

Република Србија

МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Сектор за инспекцијске послове

Одељење инспекцијe за лекове, медицинска средства и психоактивне контролисане супстанце и прекурсоре

Број:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Датум: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Место\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**КОНТРОЛНА ЛИСТА**

 **ПРОИЗВОДЊА АКТИВНИХ СУПСТАНЦИ (АПИ)**

**КЛ-004-01/05**

Назив привредног друштва – произвођача активне супстанце:

Адреса седишта:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Одговорно лице:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Адреса места производње:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Место контроле квалитета:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Место пуштања серије у промет:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Произвођач је уписан у Регистар произвођача АПИ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Врста производње активне супстанце:

 - хемијска производња ⬜ да

 - АПИ добијен из полазног материјала животињског порекла ⬜ да

 - АПИ екстрахован из полазног материјала животињског порекла ⬜ да

 - биљни екстракти који се користе као АПИ ⬜ да

 - АПИ који се састојиод уситњених или млевених биљака ⬜ да

 - Биотехнологија: ферментација/култивација ћелија ⬜ да

 - „Класична“ ферментација ради производње АПИ ⬜ да

Производња АПИ која је

* психоактивна контролисана супстанца: ⬜ да ⬜ не
* прекурсор ⬜ да ⬜ не

Производња АПИ која

* је стерилна у финалном паковању ⬜ да ⬜ не
* је нестерилна у финалном паковању ⬜ да ⬜ не
* се користи се за клиничка испитивања ⬜ да ⬜ не

Снабдевање сировинама ⬜ сопствена производња

и полупроизводима (*bulk*) ⬜ тржиште Републике Србије

 ⬜ увоз

Фармацеутски облици: ⬜ чврсти

 ⬜ получврсти

 ⬜ течни

 ⬜ остало

Поступак производње: ⬜ комплетан

 ⬜ препакивање и поновно обележавање

 ⬜ остало

Контрола квалитета: ⬜ сопствена контролна лабораторија

 ⬜ уговорна контролна лабораторија

|  |
| --- |
| 1. **ПРОВЕРА УСЛОВА ЗА ПРОИЗВОДЊУ АКТИВНЕ СУПСТАНЦЕ – ДОКУМЕНТАЦИЈА**
 |
| 1. Поседује списак активних супстанци које се производе | ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0 |
| 1. Води се евиденција свих промена код произвођача (евиденција доступна):
* Производња нових активних супстанци
* Закључен уговор о уговорној производњи са другим произвођачем АПИ
* Закључен уговор о уговорној контроли квалитета са другим произвођачем АПИ или овлашћеном контролном лабораторијом
* Промена одговорних лица произвођача активних супстанци
* Промене у организационој шеми и др.
 | ⬜ да -2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Произвођач има уведен систем управљања квалитетом
 | ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Постоји организациона шема која се може дати на увид
 | ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0 |
| 1. Произвођач има припремљен Главни валидациони план (VMP)
 | ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Производни процеси производње активних супстанци за које је извршен упис у регистар су валидирани (документација доступна)
 |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0 |
| 1. Води се евиденција о произведеним серијама АПИ која је увек доступна
 |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Постоји списак одобрених стандардних оперативних поступака
 |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Одобрена је процедура поступања са ООС резултатима (резултати ван спецификације)
 |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Постоји евиденциони лист вођења ООС резултата, односно евиденција ООС резултата
 |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Одобрена је процедура поступања са рекламацијама
 |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 13. Предвиђено је вођење евиденције о враћеним серијама АПИ, као и поступање са њима |  ⬜ да - 2 |  ⬜ не - 0  |
| 14. Одобрена је процедура квалификације добављача |  ⬜ да - 2 | ⬜ не- 0  |
| 15. Стално је доступан списак одобрених добављача/произвођача полазних материјала |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 16. Интерне провере се спроводе у складу са одобреним годишњим планом  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 17. Одобрена је процедура за пуштање произведене серије АПИ у промет |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 18. Постоји образац/документ пуштања произведене серије у  промет |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 19. Документација о производњи и паковању (шаржна документација) и контроли квалитета произведене серије АПИ се чува на прописан начин и увек је доступна  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 20. Произвођач припрема преглед квалитета производа |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 21. Одобрена процедура контроле измене  |  ⬜ да - 2 |  ⬜ не - 0  |

