizvodnju aktivne supstance, nabavku polaznih materijala, proces proizvodnje, kontrolu kvaliteta leka i puštanje u promet serije leka, skladištenje i distribuciju leka.*

Proizvođač leka može da ima više mesta proizvodnje u kom slučaju mora da ima najmanje **jedno mesto puštanja serije leka u promet.**

Proizvođač leka, na mestu proizvodnje za koje je podneo zahtev za dobijanje dozvole za proizvodnju leka, mora da obezbedi **najmanje deo procesa proizvodnje koji se odnosi na pakovanje leka i puštanje serije leka u promet** s tog mesta proizvodnje.

Proizvođač leka koji obavlja uslužnu proizvodnju **ne mora da pušta seriju proizvedenog leka u promet.**

Kvalifikovano lice odgovorno za puštanje serije leka u promet u proizvodnji (QP)



■ **Praktične dužnosti**

Da obezbedi da se proizvodnja i kontrola svake serije leka obavlja u skladu sa:

- Zakonom kojim se uređuju lekovi i podzakonskim propisima donetim za sprovođenje tog zakona,
- zahtevima za dobijanje dozvole za lek i
- Smernicama Dobre proizvođačke prakse;

Proces puštanja serije leka u promet je:

- Provera da li se proizvodnja i ispitivanje/kontrola kvaliteta usklađenost sa definisanim procedurama odobravanja;
- Sertifikovanje od strane QP - usklađenost sa GMP i dozvole za lek (MA) = kvalitet serije leka;
- Prenos na raspoložive/prodajne zalihe i/ili izvoz.

Kvalifikovano lice odgovorno za puštanje serije leka u promet u proizvodnji (QP)

QP dužan je da u postupku donošenja odluke o puštanju serije leka u promet razmotri:

- proizvodnu dokumentaciju (rezultate procesne kontrole, uslovi proizvodnje, upotrebljena API/ekscipijense u skladu sa GMP)
- analitički rezultati i usklađenost kvaliteta proizvoda sa specifikacijama
- da su glavni proizvodni proces i metod ispitivanja validirani
- podatke na unutrašnje i spoljne pakovanje leka
- da su bilo koje neusaglašenosti ili izmene u procesu proizvodnje ili kontroli kvaliteta odobrene od strane odgovornih lica a izmene i dopune dozvole za stavljanje leka, prijavljene i odobrene od strane Agencije;
- ostalo (izveštaje interne provere, ugovore o poverenim aktivnostima, rezultate kontinuiranog praćenja stabilnosti, periodične preglede kvaliteta proizvoda (PQR) itd.)



Kvalifikovano lice odgovorno za puštanje serije leka u promet u proizvodnji (QP)

- QP može delegirati svoje dužnosti ali ne i odgovornosti
- QP mora da bude upoznat sa svim aktivnostima za koje je odgovoran
- QP mora da bude u stanju da dokaže svoju konstantnu obučenost u odnosu na vrstu proizvoda, proizvodne procese, GMP i tehnički napredak (po potrebi konsultacije sa ostalim odgovornim osobama)
- dužnosti QP zavise od **timskog rada**

QP koji vrši sertifikovanje serije gotovog leka može da:

preuzme potpunu odgovornost za sve faze proizvodnje serije ili podeli sa drugim QP-ovima koji potvrđuju usaglašenosti određenih faza proizvodnje i kontrole



Kvalifikovano lice odgovorno za puštanje serije leka u promet u proizvodnji (QP)



- QP izjavom potvrđuje da se proizvodnja API obavlja u skladu sa GMP smernicama za API– lična provere ili od strane odgovarajućeg tela (Ugovor o poverenoj aktivnosti)
- QP je dužan da bez odlaganja pismeno obaveštava nadležno ministarstvo o problemima u procesu proizvodnje koji mogu uticati na kvalitet lekova, kao i na redovno i kontinuirano puštanje serije leka u promet,
- QP je dužan da bez odlaganja pismeno obaveštava nadležno ministarstvo o nameri proizvođača leka da prestane sa snabdevanjem određenim lekom (12 meseci pre planiranog datuma prestanka prometa tog leka).

