

На основу члана 29. став 2. Закона о лековима и медицинским средствима ("Службени гласник РС" бр. 84/04 и 85/05 - др. закон),
Министар здравља доноси

Смернице Добре лабораторијске праксе

Смернице су објављене у "Службеном гласнику РС", бр.
28/2008 од 18.3.2008. године.

ДЕО I УВОД

1. Област примене

Принципи Добре лабораторијске праксе (ДЛП) морају се применити на сва претклиничка испитивања безбедности супстанци које улазе у састав лекова за употребу у хуманој медицини, пестицида, козметичких производа, лекова за употребу у ветеринарској медицини, додатака храни, додатака храни за животиње и индустријских хемикалија. Супстанце које се испитују најчешће су синтетске хемијске супстанце, али могу бити и природног или биолошког порекла, а у неким случајевима, и живи организми. Циљ испитивања ових супстанци је прикупљање података о њиховим карактеристикама и/или безбедности поштујући здравље људи и/или животну средину.

Претклиничко испитивање безбедности по здравље људи и животну средину обухваћено принципима Добре лабораторијске праксе односи се на рад у лабораторији, стакленику и у пољу.

Осим посебних изузетака предвиђених националним законодавством, принципи Добре лабораторијске праксе примењују се на сва претклиничка испитивања безбедности по здравље људи и животну средину у циљу регистрације или издавања дозволе за стављање у промет лекова за употребу у хуманој и ветеринарској медицини, пестицида, додатака храни, додатака храни за животиње, козметичких и сличних производа, као и за регистрацију индустријских хемикалија.

2. Дефиниције

2.1. Добра лабораторијска пракса

Добра лабораторијска пракса је систем квалитета који се односи на организационе поступке и услове у којима се претклиничка испитивања безбедности по здравље људи и животну средину планирају, обављају, надгледају, бележе, архивирају и о њима израђују извештаји.

2.2. Изрази који се односе на организацију лабораторије за испитивање

1) *Лабораторија за испитивање* обухвата запослене, просторије и радну јединицу(е) неопходне за обављање претклиничког испитивања безбедности по здравље људи и животну средину. У случају мултицентричних испитивања, односно оних испитивања која се обављају на више места, под лабораторијом за испитивање се сматра место на коме ради руководилац испитивања и сва остала места испитивања која се, појединачно или заједно, могу сматрати лабораторијом за испитивање.

2) *Место испитивања* је локација(е) на којој се обавља једна или више фаза испитивања.

3) *Одговорна особа лабораторије за испитивање* је особа(е) која је овлашћена и одговорна за организовање и рад лабораторије за испитивање у складу са принципима Добре лабораторијске праксе.

4) *Одговорна особа места испитивања* (уколико је именована) је особа(е) одговорна да се фаза(е) испитивања, која му је поверена, обави у складу са принципима Добре лабораторијске праксе.

5) *Спонзор* је правно или физичко лице које наручује, финансира и/или предлаже претклиничко испитивање безбедности по здравље људи и животну средину.

6) *Руководилац испитивања* је особа одговорна за целокупну реализацију претклиничког испитивања безбедности по здравље људи и животну средину.

7) *Главни истраживач* је особа која је, у случају када се испитивања обављају на више од једног места, задужена да ради у име руководиоца испитивања и сноси одговорност за фазе испитивања које су му поверене. Одговорност руководиоца испитивања за целокупну реализацију испитивања не може бити пренета на главног(е) истраживача(е); под овим се подразумева и одобравање протокола испитивања и његових амандмана, одобравање завршног извештаја и изјаве о усаглашености са свим применљивим принципима Добре лабораторијске праксе.

8) *Систем обезбеђења квалитета* је дефинисани систем, који обухвата и запослене, и који постоји независно од извођења испитивања, а осмишљен је да одговорној особи лабораторије за испитивање обезбеди усаглашеност са овим принципима Добре лабораторијске праксе.

9) *Стандардни оперативни поступци* (СОП-ови) су документовани поступци у којима је описан начин на који испитивање треба извести или друге радње које нису детаљно описане у протоколу испитивања или у смерницама за испитивања.

10) *Главни план* представља компилацију података која служи као помоћ приликом процене обављених послова и праћења испитивања у лабораторији за испитивање.

2.3. *Изрази који се односе на претклиничко испитивање безбедности по здравље људи и животну средину*

1) *Претклиничко испитивање безбедности по здравље људи и животну средину* (у даљем тексту: испитивање) представља експеримент или серију експеримената у току којих се супстанце испитују у лабораторијским условима или у условима животне средине, у циљу прикупљања података о њиховим карактеристикама и/или безбедности ради њиховог подношења надлежној институцији.

2) *Краткотрајно испитивање* је испитивање које се врши у кратком временском периоду у току кога се користе широко применљиве, рутинске методе испитивања.

3) *Протокол испитивања* је документ у коме је дефинисан циљ испитивања и експериментални поступци који ће се користити у његовој реализацији, као и евентуални амандмани.

4) *Амандмани протокола испитивања* су све намерне промене протокола испитивања извршене након датума почетка испитивања.

5) *Одступање од протокола испитивања* су непредвиђена одступања од протокола испитивања након датума почетка испитивања.

6) *Систем за испитивање* је сваки биолошки, физички или хемијски систем, односно њихове комбинације, који се користе у испитивању.

7) *Необрађени подаци* су сви оригинални подаци и документација лабораторије за испитивање, или њихове оверене копије, који су резултат оригиналних запажања и рада у току испитивања. Под необрађеним подацима се могу сматрати и, на пример, фотографије, микрофилм, копије делова микрофилма, медији за рачунарске системе, тонске забелешке, подаци који се чувају на аутоматизованим уређајима или подаци који се чувају на било ком медију за који је потврђено да је безбедан за чување података у временски предвиђеном периоду назначеном у тачки 10.

8) *Узорак* је сваки материјал који је произишао из система за испитивање, а намењен је за даља испитивања, анализу или чување.

9) *Датум почетка експеримента* је датум када су добијени први подаци везани за испитивање.

10) *Датум завршетка експеримента* је датум када су добијени последњи подаци везани за испитивање.

11) *Датум почетка испитивања* је датум када руководилац испитивања потпише протокол испитивања.

12) *Датум завршетка испитивања* је датум када руководилац испитивања потпише завршни извештај.

2.4. Изрази који се односе на супстанцу која се испитује

1) *Супстанца* која се испитује је супстанца која је предмет испитивања.

2) *Референтна супстанца* (контролна супстанца) је супстанца која треба да обезбеди основ за поређење са супстанцом која се испитује.

3) *Серија* је одређена количина супстанце која се испитује или референтне супстанце добијена у току одређеног производног циклуса тако, да се очекује да је униформних карактеристика.

4) *Носач* је сваки агенс који се употребљава као средство за мешање, распршивање или растварање супстанце која се испитује или референтне супстанце у циљу њихове лакше примене, односно употребе на или у систему за испитивање.

ДЕО II

ПРИНЦИПИ ДОБРЕ ЛАБОРАТОРИЈСКЕ ПРАКСЕ

1. Организација и запослени у лабораторији за испитивање

1.1. Одговорности руководства лабораторије за испитивање

1) Свака одговорна особа лабораторије за испитивање дужна је да обезбеди да се у лабораторији за испитивање којом управља, поштују принципи Добре лабораторијске праксе.

2) Одговорна особа мора најмање да:

а) обезбеди изјаву којом се утврђује одговорна особа у лабораторији за испитивање у складу са принципима Добре лабораторијске праксе;

б) обезбеди задовољавајући број запослених са одговарајућом квалификацијом, одговарајуће просторије, уређаје и материјал за правовремено и исправно извођење испитивања;

в) обезбеди вођење евиденције о квалификацији, обукама, искуству и опису радног места стручног и техничког особља;

г) обезбеди да запослени јасно разумеју задужења која су им поверена и, ако је неопходно, да обезбеди адекватну обуку за обављање тих задужења;

д) обезбеди утврђивање и примену технички исправних и одговарајућих Стандардних оперативних поступака и одобри све оригиналне и измењене Стандардне оперативне поступке;

ђ) обезбеди постојање Система обезбеђења квалитета, укључујући и запослене, као и да обезбеди да се испуњење захтева квалитета изводи у складу са принципима Добре лабораторијске праксе;

е) обезбеди да пре почетка испитивања одговорна особа именује руководиоца испитивања који испуњава услове у погледу квалификације, обуке и искуства. Замена руководиоца испитивања мора бити обављена у складу са утврђеним поступком и мора бити документована;

ж) обезбеди да, у случају испитивања које се обавља на више од једног места, уколико је потребно, буде именован главни истраживач са одговарајућом квалификацијом, обуком и искуством за вођење фазе(а) испитивања која му се поверава. Замена главног истраживача мора бити обављена у складу са утврђеним поступком и мора бити документована;

- з) обезбеди да руководиоца испитивања документовано одобри протокол испитивања;
 - и) обезбеди да руководиоца испитивања достави копију одобреног протокола испитивања запосленима задуженим за обезбеђење квалитета;
 - ј) обезбеди хронолошко вођење свих Стандардних оперативних поступака;
 - к) обезбеди именовање особе одговорне за вођење архиве;
 - л) обезбеди вођење главног плана;
 - љ) обезбеди да све испоруке лабораторији за испитивање испуњавају захтеве примерене њиховој употреби у испитивању;
 - м) обезбеди, у случају испитивања које се обавља на више места, јасну линију комуникације између руководиоца испитивања, главног истраживача, Система обезбеђења квалитета и запослених који учествују у испитивању;
 - н) обезбеди одговарајући опис карактеристика испитиване супстанце и референтне супстанце;
 - њ) установи поступке који потврђују да компјутеризовани системи одговарају њиховој предвиђеној намени и да су валидирани, да се користе и одржавају у сагласности са принципима Добре лабораторијске праксе.
- 3) У случају да се фаза(е) испитивања обавља на месту испитивања, одговорна особа места испитивања (уколико је именована) одговорна је за све напред наведено, изузев захтева предвиђених тачком 1.1.2. г), и), ј) и о).