|  |
| --- |
| **2.**  **ОСОБЉЕ** |
| 1. Именована су одговорна лица одговарајућег образовања и искуства, стручна за производњу и надзор производње АПИ  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 2. Доступан је опис послова одговорних лица (за производњу, за квалитет, за пуштање произведене серије АПИ у промет) |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 3. Постоји План обука за текућу годину са реализацијом |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 4. Доступан је план и реализација обука запослених за претходну  календарску годину |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 5. Постоји увек доступан списак запослених укључујући и ангажоване консултанте о којима се води евиденција о  ангажовању |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |

|  |
| --- |
| **3.** **ПРОВЕРА УСЛОВА у погледу ПРОСТОРА** |
| 1. Зграда и постројење смештени су, пројектовани и конструсани тако да је омогућено чишћење и обављање операција, на начин који одговара врсти и фази производње |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 2. Постоје одређене зоне за све врсте активности које се обављају  код произвођача – пријем, идентификација, узорковање, карантин полазних материјала и готовог производа, чување неусаглашеног производа, складиштење одобреног материјала,  производне операције, процес паковања и обележавања,  лабораторијско испитивање |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 3. Обезбеђене су санитарне просторије и тоалети за запослене |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 4. Доступна је скица производног простора и складишних просторија (са легендом површина и намена простора и просторија), са приказаним зонама, тамо где је захтев и класама чистоће ваздуха, распоредом опреме, шематским приказом тока  кретања особља, полазних материјала и производа (полупроизвода, међупроизвода и готовог производа)  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 5. Евидентиране су све промене у погледу простора за производњу у односу на чињенично стање утврђено приликом  претходног инспекцијског надзора, односно уписа у Регистар  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 6. Предузимају се одговарајуће мере ради контроле ризика од контаминације и унакрсне контаминације |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 7. Обезбеђени су одговарајући услови у погледу температуре,  влажности и светлости у производним просторијама за сваку  врсту АПИ  |  ⬜ да – 2  | ⬜ не - 0 |
| 8. Одобрена је процедура праћења амбијенталних услова у  поизводним просторијама  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 9. Постоји план узорковања за контролу амбијенталних услова  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 10. Документован приказ тренда резултата контроле  абијенталних услова у производним просторијама  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 11. Осветљење у погонима/просторијама је одговарајуће |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 12. Отпадне воде, отпадни и други одбачени материјалблаговремено се одлаже на безбедан и хигијенски исправан начин |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 13. Постоји одобрена процедура за чишћење објекта и постројења |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 14. Објекат и постројења се чисте у складу са процедуром |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 15. Спроводе се мере заштите од инсеката и глодара  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |

|  |
| --- |
| **4.** **ПРОВЕРА УСЛОВА у погледу ОПРЕМЕ И СИСТЕМА**  |
| 1. Опрема за производњу је одговарајућег дизајна и димензија и  инсталирана на начин да је спречен ризик од грешке или контаминације |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| * 1. *Опрема представља затворен или изолован систем*