Kvalifikovano lice odgovorno za puštanje serije leka u promet u proizvodnji (QP)

Izvršenje dužnosti



- QP je lice zaposleno s punim radnim vremenom na neodređeno vreme kod proizvođača leka
- Ako proizvođač leka nema sopstvenu kontrolnu laboratoriju QP je odgovorno i za poslove QC
- U slučaju njegovog odsustva delegiraju se njegove dužnosti ovlašćenoj zameni koja mora ispunjavati iste uslove u pogledu stručne spreme i radnog iskustva.
- QP mora da ima definisane dužnosti, odgovornosti i ovlašćenja navedene u pisanoj formi u opisu radnog mesta i odgovarajuće resurse za sprovođenje definisanih odgovornosti
- **QP treba da bude deo tima za kvalitet i poželjno član tima višeg rukovodstva kod proizvođača lekova.**

Kvalifikovano lice odgovorno za puštanje serije leka u promet u proizvodnji (QP)

Kontinuiran i profesionalni razvoj

1. QP mora da ima završeni farmaceutski fakultet, kao i specijalizaciju iz oblasti ispitivanja i kontrole kvaliteta lekova i najmanje tri godine radnog iskustva u proizvodnji, odnosno kontroli kvaliteta.
2. QP mora da ima kontinuiran profesionalan razvoj kao i stručno i praktično usavršavanje znanja i iskustva sa aktuelnim relevantnim regulatornim aspektima, svim izmenama u smernicama GMP, Dobre kontrolne laboratorijske prakse koja je deo GMP, GDP i međunarodnim standardima i vodičima.
3. QP mora da kontinuirano prati i stiče znanja za tehnike proizvodnje ili za kontrolu određenog farmaceutskog oblika/vrste proizvoda (naučno-tehnološka dostignuća u oblasti proizvodnje lekova).
4. QP mora da bude u toku sa svim izmenama u oblasti Farmaceutskog sistema kvaliteta, da obezbeđuje da se evaluacija rizika bazira na naučnom znanju i iskustvu i da uvek ima u vidu da je krajnji cilj zaštita zdravlja pacijenta.
5. QP mora da prođe formalnu obuku nakon značajnih promena iz tekućeg opisa posla (uvođenju novih farmaceutskih oblika u proizvodnji; duža pauza u poslu, prelazak na mesto QP u novoj kompaniji itd.).

QP u proizvodnji biološki aktivnih susptanci i lekova koji se koriste u humanoj medicini; lekovi iz krvi i krvne plazme humanog porekla u proizvodnji radiofarmaceutika i proizvodnji medicinskih gasova

QP u proizvodnji svih ovih vrsta lekova ima iste **praktične dužnosti** kao QP u proizvodnji drugih lekova.

- da prođe obuku, **specifičnu** za odgovarajući proces proizvodnje, odnosno ispitivanje kvaliteta proizvoda
- da prođe obuku o posebnim merama zaštite proizvoda, osoblja i životne sredine
- da garantuje da su obezbeđene mere za sprečavanje unakrsne kontaminacije
- da raspolaže dokazima da su propisani uslovi održavani tokom skladištenja i transporta

Treba da bude postavljena

- **Kontrolna strategija zasnovana na principima upravljanja rizikom**
- **Pisana precizna i detaljna procedura za puštanje serije leka u promet** sa definisanim odgovornostima zaposlenih koji vrše procenu podataka o proizvodnji i kontroli kvaliteta



Dodatne dužnosti i odgovornosti QP u zemljama članicama EU

Osim dužnosti i odgovornosti koje su gorenavedeni QP u zemljama EU ima i dodatne dužnosti i odgovornosti.

- Za svaku fazu proizvodnje koja se obavlja na mestima proizvodnje u EU, svako mesto proizvodnje mora da ima najmanje jedno QP **što u nekim slučajevima znači da QP može da se angažuje i po ugovoru.**

Kvalifikovano lice (QP) koje vrši sertifikovanje serije gotovog leka može da preuzme potpunu odgovornost za sve faze proizvodnje serije ili da odgovornost podeli sa drugim Kvalifikovanim licima (QP) (kod istog nosioca dozvole za proizvodnju/uvoz (MIA) ili različitih nosilaca dozvole za proizvodnju/uvoz

QP koje sertifikuje **seriju gotovog proizvoda** mora da obezbedi usaglašenost serije leka sa zahtevima iz dozvole za stavljanje leka u promet, Smernicama GMP i svim drugim zakonskim obavezama u državi članici u kojoj se vrši sertifikovanje.

