

# ICH SMJERNICA Q9 O UPRAVLJANJU RIZIKOM KVALITETA

## SADRŽAJ

<b>1. Uvod</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Područje primjene</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Načela upravljanja rizikom kvaliteta</b> .....	<b>3</b>
<b>4. Opšti postupak upravljanja rizikom kvaliteta</b> .....	<b>3</b>
4.1. Odgovornosti.....	4
4.2. Pokretanje postupka upravljanja rizikom kvaliteta.....	4
4.3. Procjena rizika.....	4
4.4. Kontrola rizika.....	5
4.5. Komunikacija rizika.....	6
4.6. Pregled rizika.....	6
<b>5. Metodologija upravljanja rizikom</b> .....	<b>6</b>
<b>6. Integracija upravljanja rizikom kvaliteta u industrijske i regulatorne operativne aktivnosti</b> .....	<b>7</b>
<b>7. Definicije</b> .....	<b>8</b>
<b>8. Reference</b> .....	<b>9</b>
<b>Aneks I: Metode i alati za upravljanje rizikom</b> .....	<b>10</b>
I.1 Osnovne metode olakšavanja upravljanja rizikom.....	10
I.2 Analiza efekata u slučaju neizvršenja (Failure Mode Effects Analysis – FMEA).....	10
I.3 Analiza efekata i kritičnosti u slučaju neizvršenja (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA).....	10
I.4 Analiza stabla nedostataka (FTA).....	11
I.5 Analiza opasnosti i kritične kontrolne tačke (HACCP).....	11
I.6 Studija izvodljivosti u slučaju opasnosti (HAZOP).....	11
I.7 Preliminarna analiza opasnosti (PHA).....	12
I.8 Rangiranje rizika i filtriranje.....	12
I.9 Podrška statističkih alata.....	13
<b>Aneks II: Moguće primjene upravljanje rizikom kvaliteta</b> .....	<b>13</b>
II.1 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio integrisanog upravljanja kvalitetom.....	13
II.2 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio regulatornih operativnih aktivnosti.....	14
II.3 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio razvoja.....	15
II.4 Upravljanje rizikom kvaliteta za prostore, opremu i pomoćne sisteme.....	15
II.5 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio upravljanja materijalima.....	16
II.6 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio proizvodnje.....	17
II.7 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio laboratorijske kontrole i studija stabilnosti.....	17
II.8 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio pakovanja i obilježavanja.....	17

## 1. Uvod

*Načela upravljanja rizikom* se efektivno koriste u mnogim oblastima poslovanja i upravljanja, uključujući finansije, osiguranje, bezbjednost na radu, javno zdravlje, farmakovigilancu, kao i u nadležnim organima koji uređuju ove oblasti. Iako ima pojedinih primjera korišćenja *upravljanja rizikom kvaliteta* u farmaceutskoj industriji danas, ograničeni su i ne daju pun doprinos koji upravljanje rizikom može da ponudi. Pored toga, važnost *sistema kvaliteta* je prepoznata u farmaceutskoj industriji i postalo je evidentno da je upravljanje rizikom kvaliteta vrijedna komponenta efektivnosti sistema kvaliteta.

Uobičajeno se razumije da se *rizik* definiše kao kombinacija vjerovatnoće nastanka *štete* i *ozbiljnosti* te štete. Međutim, postizanje zajedničkog razumijevanja primjene upravljanja rizikom među različitim *interesnim stranama* je teško zato što bi svaka interesna strana mogla da uoči različite potencijalne štete, odredi različitu vjerovatnoću svake štete koja se dogodi i svakoj šteti pripiše različitu ozbiljnost. U odnosu na farmaceutske proizvode, iako postoji niz zainteresovanih strana, uključujući pacijente i ljekare, kao i vladu i industriju, zaštita pacijenta upravljanjem rizikom kvaliteta smatra se od presudne važnosti.

Proizvodnja i upotreba lijeka, uključujući njegove komponente, nužno povlače određeni stepen rizika. Rizik za njegov kvalitet samo je jedna komponenta ukupnog rizika. Važno je razumjeti da se kvalitet proizvoda održava tokom cijelog *životnog ciklusa* proizvoda, tako da atributi koji su važni za kvalitet lijeka ostaju u skladu sa onima koji se koriste u kliničkim studijama. Efektivan pristup upravljanju rizikom kvaliteta dalje može da obezbijedi visok kvalitet lijeka za pacijenta, obezbjeđivanjem proaktivnih načina za identifikaciju i kontrolu potencijalnih problema sa kvalitetom tokom razvoja i proizvodnje. Pored toga, korišćenje upravljanja rizikom kvaliteta može da poboljša donošenje odluka ako se pojavi problem kvaliteta. Efektivno upravljanje rizikom kvaliteta može da olakša donošenje bolje i informisanije odluke, može da obezbijedi regulatorima veće osiguranje sposobnosti kompanije da se nosi sa potencijalnim rizicima i može povoljno uticati na opseg i nivo direktnog regulatornog nadzora.