 *(информативно – не бодује се)* | *⬜ да* |  *⬜ не* |
|  *1.2.Поједина опрема је смештена напољу (информативно – не* *бодује се)* | *⬜ да* |  *⬜ не* |
| 2. Списак опреме за производњу и контролу квалитета са податком о статусу квалификације опреме (квалификациони статус) приказује текуће стање |   ⬜ да- 2 |   ⬜ не - 0  |
| 3. Припрема се годишњи план превентивног одржавања опреме и система  |  ⬜ да - 2 |  ⬜ не - 0  |
| 4. Кључна/ критична опрема за производњу је  квалификована/реквалификована у складу са планом  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 5. Одобрена је процедура за превентивно одржавање опреме и система.  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 6. Постоји комплет техничких цртежа опреме и кључних инсталација који одговарају тренутном стању |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 7. Помоћни системи који могу да утичу на квалитет производа су квалификовани и на одговарајући начин контролисани |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 8. Води се евиденција рада на опреми |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 9. Евидентиране су све промене у погледу опреме за производњу и помоћних система  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 10. Вода која се користи у производњи погодна је за ту намену и  одговара постављеној спецификацији |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 11. Опрема је наменска |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 12. Одобрена је процедура за чишћење опреме и система |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 13. Постоје планови чишћења опреме и система, по потреби и  санитације |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 14. Опрема и системи се чисте редовно, евиденција се води |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 15. Мерна опрема је калибрисана у складу са текућим планом, евиденција се води  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 16. Води се евиденција коришћења све опреме  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 17. Урађена је валидација чишћења опреме, доступан протокол и извештај |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |

|  |
| --- |
|  **5. ПРОВЕРА УСЛОВА у погледу СКЛАДИШНОГ ПРОСТОРА**  |
| 1. Обезбеђени одговарајући услови складиштења у погледу осветљења, температуре, влажности и вентилације без штетног  директног или индиректног утицаја на полазне супстанце, паковни материјал и готов производ -*Неки полазни материјали се складиште на отвореном* *(информативно – не бодује се)* | ⬜ да - 2 ⬜ да ⬜ не | ⬜ не - 0 |
| 2. У примени је одобрена процедура пријема и провере код пријема |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 3. Пријем материјала се врши у складу са процедуром |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 4. Обезбеђен наменски простор у оквиру складишног простора или на другом месту за узорковање полазних материјала |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 5. Одбијени материјали се адекватно обележавају и чувају под  условима карантина |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 6. Одобрена је процедура за складиштење материјала и производа |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 7. Обезбеђен мониторинг амбијенталних услова у  складишним просторијама (температура, влага где се захтева) о чему се води се евиденција |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 8. Штампани паковни материјала се чува одвојено |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 9. Обезбеђено вођење статуса материјала и произведених серија АПИ (карантин, узорковано, одобрено) |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 10. Одобрена је процедура за дистрибуцију произведених серија АПИ |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 11. Успостављен је систем праћења дистрибуције сваке произведене серије АПИ |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |

|  |
| --- |
| **6.**  **ПРОВЕРА УСЛОВА у погледу ПРОИЗВОДНИХ ОПЕРАЦИЈА И**  **ДОКУМЕНТАЦИЈЕ** |
| 1. Успостављен је систем издавања, ревизије, замене, чувања, повлачења докумената |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 2. Сва документа која се односе на производњу серије АПИ се припремају, ревидирају, одобравају и дистрибуирају у складу са писаном процедуром |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 3. Постоји евиденција о сировинама, међупроизводима, паковном и штампаном материјалу |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 4. Постоје главна упутства за производњу |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 5. Постоје одобрене евиденције о производњи серије |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 6. Постоје одобрене евиденције о лабораторијској контроли |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 7. Одступања у процесу производње се документују. У вези са ООС резултатима води се истрага, процена, и предузимање корективних мера са закључком |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 9. Постоје одобрене спецификације материјала за паковање |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 10. Обавља се периодично процењивање система и процеса |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 12. Инпроцесна контрола се обавља у складу са важећом,  одобреном процедуром |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 13. Одобрена је процедура за прераду/репроцесирање |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 14. Предвиђено је вођење евиденције о серијама које су репроцесиране и прерађене |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |

|  |
| --- |
| **7. ПРОВЕРА УСЛОВА у погледу ПРОСТОРА И ОПРЕМЕ**  **ЗА контролУ КВАЛИТЕТА** ⬜ **Н.П.** |
|  Доступна скица простора лабораторије контроле квалитета (са легендом површина и намена простора и просторија), са приказаним класама чистоће ваздуха (уколико је применљиво),  распоредом опреме, шематским приказом тока кретања особља и материјала (не бодује се) |  ⬜ да  | ⬜ не  |
| 1. Обезбеђене су одговарајуће просторије за различите врсте  испитивања (физичко-хемијска, микробиолошка,..), пријем  узорака, чување хемикалија, прање лабораторијског посуђа |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 2. Води се евиденција промена у погледу простора и опреме контролне лабораторије  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 3. Опрема у контролној лабораторији је квалификована у складу са VMP, односно одобреним планом |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
|  4. Контрола услова у погледу температуре, осветљења, влажности и вентилације је у складу са важећом, одобреном  процедуром |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 5. Обезбеђена је заштита осетљивих инструмената од вибрација, електроинтерференција, влажности итд.  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 6. Калибрација, односно баждарење опреме обавља се у складу са одобреним планом |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 7. Чување узорака за испитивање стабилности обавља се у складу са прописаним условима  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 8. Чување контролних узорака обавља се у складу прописаним условима, евиденција се води  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 9. Реагенси и стандардни раствори се припремају и обележавају  на прописан начин |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 10. Чување стандарда, реагенаса и другог материјала обавља се на прописан начин |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 11. Са референтним стандардима се рукује на прописан начин (набавка, припрема, тестирање, одобравање, чување, употреба), евиденција се води  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Лако запаљивих и експлозивних материјала чувају се одвојено

и заштићено  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Прање лабораторијског посуђа и прибора у складу је са

важећом, одобреном процедуром |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |

|  |
| --- |
| **8.** **ПРОВЕРА УСЛОВА у погледу контролЕ КВАЛИТЕТА –**  **ДОКУМЕНТАЦИЈА** |
| 1. Одобрена процедура за узорковање, тестирање, одобравање или  одбијање материјала, као и чување лабораторијских података |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 2. Узорковање се обавља према плану |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 3. Аналитичке методе су валидиране као и  документација у вези са тим је доступна |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 4. Испитивање стабилности се обавља у складу са планом и  важећом одобреном процедуром  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 5. За сваки АПИ је утврђен датум истека рока трајања или датум поновног тестирања |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 6. Одобрене су спецификације полазних супстанци  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 7. Успостављене су одговарајуће спецификације за активне  супстанце  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 8. Одобрене су спецификације паковног материјала  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 9. Одобрене су спецификације међупроизвода и полупроизвода |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 10. Одобрене су спецификације готовог производа |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 11. Тестирање се ради у складу са спецификацијама  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 12. Сертификат анализе се издаје за сваку произведену серију |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 13. Сертификат анализе је потписан од стране одговорног лица и  садржи све неопходне податке у складу са ДПП |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |

 **ИНСПЕКЦИЈСКА КОНТРОЛА ЦЕЛЕ КОНТРОЛНЕ ЛИСТЕ**

**Цела контролна листа – укупан број бодова за одговор ''да'': 218 (100%)**

**ИНСПЕКЦИЈСКА КОНТРОЛА ДЕЛА КОНТРОЛНЕ ЛИСТЕ**

**Део контролне листе-број бодова за одговор ''да'': (100%)**

**УТВРЂЕН БРОЈ БОДОВА У НАДЗОРУ ЗА ОДГОВОР ''ДА'': ( %)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Р.бр.** | **Степен ризика** | **Број бодова у надзору у %** |
| 1. | Незнатан | 91 - 100 |
| 2. | Низак | 81 - 90 |
| 3. | Средњи | 71 - 80 |
| 4. | Висок | 61 - 70 |
| 5. | Критичан | 60 и мање |

ПРИСУТНО ЛИЦЕ М.П. ИНПЕКТОР ЗА ЛЕКОВЕ И

 МЕДИЦИНСКА СРЕДСТВА

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

ШИФРА: КЛ-004-01/05

ДАТУМ: 14.02.2020. године