Dodatne dužnosti i odgovornosti QP u zemljama članicama EU

EU Annex 21

Za uvoz leka iz treće zemlje (bilo koja druga zemlja koja nije članica EU) neophodna je posebna vrsta dozvole za proizvodnju **(MIA)**.

Za lekove koji se proizvode van EU, **fizički uvoz i sertifikovanje radi puštanja serije leka u promet u EU je završna faza proizvodnje** koja prethodi „prenosu“ serije leka na raspoložive prodajne zalihe.

QP koji sertifikuje seriju mora se pridržavati svih zahteva propisanih za puštanje serije, bez obzira na kompleksnost lanca snabdevanja i lokaciju proizvodnog mesta kao:

- uslovi skladištenja i transporta serije i uzorka, ako su poslani odvojeno,
- uzorak serije uvezenog leka treba u potpunosti da bude reprezentativno za seriju.
- kompletna kvalitativna i kvantitativna analiza najmanje svih aktivnih supstanci, kao i sva druga ispitivanja i provere (ukoliko ne postoji MRA sporazum ili sličan sporazum između zemlje članice EU i zemlje izvoza)

Dodatne dužnosti i odgovornosti QP u zemljama članicama EU

- Uzorkovanje na mestu proizvodnje u trećoj zemlji (bilo koja zemlja koja nije članica EU) vrši se u skladu sa tehnički opravdanim pristupom (preko procesa upravljanja rizikom kvaliteta) dokumentovan u okviru sistema kvaliteta definisano tehničkim ugovorom.
- provera (audit) svih proizvodnih aktivnosti, kao i aktivnosti koji se tiču uzorkovanja, procena postupka u transportu serije i uzorka;
- sveobuhvatna naučna studija koja uključuje opis procesa uzorkovanje u trećoj zemlji, opis uslova transporta uvezene serije i uzorka,
- uporedne/komparativne analize uzoraka na mestu proizvodnje i uzoraka nakon uvoza; razmatranje vremenskog intervala između uzorkovanja i uvoza serije - definisani limiti
- periodična analiza uzoraka metodom slučajnog izbora nakon uvoza;
- pregled bilo kog OOE ili OOS rezultata.

Lice odgovorno za kontrolu kvaliteta u proizvodnji (QC)



Lice odgovorno za kontrolu kvaliteta (QC) ima sledeće odgovornosti :

- da odobri ili odbije polazne supstance, materijal za pakovanje, međuproizvode, poluproizvode (bulk) ili gotove proizvode;
- da odobri specifikacije, uputstva za uzorkovanje, metode ispitivanja i ostale procedure kontrole kvaliteta;
- da odobri i prati rad ispitivanja pod ugovorom (ugovorne laboratorije za KK);
- da potvrdi izvršavanje validacije analitičkih metoda i/ili transfer analitičkih metoda,
- da potvrdi izvršavanje neophodne kvalifikacije opreme, prostora i sistema za laboratorijsko ispitivanje;
- da potvrdi i brine o integritetu dobijenih podataka;
- da potvrdi da je propisana početna i kontinuirana obuka osoblja izvršena

Lice odgovorno za kontrolu kvaliteta u proizvodnji (QC)



- učestvuje u istrazi reklamacija koje se odnose na kvalitet proizvoda.
- ispituje (OOS, OOT, OOE),
- vodi evidencija o rezultatima ispitivanja i o tome da li je ispitivanje polaznih supstanci, materijal za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda i gotovih proizvoda, pravilno procenjeno prema specifikaciji i prati njihov trend kako bi se garantovalo da su dobijeni rezultati dosledni;
- da obezbedi da se kvalitativna i kvanitativna kontrola kvaliteta polaznih supstanci (API i ekscipijense) i lekova vrši u skladu sa dozvolom za stavljanje leka u promet;
- zadrži dovoljno referentnih i kontrolnih uzoraka polaznih supstanci i lekova;
- prati stabilnost poluproizvoda (bulk) i gotovog proizvoda – leka.