Svrha ovog dokumenta je da ponudi sistematski pristup upravljanju rizikom kvaliteta. Služi kao osnivački ili dokument o resursima koji je nezavisan, ali podržava druge ICH dokumente kvaliteta i dopunjuje postojeće prakse kvaliteta, zahtjeve, standarde i smjernice u farmaceutskoj industriji i regulatornom okruženju. Posebno predviđa smjernice o načelima i nekim alatima upravljanja rizikom kvaliteta koji mogu da omoguće efektivnije i doslednije odluke bazirane na riziku, i od regulatora i od industrije, u vezi sa kvalitetom supstanci i lijekova tokom životnog ciklusa proizvoda. Nije namijenjen stvaranju novih očekivanja izvan važećih regulatornih zahtjeva.

Niti je uvijek prikladno niti je uvijek potrebno koristiti formalni postupak upravljanja rizikom (pomoću prepoznatih alata i/ili internih postupaka, npr. standardnih operativnih procedura). Korišćenje neformalnih procesa upravljanja rizikom (pomoću empirijskih alata i/ili internih postupaka) takođe se može smatrati prihvatljivim. Odgovarajuća upotreba upravljanja rizikom kvaliteta može da olakša, ali ne umanjuje obavezu industrije da se pridržava regulatornih zahtjeva i ne zamjenjuje odgovarajuću komunikaciju između industrije i regulatora.

## 2. Područje primjene

Ova smjernica pruža načela i primjere alata za upravljanje rizikom kvaliteta koji mogu da se primijene na različite aspekte farmaceutskog kvaliteta. Ti aspekti uključuju razvoj, proizvodnju, distribuciju, i procese inspekcije i podnošenja/pregleda tokom cijelog životnog ciklusa

supstance, lijeka, bioloških i biotehnoških proizvoda (uključujući upotrebu sirovina, rastvora, pomoćnih supstanci, ambalaže i materijala za obilježavanje lijeka, bioloških i biotehnoški proizvoda).

### 3. Načela upravljanja rizikom kvaliteta

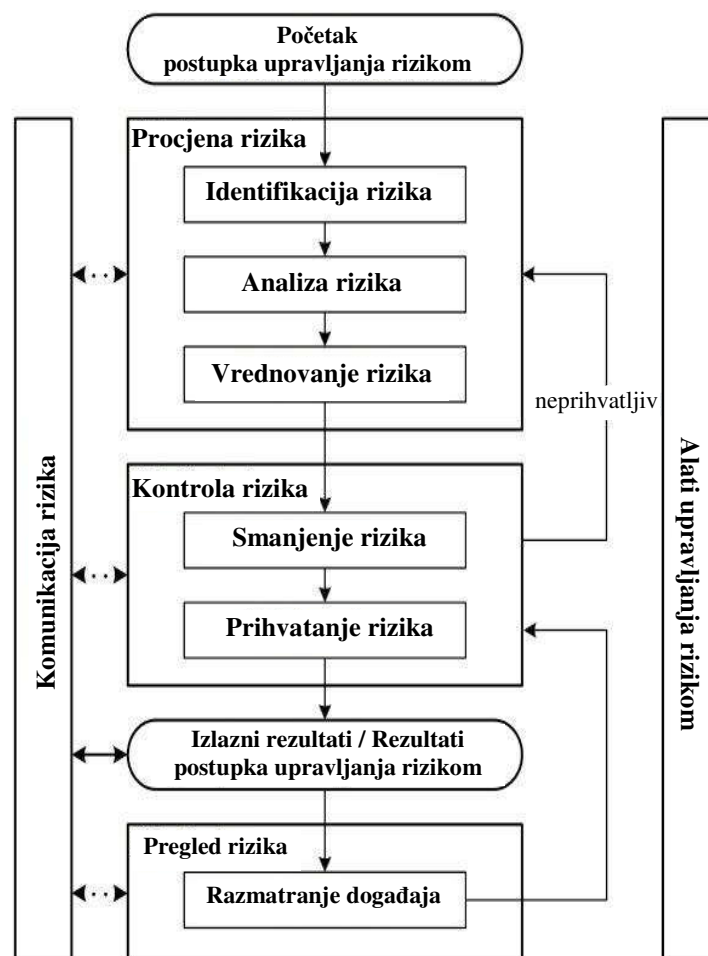
Dva osnovna načela upravljanja rizikom kvaliteta su

- vrednovanje rizika za kvalitet se bazira na naučnom saznanju i na kraju vodi do zaštite pacijenta; i
- nivo napora, formalnost i dokumentacija postupka upravljanja rizikom kvaliteta su srazmjerni nivou rizika.