1.2. Одговорности руководиоца испитивања

- 1) Руководилац испитивања је особа која руководи испитивањем и која је одговорна за целокупну реализацију испитивања и завршни извештај.
- 2) Одговорности руководиоца испитивања треба да обухвате, али не и да се ограниче на, следеће функције:
 - а) одобри протокол испитивања и сваки његов амандман датумом и потписом;
 - б) обезбеди да запослени задужени за обезбеђење квалитета правремено добију копију протокола испитивања и свих његових амандмана, као и да у току реализације испитивања ефикасно комуницира са запосленима задуженим за обезбеђење квалитета, у зависности од потребе;
 - в) обезбеди доступност протокола испитивања, његових амандмана и Стандардних оперативних поступака запосленима који учествују у испитивању;
 - г) обезбеди да протокол испитивања и завршни извештај код испитивања које се обавља на више места, идентификује и дефинише улогу сваког главног(их) истраживача и сваке лабораторије за испитивање и места испитивања који су учествовали у испитивању;
 - д) обезбеди рад у складу са поступцима наведеним у протоколу испитивања, процени и документује утицај сваког евентуалног одступања од протокола испитивања на квалитет и интегритет испитивања и, ако је неопходно, предузме одговарајуће корективне мере; потврди одступања од Стандардних оперативних поступака у току реализације испитивања;
 - ђ) обезбеди да су сви добијени необрађени подаци потпуно документовани и забележени;
 - е) обезбеди валидацију свих компјутеризованих система који су коришћени у току испитивања;
 - ж) потписом и датумом на завршном извештају потврди прихватање одговорности за ваљаност података и степен усаглашености испитивања са принципима Добре лабораторијске праксе;
 - з) обезбеди архивирање протокола испитивања, завршног извештаја, необрађених података и осталог материјала, након завршетка испитивања.

1.3. Одговорности главног истраживача

Главни истраживач мора да обезбеди извођење свих фаза испитивања, које су му поверене, у сагласности са принципима Добре лабораторијске праксе.

1.4. Одговорности запослених који учествују у испитивању

1) Запослени, који учествују у испитивању, морају бити упознати са свим деловима принципа Добре лабораторијске праксе који се односе на њихово учешће у испитивању.

2) Запослени, који учествују у испитивању, морају имати приступ протоколу испитивања и Стандардним оперативним поступцима од значаја за њихов рад. Одговорност за рад у складу са упутствима датим у тим документима носе запослени који учествују у испитивању.

Свако одступање од тих упутстава мора бити документовано и достављено директно руководиоцу испитивања и/или, у зависности од случаја, главном истраживачу(има).

3) Запослени, који учествују у испитивању, одговорни су за правовремено и тачно записивање необрађених података у сагласности са принципима Добре лабораторијске праксе, као и за њихов квалитет.

4) Сви запослени, који учествују у испитивању, морају предузети све мере здравствене заштите како би смањили ризик по своје здравље и обезбедили интегритет испитивања. Запослени су дужни да обавесте одговорну особу о свакој промени здравственог стања или медицинских услова за коју знају, како би правовремено били искључени из поступака који могу утицати на испитивање.

2. Систем обезбеђења квалитета

2.1. Општи део

1) Лабораторија за испитивање мора располагати документованим Системом обезбеђења квалитета којим се гарантује извођење испитивања у складу са овим принципима Добре лабораторијске праксе.

2) Систем обезбеђења квалитета спроводи једна или више особа, добро упознатих са поступцима испитивања, које именује одговорна особа лабораторије за испитивање и којој су директно одговорне.

3) Ова особа(е) не сме учествовати у извођењу испитивања за чију је контролу задужена.

2.2. Одговорност запослених у Систему обезбеђења квалитета

Одговорност запослених у Систему обезбеђења квалитета укључује, али није ограничена само на, следеће функције:

1) поседовање и чување копија свих одобрених протокола испитивања и Стандардних оперативних поступака који се користе у лабораторији за испитивање и приступ последњој копији главног плана;

2) проверу да ли протокол испитивања садржи неопходне информације које се захтевају ради постизања усаглашености са овим принципима Добре лабораторијске праксе. Ова провера мора бити документована;

3) вршење провера како би се утврдило да ли се сва испитивања обављају у сагласности са овим принципима Добре лабораторијске праксе. Приликом провера такође треба утврдити да ли су протокол испитивања и Стандардни оперативни поступци на располагању свим запосленим и да ли запослени раде у складу са њима.

Постоје три врсте прегледа које су описане у Стандардним оперативним поступцима Система обезбеђења квалитета:

- 1) прегледи испитивања,
- 2) прегледи лабораторија,

3) прегледи поступака.

Извештаји ових прегледа морају се чувати:

1) преглед завршног извештаја како би се потврдило да су методе, поступци и запажања тачно и потпуно описани, као и да ли приказани резултати тачно и потпуно одражавају необрађене податке испитивања;

2) хитно обавештавање, у писаној форми, о свим резултатима прегледа одговорне особе, руководиоца испитивања, главног истраживача(е) и, уколико је предвиђено, њима претпостављене одговорне особе;

3) припрему и потписивање изјаве, која се прилаже у завршном извештају, о врсти и датуму обављених прегледа, укључујући и фазу(е) прегледаног испитивања, као и датуме када су резултати прегледа достављени одговорној особи и руководиоцу испитивања, као и главном истраживачу, уколико је именован. Ова изјава служи такође и као потврда да завршни извештај одражава необрађене податке испитивања.

3. Просторије

3.1. Општи део

1) Лабораторија за испитивање мора бити одговарајуће величине, конструкције и на таквој локацији, како би испунила захтеве испитивања и да би смањила на најмању могућу меру сметње које могу утицати на ваљаност испитивања.

2) Лабораторија за испитивање треба да буде пројектована тако да обезбеђује задовољавајући степен раздвојености различитих активности чиме је омогућено правилно извођење сваког испитивања.

3.2. Просторије у којима су смештени системи за испитивање

1) Лабораторије за испитивање морају имати довољан број просторија или простор који обезбеђује изолацију система за испитивање и изолацију појединачних испитивања у којима се користе супстанце или организми за које се претпоставља или зна да представљају биолошку опасност (биохазарди).

2) Лабораторије за испитивање морају имати на располагању одговарајуће просторије или простор за дијагностиковање, третман и контролу болести, у циљу спречавања неприхватљивог степена пропадања система за испитивање.

3) Лабораторије за испитивање морају имати на располагању просторије или простор за чување испорученог материјала и уређаја. Те просторије или простор морају бити одвојене од просторија или простора у коме су смештени системи за испитивање и морају бити одговарајуће обезбеђени од ширења заразе, контаминације и/или пропадања.

3.3. Просторије за руковање супстанцама које се испитују и референтним супстанцама

1) Како би се спречила контаминација или замена, просторије или простор за пријем и чување супстанци које се испитују и референтних супстанци, морају бити одвојене од простора за мешање супстанци које се испитују са носачем.

2) Просторије или простор за чување супстанци које се испитују морају бити одвојене од просторија или простора у коме су смештени системи за испитивање. Они морају бити примерени за очување њиховог идентитета, концентрације, чистоће и стабилности, као и за обезбеђење адекватног чувања опасних материја.

3.4. Архива

Просторије за архивирање треба да обезбеде адекватно чување и приступ протоколима испитивања, необрађеним подацима, завршним извештајима и

узорцима супстанци које се испитују и узорцима. Изглед архиве и услови у њој морају заштити оно што се у њој налази од превременог уништења.

3.5. Уклањање отпада

Руковање отпадом и његово уклањање мора се вршити на начин који неће угрожавати интегритет испитивања. То подразумева утврђивање одговарајућих услова за сакупљање, чување и уклањање отпада, као и одговарајуће поступке за деконтаминацију и транспорт.

4. Уређаји, материјал и реагенси

1) Уређаји, укључујући и валидиране компјутеризоване системе, који се користе за добијање, чување и приступ подацима, као и за надзор фактора животне средине од значаја за испитивање, морају бити одговарајуће смештени, одговарајуће конструкције и задовољавајућег капацитета.

2) Уређаји који се користе у испитивању морају се редовно прегледати, чистити, одржавати и калибрисати у складу са Стандардним оперативним поступцима. О овим поступцима морају се водити извештаји. Калибрација мора бити следљива до националних или међународних еталона, увек када је то могуће.