Lice odgovorno za kontrolu kvaliteta u proizvodnji (QC)



Izvršenje dužnosti

- QC je lice zaposleno s punim radnim vremenom na neodređeno vreme kod proizvođača leka.
- QC ne može biti uključeno u proces proizvodnje leka čiju seriju kontroliše.
- Lice odgovorno za proizvodnju i QC moraju da budu nezavisni jedan od drugog.
- QC mora da ima definisane odgovornosti navedene u pisanoj formi, u opisu radnog mesta i odgovarajuće ovlašćenje za sprovođenje njegovih odgovornosti.
- Njegove dužnosti mogu biti prenete samo onim imenovanim zamenicima koji imaju odgovarajuću kvalifikaciju.
- Proizvođač leka dužan je da QC omogući da samostalno obavlja poslove kontrole kvaliteta i obezbedi za to sva potrebna sredstva.

Lice odgovorno za kontrolu kvaliteta u proizvodnji (QC)



Kontinuirani profesionalni razvoj

- ❑ QC mora da ima završeni farmaceutski fakultet sa specijalizacijom iz oblasti ispitivanja i kontrole kvaliteta leka i najmanje tri godine radnog iskustva na poslovima ispitivanja i kontrole kvaliteta leka.
- ❑ QC mora da ima kontinuiran profesionalan razvoj kao i stručno i praktično usavršavanje znanja i iskustva sa aktuelnim relevantnim regulatornim aspektima, svim izmenama u smernicama GMP, Dobre kontrolne laboratorijske prakse koja je deo GMP, kao i smernica GDP, regionalnim i međunarodnim standardima i vodičima, farmakopejama.
- ❑ QC mora da ima napredak u znanju za tehnike ispitivanja u kontroli kvaliteta i da prati sva naučnotehnološka dostignuća u oblasti kontrole kvaliteta lekova.
- ❑ Za kontinuiran profesionalan razvoj QC mora da postoji detaljan plan koji se priprema i odobrava od strane višeg rukovodstva u kojem je detaljno opisana obuka, kao i vreme i rok za sprovođenje obuke. Takođe je potrebna odgovarajuća evidencija o izvršenoj obuci koja će biti dostupna nadležnoj inspekciji.

QC u proizvodnji radiofarmaceutika, medicinskih gasova, proizvodnji bioloških lekova

QC u proizvodnji gore navedenih lekova mora da:

- ima visoku stručnu spremu iz određene oblasti koje su propisane u zakonskoj regulativi, kao i odgovarajuću specijalizaciju ili poslediplomske studije i godine iskustva rada u odgovarajućoj oblasti
- dodatnu obuku za rad u zahtevanim uslovima rada
- Treba da postoji pisana **standardna operativna procedura (SOP)** kojom se propisuju svi podaci o proizvodnji i ispitivanju kvaliteta, koji treba da se razmotre pre nego što se serija leka isporuči.

Lice odgovorno za obezbeđenje kvaliteta u proizvodnji – QA

Odgovornosti se preventivno odnose na dizajn, efektivnu implementaciju, praćenje i održavanje sistema upravljanja kvalitetom, kroz:

- a) odobravanje pisanih procedura i uputstava, uključujući i njihove izmene;
- b) monitoring i kontrolu ambijentalnih uslova proizvodnje;
- c) higijenu u fabrici;
- d) validaciju procesa;
- e) obuke osoblja;
- f) odobravanje i monitoring dobavljača svih polaznih materijala;
- g) odobravanje i monitoring ugovornih proizvođača i davaoca usluga u vezi sa poverenim GMP aktivnostima;
- h) određivanje i monitoring uslova čuvanja polaznih materijala i gotovih proizvoda;
- i) čuvanje zapisa, izveštaja i dokumentacije;
- j) praćenje usaglašenosti sa zahtevima GMP;
- k) provere, ispitivanja i uzorkovanja u cilju praćenja svih činioca koji mogu da utiču na kvalitet proizvoda;



Lice odgovorno za obezbeđenje kvaliteta u proizvodnji – QA

l) učešće u periodičnom preispitivanju performansi procesa, kvaliteta proizvoda i sistema upravljanja kvalitetom, od strane najvišeg rukovodstva, kao i zalaganje za stalno unapređenje;

m) obezbeđivanje blagovremenog i efektivnog izveštavanja u slučaju kada se kvalitet dovodi u pitanje, do odgovarajućih nivoa rukovodstva.