### 4. Opšti postupak upravljanja rizikom kvaliteta

Upravljanje rizikom kvaliteta je sistemski postupak za procjenu, kontrolu, komunikaciju i pregled rizika za kvalitet lijeka tokom životnog ciklusa proizvoda. Na dijagramu je prikazan model upravljanja rizikom kvaliteta (slika 1). Mogu da se koriste i drugi modeli. Naglasak na svakoj komponenti okvira može da se razlikuje od slučaja do slučaja, ali robustan postupak uključuje razmatranje svih elemenata na nivou detalja koji je proporcionalan specifičnom riziku.

**Slika 1.** Pregled tipičnog postupka upravljanja rizikom kvaliteta



„Čvorišta“ (*decision nodes*) odlučivanja nijesu prikazani na gornjem dijagramu jer se odluke mogu donijeti u bilo kom trenutku postupka. Te odluke mogu da budu povratak na prethodni korak i traženje dodatnih informacija, prilagođavanje modela rizika ili čak prekid postupka upravljanja rizikom na bazi podataka koji podržavaju takvu odluku.

Napomena: „neprihvatljiv“ u dijagramu toka odnosi se ne samo na zakonske, legislativne ili regulatorne zahtjeve, već i na potrebu ponovnog pregleda postupka procjene rizika.

#### 4.1. Odgovornosti

Aktivnosti upravljanja rizikom kvaliteta obično, ali ne uvijek, preduzimaju interdisciplinarni timovi. Kada se timovi formiraju, oni uključuju eksperte iz odgovarajućih oblasti (npr. jedinica kvaliteta, poslovni razvoj, inženjering, regulatorni poslovi, proizvodne operativne aktivnosti, prodaja i marketing, pravna, statistička i klinička), pored pojedinaca koji imaju znanja o postupku upravljanja rizikom kvaliteta.

Donosioci odluka:

- preuzimaju odgovornost za koordinaciju upravljanja rizikom kvaliteta u različitim funkcijama i odjeljenjima njihove organizacije; i
- obezbjeđuju da se postupak upravljanja rizikom kvaliteta definiše, primijeni i pregleda, i da su na raspolaganju odgovarajući resursi.

#### 4.2. Pokretanje postupka upravljanja rizikom kvaliteta

Upravljanje rizikom kvaliteta uključuje sistematske procese dizajnirane za koordinaciju, olakšavanje i poboljšanje donošenja odluka baziranih na nauci u odnosu na rizik. Mogući koraci koji se koriste za pokretanje i planiranje procesa upravljanja rizikom kvaliteta mogu da uključuje sljedeće:

- definisati problem i/ili pitanje rizika, uključujući odgovarajuće pretpostavke koje identifikuju potencijalnu opasnost;
- prikupiti osnovne informacije i/ili podatke o potencijalnoj opasnosti, šteti ili uticaju na zdravlje ljudi relevantne za procjenu rizika;
- identifikovati lidera i potrebne resurse;
- specificirati vremenski okvir, izlazne rezultate i odgovarajući nivo donošenja odluka za postupak upravljanja rizikom.

#### 4.3. Procjena rizika

**Procjena rizika** se sastoji od identifikacije opasnosti i analize i vrednovanja rizika povezanih sa izloženošću tim opasnostima (kako je definisano u nastavku). Procjene rizika kvaliteta počinju sa dobro definisanim opisom problema ili pitanjem rizika. Kad je predmetni rizik dobro definisan, lakše se prepoznaje odgovarajući alat za upravljanje rizikom (vidjeti primjere u poglavlju 5) i vrste informacija potrebnih za rješavanje pitanja rizika će biti lakše identifikovane. Kao pomoć za jasno definisanje rizika u svrhu procjene rizika, često su korisna tri suštinska pitanja:

1. Šta bi moglo poći po zlu?
2. Koja je vjerojatnoća (mogućnost) da pođe po zlu?
3. Koje su posljedice (ozbiljnost)?