3) Уређаји и материјал који се користе у испитивању не смеју негативно утицати на системе за испитивање.

4) Хемикалије, реагенси и раствори морају бити означени подацима о идентитету (и концентрацији, уколико је могуће), року употребе и посебним условима чувања. Подаци о извору, датуму припреме и стабилности морају бити доступни. Рок употребе се може продужити на основу документоване евалуације или анализе.

5. Системи за испитивање

5.1. Физичко-хемијски

1) Уређаји који се користе за добијање података о физичко-хемијским карактеристикама супстанци које се испитују морају бити одговарајуће смештени, одговарајуће конструкције и задовољавајућег капацитета.

2) Исправност физичко-хемијских система за испитивање мора бити обезбеђена.

5.2. Биолошки

1) Ради обезбеђења квалитета података морају се обезбедити и одржавати одговарајући услови за чување, смештај, негу и руковање са биолошким системима за испитивање.

2) Након пријема, животињски и биљни системи за испитивање, морају бити смештени у карантин, до завршетка провере њиховог здравственог стања. У случају да дође до неочекиваног угинућа или болести, таква серија се не сме користити у испитивању а, у случају потребе, мора се уништити на хуман начин. Од датума почетка експеримента испитивања, систем за испитивање мора бити без било које болести или стања које може утицати на циљ или извођење испитивања. Систем за испитивање који у току испитивања оболи или се оштети мора бити изолован и лечен, ако је то неопходно, ради очувања интегритета испитивања. Свака дијагноза и лечење било које болести, пре или у току испитивања, мора бити забележено.

3) О пореклу, датуму пријема и опису стања у коме је систем за испитивање приспео мора се водити извештај.

4) Биолошки системи за испитивање морају се аклиматизовати на услове испитивања у одговарајућем периоду пре првог давања/примене супстанце која се испитује или референтне супстанце.

5) Све информације неопходне за потпуну идентификацију система за испитивање морају бити назначене на њиховом кавезу или контејнеру. Појединачни системи за испитивање, који морају бити измештани из кавеза или контејнера у току извођења испитивања, морају бити обележени на одговарајући начин, увек када је то могуће.

6) У току употребе, кавези или контејнери у којима се налазе системи за испитивање, морају бити чишћени и хигијенски одржавани у одговарајућим интервалима.

Сви материјали са којима систем за испитивање долази у контакт, могу садржати контаминанте до степена који неће утицати на испитивање. Простирку за животиње треба мењати у складу са важећом праксом газдинства. Употребу средстава за сузбијање штеточина треба документовати.

7) Системи за испитивање који се користе у теренским испитивањима морају бити смештени тако да прскање и претходна употреба пестицида не могу утицати на испитивање.

6. Супстанце које се испитују и референтне супстанце

6.1. Пријем, руковање, узорковање и чување

1) Мора се водити евиденција о карактеристикама супстанце која се испитује и референтне супстанце, датуму пријема, року употребе, примљеној количини и количини употребљеној у току испитивања.

2) Морају се одредити поступци за руковање, узорковање и чување како би се обезбедио највиши могући степен хомогености и стабилности и како би се спречила контаминација и замена.

3) На контејнеру(има) за чување морају се назначити основни подаци о идентитету, року употребе и посебним условима чувања.

6.2. Карактеризација

1) Свака супстанца која се испитује или референтна супстанца мора бити правилно означена (нпр. шифром, CAS бројем [*Chemical Abstracts Service Registry Number*], именом, биолошким параметрима).

2) Идентитет, укључујући и серијски број, чистоћу, састав, концентрацију или друге карактеристике неопходне за правилно означавање сваке серије супстанце која се испитује или референтне супстанце морају бити познати за свако испитивање.

3) У случају да супстанцу која се испитује доставља спонзор мора постојати механизам за проверу идентитета супстанце која се испитује, а који припрема спонзор у сарадњи са лабораторијом за испитивање.

4) Стабилност супстанце која се испитује и референтне супстанце у условима чувања и испитивања, морају бити познати за свако испитивање.

5) Уколико се супстанца која се испитује примењује или употребљава са носачем, мора бити одређена хомогеност, концентрација и стабилност супстанце која се испитује у том носачу. За супстанце које се испитују у теренским испитивањима (нпр. резервоари за мешање) ово се може одредити посебним лабораторијским експериментима.

6) Узорак за аналитичко испитивање сваке серије супстанце која се испитује мора бити чуван, осим у случају краткотрајних испитивања.

7. Стандардни оперативни поступци

1) Лабораторија за испитивање мора имати писане Стандардне оперативне поступке, које одобрава одговорна особа лабораторије за испитивање, а који су намењени обезбеђењу квалитета и интегритета података добијених у тој лабораторији за испитивање. Ревизију Стандардних оперативних поступака мора одобрити одговорна особа лабораторије за испитивање.

2) Свако одељење лабораторије за испитивање или простор мора имати на располагању важеће Стандардне оперативне поступке битне за активности које се ту обављају. Као допуна Стандардних оперативних поступака може се користити објављена стручна литература, аналитичке методе, чланци и приручници.

3) Одступања од Стандардних оперативних поступака, која се односе на испитивање, морају бити документована и одобрена од стране руководиоца испитивања и главног(их) истраживача, уколико је именован.

4) За следеће врсте активности морају постојати Стандардни оперативни поступци, што не искључује постојање и других. Детаљи наведени за сваку од ставки дати су као пример.

1. Супстанце које се испитују и референтне супстанце

Пријем, идентификација, обележавање, руковање, узорковање и чување.

2. Уређаји, материјал и реагенси

а) Уређаји:

употреба, одржавање, чишћење и калибрација.

б) Компјутеризовани системи

валидација, рад, одржавање, безбедност, промена контроле и back-up.

в) Материјал, реагенси и раствори:

припрема и обележавање.

3. Вођење евиденције, извештавање, чување и доступност

Кодирање испитивања, прикупљање података, припрема извештаја, системи за каталогизацију, руковање подацима, укључујући и употребу компјутеризованих система.

4. Систем за испитивање (уколико је неопходно)

1) Припрема просторија и спољашњих услова у просторијама за смештај система за испитивање.

2) Поступци за пријем, трансфер, одговарајући смештај, карактеризацију, идентификацију и негу система за испитивање.

3) Припрема система за испитивање, надзор и преглед пре, у току и на крају испитивања.

4) Поступање са системима за испитивање за које је у току испитивања утврђено да су умирући или већ угинули.

5) Сакупљање, идентификација и руковање узорцима, укључујући и обдукционе и хистопатолошке прегледе.

6) Распоређивање система за испитивање на земљишту за испитивање.

5. Поступци за обезбеђење квалитета

Учешће запослених задужених за обезбеђење квалитета у планирању, временском одређивању, извођењу, документовању и извештавању о извршеним прегледима.

8. Испитивање

8.1. Протокол испитивања

1) Пре почетка сваког испитивања треба припремити протокол испитивања у писаној форми. Протокол испитивања мора бити одобрен датумом и потписом руководиоца испитивања и верификован у погледу усаглашености са принципима Добре лабораторијске праксе датим у Делу II тачка 2.2.б), од стране запослених задужених за обезбеђење квалитета. Протокол испитивања мора такође бити одобрен и од стране спонзора и одговорне особе лабораторије за испитивање, уколико је то предвиђено националним прописима или законима државе у којој се врши испитивање.

2) (а) Амандмане протокола испитивања мора образложити и одобрити руководилац испитивања датираним потписом и њих треба приложити уз протокол испитивања.

(б) Одступања од протокола испитивања морају бити благовремено описана, образложена, потврђена и датирана од стране руководиоца испитивања и/или главног(их) истраживача и приложена уз необрађене податке испитивања.

3) У случају краткотрајних испитивања може се користити главни план испитивања допуњен прилозима специфичним за испитивање.

8.2. Садржај протокола испитивања

Протокол испитивања треба да садржи следеће податке, што не искључује и додатне информације:

1) *Идентификација испитивања, супстанце која се испитује и референтне супстанце*

- а) Описни наслов испитивања;
- б) Изјава у којој је наведена врста и циљ испитивања;
- в) Идентификација супстанце која се испитује кодом или именом (IUPAC [*International Union of Pure and Applied Chemistry*]; CAS број [*Chemical Abstracts Service Registry Number*], биолошки параметри, итд.);
- г) Подаци о референтним супстанцама које ће се користити.

2) *Подаци о спонзору и лабораторији за испитивање*

- а) Име и адреса спонзора;
- б) Име и адреса свих лабораторија за испитивање и места испитивања које су укључене у испитивање;
- в) Име и адреса руководиоца испитивања;
- г) Име и адреса главног(их) истраживача, и назив фазе(а) испитивања коју му је руководилац испитивања поверио и за коју је одговоран.

3) *Датуми*

а) Датум одобравања протокола испитивања потписан од стране руководиоца испитивања. Датум одобравања протокола испитивања потписан од стране спонзора и одговорне особе лабораторије за испитивање, уколико се то захтева националним прописима или законима државе у којој се врши испитивање.

б) Предвиђени датум почетка и завршетка експеримента.

4) *Методе испитивања*

Навођење ОЕЦД смерница за испитивање или других смерница или метода које ће се користити.

