

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 3**

 **ИНСПЕКЦИЈСКИ НАДЗОР - ПРОИЗВОДЊА АКТИВНИХ СУПСТАНЦИ (АPI)**

**ПРЕПАКИВАЊЕ И ПОНОВНО ОБЕЛЕЖАВАЊЕ**

**Шифра: КЛ-003-02/07**

Прописи:

Закон о лековима и медицинским средствима („Службени гласник Републике Србије“ број 30/10, 107/12, 105/17 - др. закон, 113/17  - др. закон)

Закон о инспекцијском надзору („Службени гласник Републике Србије“ број 36/15, 44/18 –др.закон, 95/18) у даљем тексту: ЗоИН

Смернице Добре произвођачке праксе – Други део („Службени гласник Републике Србије“ број 97/17)

Назив 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 \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

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 супстанцама ⬜ тржиште Републике Србије

 ⬜ увоз

Фармацеутски облици: ⬜ чврсти

 ⬜ получврсти

 ⬜ течни

 ⬜ остало

Поступак производње: ⬜ препакивање и поновно обележавање

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. Уведен је систем управљања квалитетом
 | ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Постоји организациона шема која се може дати на увид
 | ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0 |
| 1. 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  |
| 12. Предвиђено је вођење евиденције о враћеним серијама АПИ, као и поступање са њима |  ⬜ да - 2 |  ⬜ не - 0  |
| 13. Одобрена је процедура квалификације добављача |  ⬜ да - 2 | ⬜ не- 0  |
| 14. Стално је доступан списак одобрених добављача/произвођача полазних материјала |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 15. Интерне провере се спроводе у складу са одобреним годишњим планом  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 16. Одобрена је процедура за пуштање произведене серије АПИ у промет |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 17. Постоји образац/документ пуштања произведене серије у  промет |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 18. 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  |
| 19. Произвођач припрема преглед квалитета производа |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 20. 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 санитарне просторије и тоалети за запослене |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 4. Доступна 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  *а) Обезбеђени су посебни услови за одређене АПИ*  |  ⬜ да – 2 *⬜ да* | ⬜ не - 0 *⬜ не* |
| 8. Одобрена је процедура праћења амбијенталних услова у  поизводним просторијама  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 9. Постоји доступан план узорковања за контролу  амбијенталних услова  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 10. Доступан приказ тренда резултата контроле амбијенталних 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*Информативно (не бодује се):* * 1. *Опрема представља затворен или изолован систем*

 *1.2.Поједина опрема је смештена напољу* |  ⬜ да – 2*⬜ да* *⬜ да*  | ⬜ не – 0*⬜ не* *⬜ 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. Кључна/ критична опрема за производњу је  квалификована/реквалификована у складу са планом  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 4. Одобрена је процедура за превентивно одржавање опреме и система.  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 5. Припрема се годишњи план превентивног одржавања 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 свој 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 која се користи 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 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 | ⬜ да - 2  | ⬜ 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 складиштења материјала и производа |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 7. Обезбеђен мониторинг амбијенталних услова у  складишним просторијама (температура, влага где се захтева) о чему се води евиденција |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 8. Доступан приказ резултата праћења амбијенталних услова у  складишним просторијама (температура, влага-уколико је захтев), евиденције  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 9. Штампани паковни материјала се чува одвојено |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 10. Обезбеђено вођење статуса материјала и произведених серија АПИ (карантин, узорковано, одобрено) |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 11. Одобрена је процедура за дистрибуцију произведених серија АПИ |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 12. 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  |
| 8. Обавља се периодично процењивање система и процеса |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 9. Инпроцесна контрола се обавља у складу са важећом,  одобреном процедуром |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 10. Одобрена је процедура за прераду/репроцесирање |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 11. 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⬜ нп - 2 | ⬜ не - 0  |
| 2. Води се евиденција промена у погледу простора и опреме контролне лабораторије  | ⬜ да – 2⬜ нп – 2 | ⬜ не - 0  |
| 3. Опрема у контролној лабораторији је квалификована у складу са VMP, односно одобреним планом | ⬜ да – 2⬜ нп – 2 | ⬜ не - 0  |
|  4. Контрола услова у погледу температуре, осветљења, влажности и вентилације је у складу са важећом, одобреном  процедуром | ⬜ да – 2⬜ нп – 2 | ⬜ не - 0  |
| 5. Обезбеђена је заштита осетљивих инструмената од вибрација, електроинтерференција, влажности итд.  | ⬜ да – 2⬜ нп – 2 | ⬜ не - 0  |
| 6. Калибрација, односно баждарење опреме обавља се у складу са одобреним планом | ⬜ да – 2⬜ нп – 2 | ⬜ не - 0  |
| 7. Чување узорака за испитивање стабилности обавља се у складу са прописаним условима  | ⬜ да – 2⬜ нп – 2 | ⬜ не - 0  |
| 8. Чување контролних узорака обавља се у складу прописаним условима, евиденција се води  | ⬜ да – 2⬜ нп – 2 | ⬜ не - 0  |
| 9. Реагенси и стандардни раствори се припремају и обележавају  на прописан начин | ⬜ да – 2⬜ нп – 2 | ⬜ не - 0  |
| 10. Чување стандарда, реагенаса и другог материјала обавља се на прописан начин | ⬜ да – 2⬜ нп – 2 | ⬜ не - 0  |
| 11. Са референтним стандардима се рукује на прописан начин (набавка, припрема, тестирање, одобравање, чување, употреба), евиденција се води  | ⬜ да – 2⬜ нп - 2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Лако запаљивих и експлозивних материјала чувају се одвојено

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

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

|  |
| --- |
| **8.** **ПРОВЕРА УСЛОВА у погледу контролЕ КВАЛИТЕТА –**  **ДОКУМЕНТАЦИЈА** |
| 1. Одобрене су процедуре 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. Доступан списак валидираних аналитичких метода као и  документација у вези са тим |  ⬜ 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. Успостављене су одговарајуће спецификације за активне  супстанце  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 7. Одобрене су спецификације паковног материјала  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 8. Одобрене су спецификације готовог производа |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 9. Тестирање се ради у складу са спецификацијама  |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 10. Произвођач/фирма која врши препакивање издаје нови  Сертификат анализе за сваку произведену серију |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 11. Сертификат анализе је потписан од стране одговорног лица и  садржи све неопходне податке у складу са ДПП |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 12. Нови сертификат садржи податке и о оригиналном произвођачу и његовом броју серије, постоји следњивост |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 13. Произвођач поседује све аутентичне/оригиналне Сертификате анализа које је издао |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Произвођач поседује све аутентичне/оригиналне Сертификате анализа оригиналног произвођача
 |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |
| 1. Произвођач обележава паковање препакованог АПИ на начин да одржава потпуну следљивост АПИ и међупроизвода које дистрибуира
 |  ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0  |

 **ИНСПЕКЦИЈСКА КОНТРОЛА ЦЕЛЕ КОНТРОЛНЕ ЛИСТЕ**

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

**ИНСПЕКЦИЈСКА КОНТРОЛА ДЕЛА КОНТРОЛНЕ ЛИСТЕ**

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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-003-02/07

ДАТУМ: 12.07.2022. године