**Identifikacija rizika** je sistemska upotreba informacija za identifikovanje opasnosti koje se odnose na pitanje rizika ili opis problema. Informacije mogu da uključuje istorijske podatke, teorijsku analizu, informisana mišljenja i zabrinutost interesnih strana. Identifikacija rizika

odgovara na pitanje "Šta bi moglo poći po zlu?", uključujući utvrđivanje mogućih posljedica. To daje osnovu za daljnje korake u postupku upravljanja rizikom kvaliteta.

**Analiza rizika** je procjena rizika povezanog sa identifikovanim opasnostima. To je kvalitativni ili kvantitativni postupak povezivanja vjerojatnoće pojave i ozbiljnosti štete. U nekim alatima upravljanja rizikom sposobnost otkrivanja štete (*detectability*) takođe utiče na procjenu rizika.

**Vrednovanje rizika** upoređuje identifikovani i analizirani rizik sa datim kriterijumima rizika. Procjene rizika uzimaju u obzir snagu dokaza za sva tri suštinska pitanja.

Pri efektivnoj procjeni rizika važna je robusnost seta podataka, jer ona određuje kvalitet izlaznih rezultata. Otkrivanje pretpostavki i razumnih izvora nesigurnosti povećava povjerenje u ovaj izlazni rezultat i/ili pomaže u identifikovanju njegovih ograničenja. Nesigurnost je posljedica kombinacije nepotpunog znanja o procesu i njegove očekivane ili neočekivane varijabilnosti. Tipični izvori nesigurnosti uključuju praznine u znanju iz oblasti farmacije i razumijevanju procesa, izvori štete (npr. načini neuspjeha postupka, izvori varijabilnosti) i vjerovatnoću otkrivanja problema.

Izlazni rezultat procjene rizika je ili kvantitativna procjena rizika ili kvalitativni opis opsega rizika. Kada se rizik izražava kvantitativno, koristi se numerička vjerovatnoća. Alternativno, rizik se može izraziti korišćenjem kvalitativnih opisa, poput "visok", "srednji" ili "nizak", koji se definišu što je detaljnije moguće. Ponekad se "rezultat rizika" koristi za dalje definisanje opisa u rangiranju rizika. U kvantitativnim procjenama rizika, procjena rizika obezbjeđuje vjerovatnoću određene posljedice, s obzirom na set okolnosti koje generišu rizik. Stoga je kvantitativna procjena rizika korisna za posljedice pojedinačno. Alternativno, neki alati upravljanja rizikom koriste mjeru relativnog rizika za kombinovanje više nivoa ozbiljnosti i vjerovatnoće u ukupnoj procjeni relativnog rizika. Međufaze u procesu bodovanja ponekad mogu koristiti kvantitativnu procjenu rizika.

#### 4.4. Kontrola rizika

**Kontrola rizika** uključuje donošenje odluka o smanjenju i/ili prihvatanju rizika. Svrha kontrole rizika je smanjiti rizik na prihvatljiv nivo. Količina napora koji se koristi za kontrolu rizika je proporcionalna značaju rizika. Donosioci odluka mogu da koriste različite procese, uključujući analizu koristi i troškova, za razumijevanje optimalnog nivoa kontrole rizika.

Kontrola rizika može da se fokusira na sljedeća pitanja:

- Da li je rizik iznad prihvatljivog nivoa?
- Šta može da se uradi za smanjenje ili uklanjanje rizika ?
- Koja je odgovarajuća ravnoteža između koristi, rizika i resursa?
- Da li se uvode novi rizici kao rezultat identifikovanih rizika koji se kontrolišu?

**Smanjenje rizika** se fokusira na procese ublažavanja ili izbjegavanja rizika kvaliteta kada prelazi specificirani (prihvatljiv) nivo (vidjeti sliku 1). Smanjenje rizika može da uključi aktivnosti preduzete radi ublažavanja ozbiljnosti i vjerovatnoće štete. Proces koji poboljšavaju otkrivanje opasnosti i rizika kvaliteta mogu se takođe koristiti kao dio strategije kontrole rizika. Implementacija mjera smanjenja rizika može da unese nove rizike u sistem ili da poveća značaj ostalih postojećih rizika. Stoga bi moglo da bude odgovarajuće da se ponovo provjeri procjena rizika da bi se identifikovale i procijenile sve moguće izmjene u riziku nakon implementacije procesa za smanjenje rizika.