Služba za kvalitet je nezavisna od proizvodnje. Odgovornosti službe za kvalitet ne mogu da se prenose, moraju biti u pisanoj formi i sadrže najmanje sledeće:

- uspostavljanje sistema za odobravanje ili odbijanje API, sirovina, međuproizvoda, materijala za pakovanje i obeležavanje;

Lice odgovorno za obezbeđenje kvaliteta u proizvodnji – QA

- da obezbede da su kritična odstupanja istražena i rešena;
- odobravanje svih specifikacija i glavnih uputstava za proizvodnju;
- odobravanje svih procedura koje imaju uticaj na kvalitet međuproizvoda ili API;
- da obezbede sprovođenje internih provera;
- odobravanje izmena koje mogu potencijalno da utiču na kvalitet međuproizvoda ili API;
- pregled i odobravanje validacionih protokola i izveštaja;
- da obezbede da su reklamacije u vezi kvaliteta istražene i rešene;
- da obezbede korišćenje efektivnih sistema za održavanje i kalibraciju kritične opreme;
- da obezbede da je materijal testiran na odgovarajući način i da postoji izveštaj sa rezultatima;
- da obezbede postojanje podataka o stabilnosti, tj odobrava protokol i plan stabilnosti;
- odobravanje pregleda kvaliteta proizvoda;
- sveukupne organizacione aktivnosti u cilju da se obezbedi da svi aktivni farmaceutski sastojci zahtevanog kvaliteta propisanog za njihovu namenu i da se sistemi kvaliteta održavaju.



Lice odgovorno za obezbeđenje kvaliteta u proizvodnji



Izvršenje dužnosti i usaglašenost sa regulativom

- QA je lice zaposleno s punim radnim vremenom na neodređeno vreme kod proizvođača leka.
- QA mora da ima definisana zaduženja i odgovornosti navedene u pisanoj formi, u opisu radnog mesta i odgovarajuće ovlašćenje za sprovođenje njegovih odgovornosti. .

Kontinuirani profesionalni razvoj

QA mora da bude lice sa visokom stručnom spremom iz oblasti farmacije, medicine, hemije, tehnologije, mašinstva sa najmanje tri godine radnog iskustva na odgovarajućim poslovima.

QA mora da ima kontinuiran profesionalan razvoj kao i stručno i prakticno usavršavanje znanja i iskustva sa aktuelnim relevantnim regulatornim aspektima, svim izmenama smernicama GMP, Dobre kontrolne laboratorijske prakse kao deo GMP, kao i smernica GDP, regionalnim i međuanordnim standardima i vodičima kao i praćenje svih naučno-tehničkih dostignuća u oblasti proizvodnje lekova.



Lice odgovorno za puštanje u promet intermedijera i aktivnih farmaceutskih supstanci - API

- ❑ Zahtevi u pogledu odgovornih lica kod proizvođača API nisu propisani važećim Zakonom o lekovima - već su preuzeti iz Drugog dela Smernice GMP - osnovni zahtevi za proizvodnju aktivnih supstanci koje se upotrebljavaju u proizvodnji leka
- ❑ Prilikom proizvodnje API neophodno je imenovanje Odgovornog lica za puštanje u promet intermedijera i aktivnih farmaceutskih sastojaka zaposlenog u okviru službe za kvalitet
- ❑ Služba za kvalitet je nezavisna od proizvodnje i ispunjava zaduženja kako u pogledu obezbeđenja kvaliteta (QA), tako i kontrole kvaliteta (QC). Ovo može da se postigne organizacijom koja ima posebne službe za QA i QC, ili kao jedno lice ili grupa, u zavisnosti od veličine i strukture organizacije
- ❑ Odgovorno lica za puštanje u promet međuproizvoda i API treba da ima odgovarajuće obrazovanje, obuku i/ili iskustvo, i mora da bude lice sa visokom stručnom spremom, poželjno iz oblasti farmacije, medicine, hemije i tehnologije