5) *Посебни додаци (уколико су неопходни)*

- а) Оправданост избора система за испитивање;
- б) Карактеристике система за испитивање, као што су врста, сој, подсој, извор, број, распон телесне тежине, пол, старост и друге битне информације;
- в) Начин примене (администрације) и разлози њеног избора;
- г) Дозни ниво и/или концентрација(е), учесталост и трајање примене односно администрације;
- д) Детаљне информације о експерименталном моделу, укључујући и хронолошки опис тока испитивања, свих метода, материјала и услова, врсте и учесталости анализа, мерења, запажања и испитивања које треба обавити, као и о статистичким методама, уколико су коришћене.

6) *Записи*

Списак записа које треба чувати.

8.3. Извођење испитивања

1) Сваком испитивању треба доделити посебну ознаку којом морају бити означена и сва документа и материјал који том испитивању припадају.

Сви узорци пореклом из испитивања морају бити означени на начин који потврђује њихово порекло. Овакав начин означавања треба да омогући следљивост погодну за узорке и испитивање.

1) Испитивање мора бити изведено у складу са протоколом испитивања.

2) Сви подаци добијени у току испитивања морају бити забележени одмах, брзо, тачно и читко од стране особе задужене за унос података. Сваки унос података мора бити потписан или парафиран и датиран.

3) Све измене необрађених података морају бити извршене тако да не дође до брисања претходних података; разлог измене мора бити наведен. Особа која је извршила измену мора то потврдити својим потписом или парафом и датумом.

4) Подаци добијени директним уносом у рачунар морају се идентификовати у току уноса од стране особе одговорне за директни унос података. Компјутеризовани систем мора бити конструисан тако да омогућава следљивост свих унетих података и да означи сваку измену без брисања претходно унетих података. Он такође мора да омогући повезивање свих измена података са особама које су их извршиле, на пример, употребом датираног електронског потписа са назначеним временом потписивања. Разлози измена морају се навести.

9. Извештавање о резултатима испитивања

9.1. Општи део

1) Завршни извештај мора бити припремљен за свако испитивање. У случају краткотрајних испитивања, може се користити стандардна форма завршног извештаја уз коју се могу приложити додаци, специфични за испитивање.

2) Главни истраживачи или истраживачи, који су учествовали у испитивању морају своје извештаје потписати и датирати.

3) Завршни извештај мора потписати и датирати руководилац испитивања, чиме он уједно прихвата и одговорност за валидност података. Степен усаглашености испитивања са принципима Добре лабораторијске праксе мора бити наведен.

4) Исправке и допуне завршног извештаја морају бити припремљене у форми амандмана. У амандманима треба јасно навести разлоге исправки или допуне. Сви амандмани морају бити потписани и датирани од стране руководиоца испитивања.

5) Промена форме завршног извештаја, у циљу његовог усаглашавања са захтевима националног поступка регистрације или надлежне институције, не сматра се исправком, допуном или амандманом завршног извештаја.

9.2. Садржај завршног извештаја

Завршни извештај треба да садржи, али не мора бити ограничен на, следеће податке:

1) *Идентификација испитивања, супстанце која се испитује и референтне супстанце*

- а) Описни наслов испитивања;
- б) Идентификација супстанце која се испитује кодом или именом (IUPAC; CAS број, биолошки параметри, итд.);
- в) Идентификација референтне супстанце именом;
- г) Карактеристике супстанце која се испитује укључујући чистоћу, стабилност и хомогеност.

2) *Подаци о спонзору и лабораторији за испитивање*

- а) Назив и адреса спонзора;
- б) Назив и адреса свих лабораторија за испитивање и места испитивања укључених у испитивање;
- в) Име и адреса руководиоца испитивања;
- г) Име и адреса главног(их) истраживача и назив фазе(а) испитивања која му је поверена, уколико је неопходно;
- д) Име и адреса истраживача који су доставили извештаје који су укључени у завршни извештај.

3) *Датуми*

Датум почетка и завршетка експеримента.

4) Изјаве

Изјава о стању Система обезбеђења квалитета у којој су наведене врсте и датуми обављених прегледа, укључујући и прегледе фазе(а) и датуме достављања извештаја о резултатима прегледа одговорној особи и руководиоцу испитивања, као и главном истраживачу(има), ако је неопходно. Ова изјава служи такође и као потврда да су у завршном извештају приказани необрађени подаци.

5) Опис материјала и метода испитивања

а) Опис материјала и метода испитивања које су коришћене у испитивању;
б) Навођење ОЕЦД смерница за испитивање или других смерница или метода испитивања.

6) Резултати

а) Кратак преглед резултата;
б) Све информације и подаци који се захтевају у протоколу испитивања;
в) Приказ резултата, укључујући и прерачунавање и одређивање статистичке значајности;
г) Процена и дискусија резултата и, где је то неопходно, закључци.

7) Архива

Место(а) на коме се чувају протокол испитивања, узорци супстанци које се испитују и референтних супстанци, узорци, необрађени подаци и завршни извештаји.

10. Архивирање и чување извештаја и материјала

10.1. До истека периода прописаног од стране надлежне институције, у архиви се мора чувати:

- 1) Протокол испитивања, необрађени подаци, узорци супстанци које се испитују и референтних супстанци, узорци и завршни извештај сваког испитивања;
- 2) Извештаји свих прегледа изведених од стране запослених задужених за Систем обезбеђења квалитета, као и главни план;
- 3) Извештаји о квалификацији, обукама, искуству и опису радних места запослених;
- 4) Извештаји и документација о одржавању и калибрацији уређаја;
- 5) Документација о валидацији компјутеризованих система;
- 6) Хронолошки преглед свих Стандардних оперативних поступака;
- 7) Извештај о надзору животне средине.

Уколико период чувања није прописан, свако коначно уклањање материјала који припада испитивању мора бити документовано.

У случају да су узорци супстанце која се испитује и референтне супстанце, као и узорци уклоњени пре истека захтеваног периода чувања, из било ког разлога, то мора бити оправдано и документовано. Узорке супстанци које се испитују и референтних супстанци, као и узорака треба чувати све док њихов квалитет омогућава понављање испитивања.

10.2. Материјал који се чува у архиви мора бити каталошки означен, тако да омогућава уредно чување и лакше проналажење.

10.3. Приступ архиви могу имати само запослени са овлашћењем одговорне особе. Уношење материјала у архиву или изношење из ње мора бити записано на одговарајући начин.

10.4. У случају престанка рада лабораторије за испитивање или уговорне архиве и уколико нема правног наследника, архива се мора пренети у архиву спонзора испитивања.

АНЕКС I

ДЕО А

ВОДИЧИ О ПОСТУПКУ КОНТРОЛЕ УСАГЛАШЕНОСТИ СА ДЛП

Ради лакшег међусобног признавања резултата испитивања добијених ради подношења надлежним институцијама држава чланица ОЕЦД, од кључног значаја је хармонизација поступака за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом, као и њихова упоредивост у погледу захтева и квалитета. Циљ овог дела

је да обезбеди детаљна практична упутства о структури, механизмима и поступцима које треба прихватити приликом оснивања националног програма за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом како би тај програм био међународно прихваћен.

Дефиниције

Дефиниције израза из ОЕЦД принципа Добре лабораторијске праксе, важе и у овом анексу. Поред тога, изрази употребљени у овом делу имају следеће значење:

Принципи Добре лабораторијске праксе: принципи Добре лабораторијске праксе дати су у ОЕЦД принципима ДЛП усвојеним у члану 1 Директиве 2004/10/ЕС.

Контрола усаглашености са Добром лабораторијском праксом: периодична инспекција лабораторије за испитивање и/или провера испитивања у циљу верификације њихове усаглашености са принципима Добре лабораторијске праксе.

(Национални) програм за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом: посебна схема коју одређује држава ради контроле усаглашености лабораторија за испитивање, које се налазе на њеној територији, са Добром лабораторијском праксом, путем инспекција и провера испитивања.

(Национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом: национално тело надлежно за контролу усаглашености лабораторија за испитивање са Добром лабораторијском праксом и обављање других послова прописаних на националном нивоу који су повезани са Добром лабораторијском праксом.

Инспекција лабораторије за испитивање: провера на лицу места поступака и рада у лабораторији за испитивање, у циљу утврђивања степена усаглашености са принципима Добре лабораторијске праксе. Током инспекције проверава се организациона структура и оперативни поступци лабораторије за испитивање, интервјуишу се водећа техничка лица, процењује се квалитет и интегритет података добијених у лабораторији за испитивање и припрема се извештај о томе.

Провера испитивања: упоређивање необрађених података и одговарајућих извештаја са међуфазним или завршним извештајем у циљу утврђивања да ли су ти подаци правилно записани, да ли су испитивања обављена у сагласности са протоколом испитивања и Стандардним оперативним поступцима, као и ради добијања додатних информација које нису дате у извештају и утврђивања да ли су приликом добијања података употребљене технике које могу утицати на њихову валидност.

Инспектор: особа која, у име (националне) институције за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом обавља инспекцију лабораторија за испитивање и проверу испитивања.

Степен усаглашености са Добром лабораторијском праксом: ниво усаглашености лабораторије за испитивање са принципима Добре лабораторијске праксе коју прописује (национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом

Надлежни орган: државни орган одговоран за примену принципа Добре лабораторијске праксе у целокупној области примене - Министарство надлежно за послове здравља.