**Prihvatanje rizika** je odluka da se rizik prihvati. Prihvatanje rizika može da bude formalna odluka o prihvatanju preostalog rizika ili može da bude pasivna odluka u kojoj preostali rizici nisu specificirani. Za neke vrste štete čak i najbolje prakse upravljanja rizikom kvaliteta možda neće u potpunosti eliminisati rizik. U tim okolnostima može se dogovoriti primjena odgovarajuće strategije upravljanja rizikom kvaliteta i da je rizik kvaliteta sveden na određeni (prihvatljiv) nivo. Ovaj (određeni) prihvatljiv nivo zavisi od mnogih parametara i o njemu se odlučuje od slučaja do slučaja.

#### **4.5. Komunikacija rizika**

**Komunikacija rizika** je razmjena informacija o riziku i upravljanju rizikom između donosilaca odluka i drugih. Strane mogu da komuniciraju u bilo kojoj fazi postupka upravljanja rizikom (vidjeti sliku 1: isprekidane strelice). Izlazni rezultat/rezultat postupka upravljanja rizikom kvaliteta treba na odgovarajući način iskomunicirati i dokumentovati (vidjeti sliku 1: pune strelice). Komunikacija može da uključi zainteresovane strane; npr. regulatori i industrija, industrija i pacijent, u kompaniji, industriju ili regulatorno tijelo itd. Uključene informacije mogu da se odnose na postojanje, prirodu, oblik, vjerovatnoću, ozbiljnost, prihvatljivost, kontrolu, liječenje, otkrivanje ili druge aspekte rizika kvaliteta. Komunikacija ne mora da se sprovodi za svako prihvatanje rizika. Između industrije i regulatornih tijela, komunikacija u vezi sa odlukama o upravljanju rizikom kvaliteta može da se vrši postojećim kanalima kako je određeno propisima i smjernicama.

#### **4.6. Pregled rizika**

Upravljanje rizikom je konstantan dio postupka upravljanja kvalitetom. Potrebno je implementirati mehanizam za pregled ili praćenje događaja.

Izlazni rezultati /rezultati postupka upravljanja rizikom se pregledaju da bi se uzela u obzir nova znanja i iskustva. Jednom kada je postupak upravljanja rizikom kvaliteta pokrenut, postupak se nastavlja koristiti za događaje koji mogu da utiču na originalnu odluku o upravljanju rizikom kvaliteta, bilo da su ti događaji planirani (npr. rezultati pregleda proizvoda, inspekcije, provjere, kontrola izmjena) ili neplanirani (npr. osnovni uzrok iz istraga neuspjeha, opoziv). Učestalost svakog pregleda se bazira na nivou rizika. Pregled rizika može da uključi preispitivanje odluka o prihvatanju rizika (tačka 4.4) .

### **5. Metodologija upravljanja rizikom**

Upravljanje rizikom kvaliteta podržava naučni i praktični pristup donošenju odluka. Obezbjeđuje dokumentovane, transparentne i ponovljive metode za izvršavanje koraka u postupku upravljanja rizikom kvaliteta na bazi trenutnih saznanja o procjeni vjerovatnoće, ozbiljnosti i ponekad prepoznatljivosti rizika.

Tradicionalno, rizici kvaliteta se procjenjuju i njima se upravlja na razne neformalne načine (empirijski i/ili interni postupci) bazirani na, na primjer, kompilaciji opažanja, trendova i drugih informacija. Takvi pristupi nastavljaju da obezbjeđuju korisne informacije koje mogu da podrže teme kao što su rješavanje reklamacija, defekti kvaliteta, odstupanja i alokacija resursa.

Pored toga, farmaceutska industrija i regulatori mogu da procijene i upravljaju rizikom koristeći priznate alate za upravljanje rizikom i/ili interne postupke (npr. standardni operativni postupci). Ispod je neiscrpan spisak nekih od ovih alata (detaljnije u Aneksu 1 i poglavlju 8):

- Osnovne metode olakšavanja upravljanja rizikom (dijagrami toka, kontrolni listovi itd.);
- Analiza efekata u slučaju neizvršenja (*Failure Mode Effects Analysis – FMEA*);

- Analiza efekata i kritičnosti u slučaju neizvršenja (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA*);
- Analiza stabla nedostataka (*Fault Tree Analysis – FTA*);
- Analiza opasnosti i kritične kontrolne tačke (*Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP*);
- Studija izvodljivosti u slučaju opasnosti (*Hazard Operability Analysis – HAZOP*);
- Preliminarna analiza opasnosti (*Preliminary Hazard Analysis – PHA*);
- Rangiranje i filtriranje rizika;
- Podrška statističkim alatima.