- ❑ Odgovorno lice mora se kontinuirano profesionalno usavršavati kao i stručno i praktično usavršavanje znanja i iskustva sa aktuelnim relevantnim regulatornim aspektima, svim izmenama u smernicama GMP, Dobre kontrolne laboratorijske prakse koja je deo GMP, regionalnim i međunarodnim standardima i vodičima, kao i praćenje svih naučno-tehničkih dostignuća u oblasti proizvodnje aktivnih farmaceutskih sastojaka
- ❑ Zbog specifičnosti i razlika u proizvodnji aktivnih farmaceutskih supstanci u odnosu na proizvodnju gotovih lekova, preporučuje se da Odgovorna lica za puštanje u promet intermedijera i aktivnih farmaceutskih supstanci imaju adekvatnu obuku u vezi samog proizvodnog procesa, kao i da su im dostupni podaci iz razvoja.



Brussels, 13 August 2014
Ares(2014)2674284

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

GOOD MANUFACTURING PRACTICE GUIDE FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS Q7

EudraLex

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4

Good Manufacturing Practice

Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials



Current *Step 4* version
dated 10 November 2000



API

Aktivna farmaceutska supstanca

- Aktivna farmaceutska supstanca je bilo koja supstanca ili kombinacija supstanci koja se koristi u proizvodnji leka i koja tako postaje aktivni sastojak proizvedenog leka, a namena joj je da utiče na farmakološku aktivnost ili da na drugi način direktno utiče u dijagnostici, lečenju, ublažavanju, nezi, prevenciji bolesti ili da utiče na strukturu ili funkcije organizma
- Proizvodnja aktivnih farmaceutskih supstanci podrazumeva celokupan proces proizvodnje ili pojedine delove tog procesa ili prerade aktivnih supstanci, kao i postupak razmeravanja, pakovanja i obeležavanja supstanci pre upotrebe u proizvodnji lekova, uključujući prepakivanje ili ponovno obeležavanje aktivnih supstanci
- Intermedijer je materijal koji se proizvodi nakon jednog ili više procesa tokom sinteze API. On još nije konačni proizvod (API), ali je deo transformacije sirovina u konačnu aktivnu farmaceutsku supstancu
- Intermedijeri obično prolaze dodatne reakcije, pročišćavanje ili obradu kako bi dostigli potrebni kvalitet i karakteristike konačne API

Osnovne odgovornosti nezavisne službe za kvalitet ne smeju da se prenose i moraju biti u pisanoj formi i treba da sadrže najmanje sledeće:

- puštanje u promet ili odbijanje svih API
- odobravanje ili odbijanje za upotrebu međuproizvoda izvan kontrole proizvođača API
- uspostavljanje sistema za odobravanje ili odbijanje sirovina, međuproizvoda, materijala za pakovanje i obeležavanje
- pregled kompletne dokumentacije o proizvodnji serije i zapisa laboratorijske kontrole kritičnih procesnih koraka pre puštanja API u promet
- da obezbede da su kritična odstupanja istražena i rešena
- odobravanje svih specifikacija i glavnih uputstava za proizvodnju
- odobravanje svih procedura koje imaju uticaj na kvalitet međuproizvoda ili API
- obezbeđivanje sprovođenja internih provera





- odobravanje ugovornih proizvođača međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka
- odobravanje izmena koje mogu potencijalno da utiču na kvalitet međuproizvoda ili API
- pregled i odobravanje validacionih protokola i izveštaja
- da obezbede da su reklamacije u vezi kvaliteta istražene i rešene
- da obezbede korišćenje efektivnih sistema za održavanje i kalibraciju kritične opreme
- da obezbede da je materijal testiran na odgovarajući način i da postoji izveštaj sa rezultatima
- da obezbede postojanje podataka o stabilnosti na osnovu kojih se određuju datum ponovnog testiranja ili rok upotrebe i uslova skladištenja API i/ili međuproizvoda kada je primenljivo
- pregled kvaliteta proizvoda

HVALA !



www.pks.rs