Елементи поступка контроле усаглашености са Добром лабораторијском праксом

Администрација

(Национални) програм за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом (Национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом, која располаже компетентним запосленим и чији је рад правно дефинисан.

Надлежни орган мора да:

1) обезбеди да (национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом одговара, директно или у крајној инстанци, за одговарајући "тим" инспектора са одговарајућим научно-техничким искуством,

2) објављује документа битна за усвајање принципа Добре лабораторијске праксе на својој територији,

3) објављује документа у којима су дате појединости везане за (национални) програм за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом, укључујући и податке о правном и административном оквиру за спровођење програма, као и наводе међународно признатих аката, нормативних докумената (нпр. прописи, правила за рад), приручника за инспекцију, упутстава за вођење записника, периодичности инспекција и/или критеријума за прављење распореда инспекција итд.,

4) чува документацију о обављеним инспекцијама лабораторија за испитивање (и степену њихове усаглашености са Добром лабораторијском праксом) и проверама испитивања, која се може користити у националне или међународне сврхе.

Тајност података

(Национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом, има приступ комерцијално значајним подацима а, у случају потребе, може захтевати од лабораторије за испитивање документацију од комерцијалног значаја или такву документацију може детаљно навести/цитирати у свом извештају.

Надлежни орган мора да:

1) донесе мере за заштиту тајности података, не само од стране инспектора, већ и од било које друге особе која има приступ поверљивим подацима услед обављања послова везаних за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом,

2) обезбеди да, изузев у случају да су сви комерцијално битни и поверљиви подаци уклоњени, увид у извештаје о инспекцији лабораторија за испитивање и проверу испитивања буде одобрен само надлежној институцији и, у случају да је то неопходно, лабораторијама за испитивање у којима је извршена инспекција или на које се односи провера и/или спонзорима испитивања.

Запослени и обука

(Национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом мора да:

1) обезбеди одговарајући број инспектора

Потребан број инспектора зависи од следећих фактора:

а) броја лабораторија за испитивање укључених у (национални) програм за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом,

б) учесталости провере степена усаглашености лабораторија за испитивање,

в) броја и сложености испитивања која се у тим лабораторијама обављају,

г) броја посебних, односно ванредних инспекција или провера испитивања захтеваних од стране надлежне институције.

2) обезбеди да инспектори имају одговарајућу квалификацију и да су одговарајуће обучени

Инспектори морају имати одговарајућу квалификацију и практично искуство из научних области битних за испитивање хемикалија. (Национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом мора да:

а) обезбеди одговарајућу обуку за инспекторе, водећи рачуна о квалификацији и искуству сваког инспектора понаособ;

б) подстиче консултације, а по потреби и заједничке обуке, са запосленим у (националној) институцији за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом других држава чланица ОЕЦД, у циљу међународне хармонизације тумачења и примене принципа Добре лабораторијске праксе и контроле усаглашености са овим принципима;

3) обезбеди да инспектори, укључујући и експерте ангажоване по уговору, немају финансијске или друге интересе у вези са лабораторијама за испитивање, провераваним испитивањима или фирмама које спонзоришу та испитивања,

4) обезбеди инспекторима адекватна средства за идентификацију (нпр. службене легитимације).

Инспектори могу бити:

5) стално запослени у (националној) институцији за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом,

6) стално запослени у институцији која није у саставу (националне) институције за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом, или

7) ангажовани по уговору, или на други начин, за обављање инспекције у лабораторијама за испитивање или проверу испитивања, од стране (националне) институције за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом.

У последња два случаја (национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом одговорна је, у крајњој инстанци, за процену степена усаглашености лабораторија за испитивање са Добром лабораторијском праксом и за квалитет, односно прихватљивост провера испитивања, као и за предузимање неопходних мера на основу резултата инспекције или провера испитивања.

(Национални) програм за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом

Контрола усаглашености са Добром лабораторијском праксом намењена је утврђивању чињенице да ли лабораторије за испитивање примењују принципе Дobre лабораторијске праксе у току извођења испитивања и да ли су у стању да обезбеде одговарајући квалитет добијених података. Као што је већ назначено, надлежни орган треба да пропише појединости о свом (националном) програму за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом. У њему, поред осталог, треба:

1) Дефинисати област примене и трајање програма

(Националним) програмом за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом могу бити обухваћене одређене групе хемијских једињења појединачно (нпр. индустријске хемикалије, пестициди, лекови итд.) или све хемикалије заједно. Циљ контроле усаглашености мора бити одређен како у односу на групу хемикалија, тако и на врсту испитивања којој се подвргавају (нпр. физичка, хемијска, токсиколошка и/или екотоксиколошка).

2) Навести критеријуме на основу којих лабораторије за испитивање могу бити укључене у програм

Примена принципа Дobre лабораторијске праксе у поступку добијања података о безбедности по здравље људи и животну средину који се користе у регулаторне сврхе може бити обавезно. Неопходно је одредити механизам на основу кога (национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом проверава усаглашеност лабораторија за испитивање са принципима Дobre лабораторијске праксе.

3) Навести податке о врстама инспекције лабораторија за испитивање и проверама испитивања

(Национални) програм за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом мора да обухвати:

а) прописе који регулишу инспекцију лабораторије за испитивање. Под инспекцијом се подразумева како инспекција лабораторије за испитивање, тако и провере једног или више испитивања која су у току или су већ завршена;

б) прописе који регулишу посебне инспекције и провере испитивања које се врше на захтев надлежног органа - нпр. као последица чињенице произашле из података достављених надлежном органу.

4) Одредити овлашћења инспектора у погледу приступа просторијама лабораторије за испитивање и подацима који се у њима чувају (укључујући узорке, Стандардне оперативне поступке, осталу документацију итд.).

И поред тога што инспектори немају намеру да улазе у лабораторију за испитивање без дозволе одговорне особе, могу се јавити околности под којима је улазак у просторије и приступ подацима од изузетног значаја за заштиту јавног здравља или животне средине. Овлашћења која у таквим случајевима има (национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом морају бити дефинисана.

5) Описати поступке за инспекцију лабораторија за испитивање и провере испитивања у циљу контроле усаглашености са Добром лабораторијском праксом

У документацији треба навести поступке који ће се користити у току провере како организационих аспеката, тако и услова планирања, извођења, надзора и извештавања. Упутство за припрему ових поступака дато је у делу Б овог анекса.

6) Описати радње које ће евентуално бити извршене након обављене инспекције или провере испитивања.

Фазе након инспекције лабораторије за испитивање и провере испитивања

Након обављене инспекције лабораторије за испитивање или провере испитивања, инспектор треба да припреми писани извештај о резултатима инспекције.

Надлежни орган је дужан да интервенише уколико је током или након инспекције или провере испитивања констатовано одступање од принципа Добре лабораторијске праксе. Одговарајуће мере морају бити описане у документима која припрема (национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом.

Уколико су у току инспекције лабораторије или провере испитивања констатована само мања одступања од принципа Добре лабораторијске праксе, од лабораторије треба захтевати да отклони те недостатке. Након одређеног временског периода, инспектор поново може да посети лабораторију за испитивање како би се уверио да су констатовани недостаци отклоњени.

Уколико је констатовано да нема одступања или је констатовано постојање само мањих одступања, (национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом може:

1) издати потврду о извршеној инспекцији и усаглашености лабораторије за испитивање са принципима Добре лабораторијске праксе, у којој ће бити наведен датум инспекције и евентуално врста испитивања која је проверена. Ова потврда може се употребити за обавештавање (националне) институције за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом друге државе чланице ОЕЦД, и/или

2) доставити детаљан извештај о резултатима провера испитивања надлежног органа на чији захтев је провера извршена.

Уколико су констатована већа одступања, радње које ће (национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом предузети зависиће од сваког случаја понаособ, као и од правних и административних одредби које регулишу контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом у тој земљи. Евентуалне радње које у том случају могу бити предузете, а што не искључује и друге, треба да обухвате:

3) припрему изјаве у којој ће се навести детаљи о запаженим недостацима и грешкама који могу утицати на валидност испитивања која се обављају у лабораторији за испитивање,

4) припрему препоруке за одбијање испитивања, намењене надлежном органу,

5) прекид инспекције лабораторије за испитивање или провера испитивања у лабораторији за испитивање и на пример, уколико је то правно могуће, искључивање лабораторије за испитивање из (националног) програма за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом или из свих постојећих спискова или регистара лабораторија за испитивање које су предмет инспекције,

6) захтев да се уз извештај приложи опис констатованих одступања,

7) покретање законом прописаног поступка, уколико то околности и важећи правно-административни поступци дозвољавају.

Жалба

Проблеме или разлике у мишљењу између инспектора и одговорне особе лабораторије за испитивање, по правилу, треба решавати у току инспекције или провере испитивања. Међутим, пошто није увек могуће постићи договор, неопходно је утврдити поступак који одговорној особи лабораторије за испитивање дозвољава подношење жалбе на резултате инспекције или провере испитивања у циљу контроле усаглашености са Добром лабораторијском праксом и/или на радње које (национална) институција за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом има намеру да предузме.