Možda bi bilo prikladno prilagoditi ove alate za upotrebu u određenim područjima koja se odnose na aktivnu supstancu i kvalitet lijeka. Metode upravljanja rizikom kvaliteta i prateći statistički alati mogu da se koriste u kombinaciji (npr. procjena rizika vjerovatnoće). Kombinovana upotreba pruža fleksibilnost koja može da olakša primjenu načela upravljanja rizikom kvaliteta.

Stepen strogosti i formalnosti upravljanja rizikom kvaliteta odražava dostupno znanje i srazmjeran je složenosti i/ili kritičnosti pitanja koje treba riješiti.

## **6. Integracija upravljanja rizikom kvaliteta u industrijske i regulatorne operativne aktivnosti**

Upravljanje rizicima kvaliteta je postupak koji podržava naučno bazirane i praktične odluke kada se integriše u sisteme kvaliteta (vidjeti Aneks II). Kao što je istaknuto u Uvodu, odgovarajuća upotreba upravljanja rizikom kvaliteta ne oslobađa industriju od obaveze da se pridržava regulatornih zahtjeva. Međutim, efektivno upravljanje rizikom kvaliteta može da olakša bolje i informisanije odluke, regulatorima može obezbijediti veće osiguranje sposobnosti kompanije da se nosi s potencijalnim rizicima i može da utiče na opseg i nivo direktnog regulatornog nadzora. Pored toga, upravljanje rizikom kvaliteta može da olakša bolje korišćenje resursa svim stranama.

Obuka i industrijskog i regulatornog osoblja u procesima upravljanja rizikom kvaliteta obezbjeđuje veće razumijevanje procesa donošenja odluka i izgrađuje povjerenje u rezultate upravljanja rizikom kvaliteta.

Upravljanje rizikom kvaliteta se integriše u postojeće operativne aktivnosti i odgovarajuće dokumentuje. Aneks II pruža primjere situacija u kojima upotreba postupka upravljanja rizikom kvaliteta može da pruži informacije koje se potom mogu koristiti u raznim farmaceutskim operativnim aktivnostima. Ovi primjeri su samo u ilustrativne svrhe i ne treba ih smatrati konačnim ili iscrpnim spiskom. Ovi primjeri nisu namijenjeni stvaranju novih očekivanja izvan zahtjeva postavljenih u važećim propisima.

Primjeri za operativne aktivnosti industrije i regulatora (vidjeti Aneks II):

- Upravljanje kvalitetom.

Primjeri za operativne i druge aktivnosti industrije (vidjeti Aneks II):

- Razvoj;
- Prostor, oprema i pomoćni sistemi;
- Upravljanje materijalima;
- Proizvodnja;
- Laboratorijska kontrola i ispitivanje stabilnosti;
- Pakovanje i obilježavanje.

Primjeri za regulatorne operacije (vidjeti Aneks II):

- Inspekcije i aktivnosti procjene.

Iako će se regulatorne odluke i dalje donositi na regionalnoj osnovi, zajedničko razumijevanje i primjena načela upravljanja rizikom kvaliteta mogu da olakšaju međusobno povjerenje i promovišu dosljednije odluke među regulatorima na bazi istih informacija. Ova saradnja može da bude važna u razvoju politika i smjernica koje integrišu i podržavaju prakse upravljanja rizikom kvaliteta.

## 7. Definicije

**Donosilac(i) odluke:** Lica sa kompetencijom i ovlašćenjem za donošenje odgovarajućih i pravovremenih odluka o upravljanju rizikom kvaliteta.

**Detektibilnost:** sposobnost otkrivanja ili utvrđivanja postojanja, prisutnosti ili činjenice opasnosti.

**Šteta:** Šteta po zdravlje, uključujući štetu koja može da nastane gubitkom kvaliteta proizvoda ili njegove dostupnosti.

**Opasnost:** Potencijalni izvor štete (ISO/ EC Vodič 51).

**Životni ciklus proizvoda:** sve faze u životnom vijeku proizvoda od početnog razvoja preko marketinga pa sve do prekida proizvodnje.

**Kvalitet:** Step en do kog skup svojstvenih osobina proizvoda, sistema ili procesa ispunjava zahtjeve (vidjet definiciju ICH Q6A posebno za "kvalitet" aktivnih supstanci i lijekova (medicinskih proizvoda)).

