

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 4**

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

**Шифра: КЛ-004-01/07**

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 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 материјал  благовремено 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 |
| 8. Постоје одобрене спецификације материјала за паковање | ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0 |
| 9. Обавља се периодично процењивање система и процеса | ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0 |
| 10. Инпроцесна контрола се обавља у складу са важећом,  одобреном процедуром | ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0 |
| 11. Одобрена је процедура за прераду/репроцесирање | ⬜ да - 2 | ⬜ не - 0 |
| 12. 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. 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/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-004-01/07

ДАТУМ: 12.07.2022. године