ДЕО Б УПУТСТВО ЗА ОБАВЉАЊЕ ИНСПЕКЦИЈЕ У ЛАБОРАТОРИЈАМА ЗА ИСПИТИВАЊЕ И ПРОВЕРА ИСПИТИВАЊА

Увод

Циљ овог дела Анекса је да обезбеди упутства за обављање инспекције у лабораторијама за испитивање и провера испитивања, ради њиховог међусобног прихватања од стране свих држава чланица ОЕЦД. Овај документ се пре свега односи на инспекцију лабораторија за испитивање, која и представља основну активност ДЛП инспектора. Провера испитивања обично представља саставни део инспекције, али се он по некад мора обавити и на захтев нпр. надлежне институције. Општа упутства за извођење провере испитивања дата су на крају дела Анекса.

Инспекција лабораторије за испитивање спроводи се ради одређивања степена усаглашености лабораторије за испитивање и самог испитивања са принципима Добре лабораторијске праксе, као и ради утврђивања исправности података у циљу потврде њиховог квалитета за процену и доношења одлука надлежног органа. Након извршене инспекције треба припремити извештај о степену усаглашености лабораторије за испитивање са принципима Добре лабораторијске праксе. Инспекције треба обављати редовно и у континуитету, ради успостављања и вођења евиденције о степену усаглашености неке лабораторије за испитивање са Добром лабораторијском праксом.

За додатна објашњења овог документа треба консултовати општеприхваћена документа ОЕЦД о Доброј лабораторијској пракси (нпр. функција и одговорност руководиоца испитивања).

Дефиниције

Дефиниције дате у Делу I, и у Делу А овог анекса важе и у овом делу.

Инспекција лабораторије за испитивање

Контрола усаглашености са Добром лабораторијском праксом обавља се у свакој лабораторији за испитивање у којој се испитује безбедност супстанци по здравље људи и животну средину у регулаторне сврхе. Инспектори могу бити задужени за проверу података који се односе на физичка, хемијска, токсиколошка или екотоксиколошка својства супстанци или производа. У неким случајевима, инспекторима може бити неопходна помоћ стручњака из других области.

Велике разлике између лабораторија за испитивање (како у погледу величине, тако и у погледу организације), као и велики број различитих врста испитивања са којима се инспектори могу сусрести, подразумева да инспектори морају донети лични суд у току процене степена и обима усаглашености лабораторије за испитивање са принципима Добре лабораторијске праксе. И поред тога, инспектори треба да теже доследном приступу у процени степена усаглашености лабораторије за испитивање или самог испитивања са принципима Добре лабораторијске праксе.

У наредним поглављима дата су упутства за различите делове лабораторије за испитивање, укључујући запослене и поступке, који би требало да буду проверени од стране инспектора. У сваком од поглавља приказана је сврха као и списак карактеристичних ставки које могу бити разматране у току инспекције лабораторије за испитивање. Овај списак није свеобухватан и не треба га тако тумачити.

Инспектори се не смеју упуштати у тумачење научне оправданости испитивања или интерпретацију утицаја резултата испитивања на здравље људи или животну средину. За ове аспекте одговорна је надлежни орган коме се подаци достављају.

Инспекција лабораторије за испитивање и провера испитивања неизбежно ометају нормалан рад у лабораторији. Због тога инспектори треба да пажљиво испланирају свој рад и да у што већој мери поштују потребе одговорне особе, као и временско трајање обиласка појединих делова лабораторије.

Инспектори у току обављања инспекције лабораторије за испитивању и провере испитивања, имају приступ поверљивим, комерцијално важним подацима. Веома је битно да они гарантују да ће те информације бити дате на увид само овлашћеним особама. Њихову одговорност у том погледу треба утврдити (националним) програмом за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом.

Поступак инспекције

Радње које претходе инспекцији

Циљ: упознавање инспектора са лабораторијом за испитивање у којој треба да изврши инспекцију, упознавање инспектора са организацијом лабораторије за испитивање, распоредом просторија и врстом испитивања.

Пре обављања инспекције лабораторије за испитивање или провере испитивања, инспектори се морају самостално упознати са лабораторијом коју треба да посете. Треба извршити преглед свих постојећих информација о лабораторији, као што су претходни извештаји инспекција, изглед лабораторије, организација, завршни извештаји испитивања, протокол испитивања и биографије (CV-а) запослених. Ови документи треба да обезбеде информације о:

- 1) врсти, величини и изгледу лабораторије за испитивање,
- 2) врсти испитивања са којом ће се инспектори сусрести у току инспекције,
- 3) одговорној особи(ама) лабораторије за испитивање.

Инспектори треба да обратe посебну пажњу на све недостатке из претходног извештаја о инспекцији лабораторије. Уколико се ради о првој инспекцији лабораторије за испитивање, може се обавити посета пре инспекције у циљу прикупљања релевантних података.

Лабораторије за испитивање могу бити обавештене о датуму и времену доласка инспектора, циљу њихове посете и очекиваној дужини трајања инспекције. Ово може допринети да лабораторија обезбеди присуство одговарајућих запослених и документације. У случају да треба прегледати посебна документа или извештаје, инспекторима се саветује да то најаве запосленима у лабораторији, пре посете, како би они били у могућности да их ставе на располагање инспекторима у току инспекције лабораторије за испитивање.

Уводни састанак

Циљ: упознати одговорне особе и запослене у лабораторији за испитивање са разлозима инспекције или провере испитивања које ће бити извршено, као и о деловима лабораторије, испитивању(има) одабраном за проверу, документацији и запосленима који ће бити обухваћени инспекцијом.

На почетку посете треба са одговорном особом лабораторије разговарати о административним и практичним детаљима инспекције лабораторије за испитивање или провере испитивања. На уводном састанку инспектор мора да:

- 1) представи разлог и циљ посете,
- 2) представи списак документације која ће се тражити на увид у току инспекције лабораторије за испитивање, као што су списак завршених и испитивања која су у току, протоколи испитивања, Стандардни оперативни поступци, завршни извештаји итд. Приступ и ако је неопходно, договор о копирању релевантне документације треба такође утврдити у току овог састанка,
- 3) појасни или затражи информације о организацији лабораторије и запосленима који раде у лабораторији,

4) захтева информације о испитивањима која нису обухваћена принципима Добре лабораторијске праксе, а која се изводе у просторијама лабораторије у којима се изводе и испитивања која подлежу Доброј лабораторијској пракси,

5) прелиминарно одреди делове лабораторије у којима ће инспекција бити обављена,

6) прикаже документа и узорке који ће бити неопходни за обављање провера одабраног(их) испитивања које је у току или је већ завршено,

7) обавести да ће по завршетку инспекције бити организован завршни састанак.

Пре отпочињања са инспекцијом лабораторије за испитивање, инспектору(има) се саветује успостављање контакта са запосленима задуженим за обезбеђење квалитета.

Као опште правило инспекторима се препоручује да, у току инспекције лабораторије за испитивање, буду у пратњи особе задужене за обезбеђења квалитета лабораторије за испитивање.

Инспектор може затражити да му се на располагање стави просторија за преглед документације или за обављање других активности.

Организација и запослени

Циљ: одредити да ли лабораторија за испитивање има одговорну особу(е), запослене одговарајуће квалификације и пратеће службе које одговарају врсти и обиму испитивања која се у њој обављају; да ли је организација лабораторије за испитивање одговарајућа и да ли политика о обукама и здравственој заштити запослених, коју је донела одговорна особа, одговара испитивањима која се у лабораторији за испитивање обављају.

Од одговорне особе(а) треба захтевати стављање на увид документације, као што је:

1) план (распоред) просторија,

2) организациона схема одговорног и стручног кадра,

3) биографије запослених који учествују у испитивању(има) одабраном за проверу,

4) списак(ове) завршених или испитивања која су у току, са подацима о врсти испитивања, датуму почетка, односно завршетка, систему за испитивање, начину примене испитиване супстанце и имену руководиоца испитивања,

5) политику здравствене заштите запослених,

6) опис радних места и програм обуке запослених и извештаје,

7) списак Стандардних оперативних поступака лабораторије за испитивање (СОП),

8) СОП-ове који су битни за испитивање или поступке који ће бити прегледани или проверавани,

9) списак(ове) руководиоца испитивања и спонзора повезаних са испитивањем(има) које ће бити проверавано.

Инспектор треба посебно да провери:

1) спискове завршених или испитивања која су у току, како би утврдио ниво активности које се обављају у лабораторији за испитивање,

2) идентитет и квалификације руководиоца испитивања, одговорне особе Система обезбеђења квалитета и осталих запослених,

3) постојање СОП-а за све битне области испитивања.

Систем обезбеђења квалитета

Циљ: одредити да ли су механизми које одговорна особа лабораторије користи за проверу усаглашености испитивања са принципима Добре лабораторијске праксе, адекватни.