**Upravljanje rizikom kvaliteta:** sistemski postupak procjene, kontrole, komunikacije i pregleda rizika kvaliteta lijeka tokom životnog ciklusa proizvoda.

**Sistem kvaliteta:** Zbir svih aspekata sistema koji implementira politiku kvaliteta i osigurava ispunjavanje ciljeva kvaliteta.

**Zahtjevi:** Eksplicitne ili implicitne potrebe ili očekivanja pacijenata ili njihovih zamjena (npr. zdravstvenih radnika, regulatora i zakonodavaca). U ovom dokumentu se "zahtjevi" odnose ne samo na statutarne, zakonske ili regulatorne zahtjeve, već i na takve potrebe i očekivanja.

**Rizik:** Kombinacija vjerovatnoće nastanka štete i ozbiljnosti te štete (ISO/IEC Vodič 51).

**Prihvatanje rizika:** Odluka o prihvatanju rizika (ISO Vodič 73).

**Analiza rizika:** Procjena rizika povezanog s identifikovanim opasnostima.

**Procjena rizika:** Sistemski postupak organizovanja informacija da podrže odluku o riziku koja se donosi u okviru procesa upravljanja rizikom. Sastoji se od utvrđivanja opasnosti i analize i vrednovanja rizika povezanih sa izloženošću tim opasnostima.

**Komunikacija rizika:** Razmjena informacija o riziku i upravljanju rizikom između donosilaca odluka i ostalih zainteresovanih strana.

**Kontrola rizika:** Mjere kojima se implementiraju odluke o upravljanju rizicima (Vodič ISO 73).

**Vrednovanje rizika:** Upoređivanje procijenjenog rizika prema datim kriterijumima rizika pomoću kvantitativne ili kvalitativne skale za određivanje značaja rizika.



**Identifikacija rizika:** Sistemska upotreba informacija za identifikaciju potencijalnih izvora štete (opasnosti) koji se odnose na pitanje rizika ili opis problema.

**Upravljanje rizikom:** Sistemska primjena politika, postupaka i praksi upravljanja kvalitetom na zadatke procjene, kontrole, komuniciranja i pregleda rizika.

**Smanjenje rizika:** Mjere preduzete za smanjenje vjerovatnoće nastanka štete i ozbiljnost te štete.

**Pregled rizika:** Pregled ili praćenje izlaznog rezultata/rezultata postupka upravljanja rizikom uzimajući u obzir (ako je odgovarajuće) novo znanje i iskustvo o riziku.

**Ozbiljnost:** Mjera mogućih posljedica opasnosti.

**Zainteresovana strana:** Bilo koji pojedinac, grupa ili organizacija koji mogu uticati ili biti pogođeni rizikom ili koji smatraju da na njih utiče. Donosioci odluka takođe mogu biti zainteresovana strana. U svrhu ove smjernice, primarne zainteresovane strane su pacijent, zdravstveni radnik, regulatorno tijelo i industrija.

**Trend:** Statistički pojam koji se odnosi na smjer ili brzinu promjene varijabile(a).

## 8. Reference

ICH Q8 Farmaceutski razvoj.

ISO/IEC Vodič 73:2002 – Upravljanje rizicima–Rječnik–Smjernice za upotrebu u standardima.

ISO/IEC Vodič 51:1999 – Sigurnosni aspekti–Smjernice za njihovo uključivanje u standarde.

Mapiranje procesa prema američkoj produktivnosti i Centar za kvalitet, 2002, ISBN 1928593739.

IEC 61025 – Analiza stabla nedostataka (FTA).

IEC 60812 Tehnike analize za pouzdanost sistema – Postupci za analizu efekata u slučaju neizvršenja (FMEA).

Analiza efekata u slučaju neizvršenja, FMEA od teorije do izvršenja, 2<sup>nd</sup> Edition 2003, D.H. Stamatis, ISBN 0873895983.

Smjernice za analize efekata u slučaju neizvršenja (FMEA) za medicinska sredstva, 2003, Dyadem Press, ISBN 0849319102.

Baza FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996, ISBN 0527763209.

Tehnički izvještaj WHO, serija br. 908, 2003, Aneks 7. Primjena metodologije analize opasnosti i kritične kontrolne točke (HACCP) za farmaceutske proizvode.

IEC 61882 – Studija izvodljivosti u slučaju opasnosti (HAZOP).

ISO 14971:2000 – Primjena upravljanje rizikom na medicinska sredstva.

ISO 7870:1993 – Kontrolne karte.