Од одговорне особе Система обезбеђења квалитета треба захтевати да прикаже начин и методе које се користе за проверу обезбеђења квалитета и контролу

испитивања, као и систем извештавања о запажањима приликом контроле обезбеђења квалитета. Инспектори морају да провере:

- 1) квалификацију одговорне особе и запослених задужених за обезбеђење квалитета,
- 2) да ли Систем обезбеђења квалитета функционише независно од запослених укључених у испитивање,
- 3) начин на који Систем обезбеђења квалитета планира и спроводи контролу, начин на који идентификује критичне фазе испитивања и којим ресурсима за обављање контроле и надзора располаже,
- 4) да ли за краткотрајна испитивања, за која није могуће обезбедити контролу сваке студије постоји систем контроле који се заснива на узорку,
- 5) обим и свеобухватност контроле Система обезбеђења квалитета у току извођења фаза испитивања,
- 6) обим и свеобухватност контроле Система обезбеђења квалитета у току рутинских поступака испитивања у лабораторији,
- 7) поступке Система обезбеђења квалитета за контролу завршног извештаја како би се проверила његова повезаност са необрађеним подацима,
- 8) да ли одговорна особа(е) добија извештаје од Система обезбеђења квалитета о проблемима који могу утицати на квалитет и интегритет испитивања,
- 9) мере које Систем обезбеђења квалитета предузима у случају откривања одступања,
- 10) евентуалне обавезе Система обезбеђења квалитета уколико се испитивање или део испитивања обавља у уговорној лабораторији,
- 11) евентуалну улогу Система обезбеђења квалитета у прегледу, ревизији и ажурирању СОП-а.

Просторије

Циљ: утврдити да ли величина, изглед и положај просторија у лабораторији за испитивање, одговара врсти испитивања која се у њима обавља.

Инспектор мора да провери да ли:

- 1) пројекат, односно план просторије омогућава одговарајући степен раздвојености тако да, на пример, супстанце које се испитују, животиње, храна, заражени узорци итд. једног испитивања, не могу бити замењени са узорцима другог испитивања,
- 2) постоје поступци за контролу и надзор животне средине и да ли они одговарајуће функционишу у критичним зонама, нпр. у просторијама за животиње и друге биолошке системе за испитивање, просторијама за чување испитиваних супстанци, лабораторијама итд.,
- 3) да ли су општи услови одржавања адекватни за одржавање просторија које се користе у различите сврхе и да ли, уколико је неопходно, постоји поступак за контролу штеточина.

Нега, смештај и изолација биолошких система за испитивање

Циљ: утврдити да ли лабораторија за испитивање, уколико врши испитивања на животињама или другим биолошким системима, има одговарајуће пратеће просторије и услове за њихову негу, смештај и изолацију који ће их на одговарајући начин заштити од стреса и других нежељених утицаја који се могу одразити на сам систем за испитивање, а тиме и на квалитет добијених података.

Лабораторији за испитивање могу бити поверена испитивања која се изводе на различитим животињским и биљним врстама, као и на различитим микробним, ћелијским или суб-ћелијским системима. Врста система за испитивање који се употребљава условљава начин неге, смештаја и изолације које инспектор треба да провери. На основу процене и у зависности од система за испитивање инспектор мора да провери да ли:

- 1) постоје одговарајуће просторије за системе за испитивање и потребе самог испитивања,
- 2) постоје прописи за карантинско смештање животиња и биљака које се уводе у просторије лабораторије за испитивање и да ли се они адекватно примењују,
- 3) постоје прописи за изолацију животиња (или других елемената система за испитивање, уколико је неопходно), за које се зна или се претпоставља да су оболеле или су преносиоци болести,
- 4) постоји одговарајућа контрола и евиденција о здравственом стању, понашању и другим аспектима, битним за систем за испитивање,
- 5) опрема за одржавање спољашњих услова животне средине одговара сваком систему за испитивање, да ли се она одржава и да ли је у функцији,
- 6) се кавези за животиње, хранилице, посуде за воду и други контејнери, као и пратећи уређаји одржавају довољно чистим,
- 7) се анализа намењена верификацији услова животне средине и пратећих система врши на начин на који се то захтева,
- 8) постоје просторије за уклањање и уништавање животињских остатака и остатака система за испитивање, које се користе на одговарајући начин тако да је појава штеточина, мириса, обољења и загађења животне средине сведена на минимум,
- 9) постоји одговарајући магацински простор за смештај хране за животиње или сличних производа за друге системе за испитивање; да се те просторије не користе за смештај других производа као што су супстанце за испитивање, хемикалије за контролу штеточина или дезинфекцију, и да ли су оне одвојене од просторија за смештај животиња или чување других биолошких система за испитивање,
- 10) су складиштена храна за животиње и простирке заштићени од уништења и негативних утицаја спољашње средине, заразе или контаминације.

Уређаји, материјали, реагенси и узорци

Циљ: утврдити да ли су уређаји у лабораторији за испитивање распоређени на адекватан начин, да ли број и капацитет уређаја задовољава потребе испитивања која се обављају у лабораторији за испитивање и да ли су материјали, реагенси и узорци обележени, употребљени и чувани на одговарајући начин.

Инспектор мора да провери да ли:

- 1) се апарати чисте и исправно функционишу,
- 2) се чува документација која се односи на рад, одржавање, проверу, калибрацију и валидацију мерних и осталих уређаја (укључујући и компјутеризоване системе),
- 3) су материјали и хемијски реагенси обележени на одговарајући начин и да ли се чувају на одговарајућој температури, као и да ли се поштује рок трајања; ознаке за реагенсе треба да садрже порекло, назив и концентрацију производа и/или друге битне податке,
- 4) су узорци означени према систему за испитивање, према испитивању, природи и датуму узорковања,
- 5) уређаји и материјал који се користи не мењају ни једну од битних карактеристика система за испитивање.

Системи за испитивање

Циљ: утврдити да ли постоје одговарајући поступци за руковање и контролу различитих система за испитивање који су неопходни за обављање испитивања у лабораторији за испитивање, нпр. хемијски и физички системи, ћелијски и микробни системи, биљни и животињски.

Физичко-хемијски системи

Инспектор мора да провери да ли:

1) је, уколико се то захтева протоколом испитивања, одређена стабилност супстанци које се испитују и референтних супстанци, као и да ли референтне супстанце одговарају онима које су предвиђене протоколом испитивања,

2) за податке у облику графикона добијене на аутоматизованим системима, постоји евиденција о регистровању или одштампани табеларни приказ прерачуна који се сматра необрађеним податком и који се архивира.

Биолошки системи за испитивање

Водећи рачуна о, претходно наведеним, битним аспектима који се односе на негу, смештај и изолацију биолошких система за испитивање, инспектор мора да провери да ли:

1) системи за испитивање одговарају онима који су назначени у протоколу испитивања,

2) су системи за испитивање одговарајуће и, ако је неопходно, униформно обележени у току испитивања; да ли постоји потврда о пријему система за испитивање и документација у којој је наведен број примљених, искоришћених, замењених и уништених система за испитивање,

3) су кавези и контејнери за смештај система за испитивање одговарајуће обележени и да ли су на њима назначени сви битни подаци,

4) постоји одговарајуће раздвајање испитивања која се врше на истој животињској врсти (или истом биолошком систему за испитивање) али са различитим супстанцама,

5) постоји одговарајућа раздвојеност животињских врста (и других биолошких система за испитивање) како просторно, тако и временски,

6) су услови средине за биолошке системе за испитивање, као што су температура или режим ноћ-дан, наведени у протоколу испитивања или СОП,

7) документација о пријему, руковању, смештају или изолацији, нези и здравственој процени одговара датом систему за испитивање,

8) се чувају писани докази о прегледу, карантину, болестима, смртности, понашању, дијагнозама и лечењу биљних и животињских система за испитивање или о другим сличним аспектима који одговарају сваком биолошком систему за испитивање,

9) постоје одговарајући прописи за адекватно уништавање биолошких система на крају испитивања.

Супстанце за испитивање и референтне супстанце

Циљ: утврдити да ли лабораторија за испитивање има поступке за (и) потврду да идентитет, јачина, количина и састав супстанци које се испитују и референтних супстанци одговара њиховој спецификацији, и (ии) правилан пријем и чување супстанци које се испитују и референтних супстанци.

Инспектор мора да провери да ли:

1) постоји писана документација о извршеном пријему (укључујући и име одговорне особе), као и документација за руковање, узорковање, употребу и складиштење супстанци које се испитују и референтних супстанци,

2) су контејнери супстанци које се испитују и референтних супстанци обележени на одговарајући начин,

3) су услови чувања прилагођени одржавању концентрације, чистоће и стабилности супстанци које се испитују и референтних супстанци,

4) постоји писана документација о утврђивању идентитета, чистоће, састава, и стабилности, као и о спречавању контаминације супстанци које се испитују и референтних супстанци, уколико је неопходно,

5) постоје поступци за одређивање хомогености и стабилности мешавина које садрже супстанце које се испитују и референтне супстанце, уколико је неопходно,

6) су контејнери за мешавине (или разблаживања) супстанци које се испитују и референтних супстанци обележени и да ли постоји писана документација о хомогености и стабилности садржаја у њима, уколико је неопходно,

7) се, у случају да испитивање траје дуже од четири недеље, чувају узорци сваке серије супстанци које се испитују и референтних супстанци за потребе аналитичких испитивања и да ли се они чувају у току предвиђеног периода,

8) поступак за мешање супстанци предвиђа заштиту од грешака у идентификацији или од унакрсне контаминације.

Стандардни оперативни поступци

Циљ: утврдити да ли лабораторија за испитивање поседује писане СОП за све битне аспекте рада, имајући у виду да једну од најважнијих техника руководства за контролу рада лабораторије представља употреба писаних СОП. Ова чињеница је у директној вези са рутинским елементима испитивања која се обављају у лабораторији за испитивање.

Инспектор мора да провери да ли:

1) сваки део лабораторије за испитивање има увек на располагању одговарајућу, одобрену копију СОП,

2) постоје поступци за ревизију и ажурирање СОП,

3) су евентуални амандмани и измене СОП одобрени и датирани,

4) се сви, раније важећи, СОП чувају у архиви,

5) постоје СОП за следеће операције (не искључујући и остале):

а) пријем, одређивање идентитета, чистоће, састава и стабилности; обележавање; руковање, узорковање, употребу и складиштење супстанци које се испитују и референтних супстанци;

б) употребу, одржавање, чишћење, калибрацију и валидацију мерних инструмената, компјутеризованих система и уређаја за контролу услова животне средине;

в) припрему реагенаса и дозних облика;

г) вођење документације, извештавање, чување и каталогизацију докумената и извештаја;

д) припрему и контролу услова животне средине у просторијама у којима се налазе системи за испитивање;

ђ) пријем, трансфер, смештај, карактеризацију, идентификацију и негу система за испитивање;

е) руковање са системима за испитивање пре, у току и после завршеног испитивања;

ж) уништавање система за испитивање;

з) употребу препарата против штеточина и средстава за чишћење;

и) поступке предвиђене Системом обезбеђења квалитета.

Извођење испитивања

Циљ: проверити да ли постоји протокол испитивања у писаном облику и да ли су протокол и извођење испитивања у сагласности са принципима Дobre лабораторијске праксе.

Инспектор мора да провери да ли:

1) је протокол испитивања потписан од стране руководиоца испитивања,

2) су евентуални амандмани протокола испитивања потписани и датирани од стране руководиоца испитивања,

3) је наведен датум одобрења протокола испитивања од стране спонзора испитивања (уколико је неопходно),

4) су мерења, запажања и испитивања у сагласности са протоколом испитивања и одговарајућим СОП,

5) су резултати тих мерења, запажања и испитивања евидентирани директно и тренутно, на одговарајући начин и читко и да ли су потписани (или парафирани) и датирани,

6) евентуалне измене необрађених података, укључујући и оне који се чувају у рачунару, не прикривају претходно унете податке и да ли су наведени разлог измене, одговорна особа и датум када је измене извршена,

7) су назначени подаци који су добијени или се чувају у рачунару и да ли су поступци њихове заштите од неодобрених амандмана и губитка, одговарајући,

8) су компјутеризовани системи који се користе у испитивању поуздани, прецизни и валидирани,

9) су све неправилности примећене у необрађеним подацима испитане и процењене,

10) су резултати приказани у извештајима о испитивању (међуфазним или завршним) одговарајући и комплетни и да ли на одговарајући начин одсликавају необрађене податке.

Извештај о резултатима испитивања

Циљ: утврдити да ли су завршни извештаји припремљени у сагласности са принципима Добре лабораторијске праксе.

Приликом прегледа завршног извештаја, инспектор мора да провери да ли:

1) је потписан и датиран од стране руководиоца испитивања, који тиме прихвата одговорност за исправност испитивања, потврђујући да је оно изведено у складу са принципима Добре лабораторијске праксе,

2) је потписан и датиран од стране осталих главних истраживача, уколико су извештајем обухваћени резултати других научних дисциплина,

3) садржи потписану и датирану изјаву о статусу Система обезбеђења квалитета,

4) су сви амандмани извршени од стране одговорних лица,

5) је наведено место архивирања свих узорака, узорака пореклом од система за испитивање и необрађених података.

Архивирање и чување извештаја

Циљ: утврдити да ли лабораторија има одговарајућу документацију и извештаје и да ли су предузете све одговарајуће мере за архивирање и безбедно чување извештаја и материјала.

Инспектор мора да провери:

1) да ли је именована особа одговорна за архиву,

2) просторије архиве намењене чувању протокола испитивања, необрађених података (укључујући и оне из испитивања која нису завршена, а обављају се у складу са Добром лабораторијском праксом), завршних извештаја, узорака и узорака пореклом из система за испитивање, извештаја о квалификацији и обукама запослених,

3) поступке за проналажење архивираног материјала,

4) поступке којима се приступ архиви дозвољава само овлашћеним запосленима и да ли се води евиденција о запосленима који имају дозволу за приступ необрађеним подацима, слајдовима итд.

5) да ли постоји евиденција о материјалу који је узет и враћен у архиву,

6) да ли се документација и материјал чувају у захтеваном или неопходном периоду, заштићени од нестанка или оштећења који могу бити проузрокована пожаром, негативним временским условима итд.

Провера испитивања

Инспекцијом лабораторије за испитивање обично је обухваћена, између осталог, и провера испитивања која су у току или су већ завршена.

Такође, надлежна институција може захтевати посебну проверу испитивања која се може обавити независно од инспекције лабораторије за испитивање. С обзиром на велики број врста испитивања које могу бити предмет провере, сматра се сврсисходним само доношење општих упутстава, а на инспекторима и другим особама које учествују у провери је да, на основу личног уверења, одлуче о начину

и свеобухватности провере. Њихов циљ треба да буде реконструкција испитивања на основу упоређивања завршног извештаја са одговарајућим протоколом испитивања, одговарајућим СОП, необрађеним подацима и другим архивираним материјалом.

У неким случајевима инспектори могу да затраже помоћ других експерата како би се ефикасно извршила провера испитивања, на пример, када је неопходно микроскопски прегледати препарате ткива.

Приликом извођења провере испитивања инспектор мора да:

1) затражи имена, опише радних места и кратак преглед обука и искуства запослених одабраних за извођење једног или више испитивања, као што су руководилац испитивања и главни истраживачи,

2) провери да ли постоји довољан број запослених са одговарајућом обуком из области битних за испитивање(а) које се обавља,

3) идентификује појединачне или посебне уређаје који су коришћени у испитивању и провери калибрацију, одржавање и документацију о употреби уређаја,

4) провери документацију која се односи на стабилност супстанци које се испитују, анализу супстанци и формулација, анализу хране за животиње итд.,

5) покуша да одреди, по могућству директним интервјуом, радне задатке сарадника који су учествовали у извођењу испитивања, како би утврдио да ли су те особе имале довољно времена за обављање задатака наведених у протоколу испитивања или извештају,

6) добије копије целокупне документације која се односи на поступке контроле или која чини саставни део испитивања, укључујући:

а) протокол испитивања;

б) СОП важеће у тренутку извођења испитивања;

в) евиденцију о доласку, лабораторијске дневнике, листе, радне листе, штампану верзију података који се чувају у рачунару итд.; контролне прерачунае, уколико је неопходно;

г) завршни извештај.

У испитивањима у којима се користе животиње (нпр. глодари и други сисари), инспектори треба да прате један одређени проценат животиња од њиховог пријема у лабораторију за испитивање до аутопсије, обрађујући посебну пажњу на документацију која се односи на:

1) телесну тежину животиња, узимање хране и воде, дозну формулацију и примену итд.,

2) клиничка запажања и налазе аутопсије,

3) параметре клиничке хемије,

4) патолошка стања.

Завршетак инспекције или провере испитивања

Након инспекције лабораторије за испитивање или провере испитивања, инспектор треба да се припреми за дискусију налаза инспекције са представницима лабораторије за испитивање на завршном састанку и треба да припреми писани извештај, тј. извештај о инспекцији.

Инспекцијом лабораторије за испитивање великих димензија постоји велика вероватноћа да ће се открити већи број мањих одступања од принципа Добре лабораторијске праксе која, по правилу, нису тако значајна да би утицала на ваљаност испитивања која су у њој обављена. У том случају, сматра се да инспектор може да прогласи лабораторију за испитивање усаглашеном са принципима Добре лабораторијске праксе у складу са критеријумима утврђеним од стране (националне) институције за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом. И поред тога, податке о примећеним недостацима или грешкама треба доставити лабораторији за испитивање, чији највиши представници руководства морају гарантовати да ће одговарајуће корективне мере бити предузете. Инспектор може сматрати да је неопходно поново обићи

лабораторију за испитивање, након одређеног временског периода, у циљу верификације извршених корекција.

У случају да су у току инспекције лабораторије за испитивање или провере испитивања примећена већа одступања од принципа Добре лабораторијске праксе која, по мишљењу инспектора, могу утицати на ваљаност тог или других испитивања изведених у лабораторији за испитивање, инспектор је обавезан да о томе обавести (националну) институцију за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом. Мере које ће та институција и/или надлежни органа, уколико је неопходно, предузети зависе од природе и озбиљности неусаглашености, као и од законских и/или административних одредби предвиђених (националним) програмом за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом.

Уколико је провера испитивања извршена на захтев надлежног органа, треба припремити комплетан извештај о налазима и проследити га, преко (националне) институције за контролу усаглашености са Добром лабораторијском праксом, надлежном органу.

ЗАВРШНА ОДРЕДБА

Ове смернице објавити у "Службеном гласнику РС".

Број 110-00-57/2008-03

У Београду, 11. марта 2008. године

Министар,
проф. др **Томица Милосављевић**, с.р.