ISO 7871:1997 – Kumulativne zbirne karte.

ISO 7966:1993 – Karte prihvatljivosti kontrole.

ISO 8258:1991 – Shewhart karte kontrole.

Šta je ukupna kontrola kvaliteta?; Japanski put, Kaoru Ishikawa (preveo David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.

## **Aneks I: Metode i alati za upravljanje rizikom**

Svrha ovog aneksa je da pruži opšti pregled i reference za neke od primarnih alata koji mogu da se koriste u upravljanje rizikom kvaliteta od industrije i regulatora. Reference su uključene kao pomoć za sticanje više znanja i detalja o pojedinom alatu. Ovo nije iscrpan spisak. Važno je napomenuti da ni jedan alat ili skup alata nije primjenjiv na svaku situaciju u kojoj se koristi postupak upravljanja kvalitetom.

### **I.1 Osnovne metode olakšavanja upravljanja rizikom**

Neke jednostavne tehnike koje se obično koriste za strukturiranje upravljanja rizikom organizovanjem podataka i koje olakšavaju donošenje odluka su:

- dijagrami unosa;
- listovi za provjeru;
- mapiranje procesa;
- dijagrami uzroka i efekata (koji se nazivaju i Ishikawa dijagram ili dijagram riblje kosti).

### **I.2 Analiza efekata u slučaju neizvršenja (Failure Mode Effects Analysis – FMEA)**

FMEA (vidjeti IEC 60812) obezbjeđuje vrednovanje mogućih načina neuspjeha za procese i njihov vjerovatni učinak na izlazne rezultate i/ili performanse proizvoda. Jednom kad se uspostave načini neuspjeha, smanjenje rizika može da se koristi za uklanjanje, zadržavanje, smanjenje ili kontrolu potencijalnih kvarova. FMEA se oslanja na razumijevanje proizvoda i procesa. FMEA metodološki raščlanjuje analizu složenih procesa na korake kojima se može upravljati. Moćan je alat za sažimanje važnih načina neuspjeha, faktora koji uzrokuju te neuspjehe i vjerovatnih efekata tih neuspjeha.

#### ***Potencijalna područja upotrebe(a)***

FMEA se može koristiti za utvrđivanje prioriteta i praćenje efektivnosti aktivnosti kontrole rizika.

FMEA može da se primijeni na opremu i prostor i može da se koristi za analizu proizvodnog postupka i njegovih efekata na proizvod ili postupak. Identifikuje elemente/operativne aktivnosti u sistemu koji ga čine ranjivim. Izlazni rezultati/rezultati FMEA mogu da se koriste kao osnova za dizajn ili dalju analizu ili za usmjeravanje raspoređivanja resursa.

### **I.3 Analiza efekata i kritičnosti u slučaju neizvršenja (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA)**

FMEA se može proširiti tako da uključi istragu stepena ozbiljnosti posljedice, njihove odgovarajuće vjerovatnoće pojave i njihovu detektibilnost, čime postaje Analiza efekata i kritičnosti (FMECA; vidjeti IEC 60812). Da bi se takva analiza mogla sprovesti, treba utvrditi specifikacije proizvoda ili postupka. FMECA može identifikovati mjesta na kojima bi dodatne preventivne akcije mogle biti odgovarajuće kako bi se umanjili rizici.

#### ***Potencijalna područja upotrebe(a)***

Primjena FMECA u farmaceutskoj industriji uglavnom treba da se koristi za neuspjehe i rizike povezane sa procesima proizvodnje; međutim, nije ograničena na tu primjenu. Izlazni rezultat FMECA je "rezultat" relativnog rizika za svaki način neuspjeha, koji se koristi za rangiranje načina na bazi relativnog rizika.

#### **I.4 Analiza stabla nedostataka (FTA)**

Alat FTA (vidjeti IEC 61025) je pristup je koji pretpostavlja neuspjeh funkcionalnosti proizvoda ili postupka. Ovaj alat procjenjuje neuspjehe sistema (ili podsistema) jedan po jedan, ali može da kombinuje više uzroka neuspjeha identifikovanjem uzročnih lanaca. Rezultati su slikovno predstavljeni u obliku stabla načina neuspjeha. Na svakom nivou se u stablu opisuju kombinacije načina neuspjeha sa logičnim operatorima (AND, OR, itd.). FTA se oslanja na razumijevanje procesa od eksperata kako bi identifikovao uzročne faktore.

##### ***Potencijalna područja upotrebe(a)***

FTA može da koristi za utvrđivanje puta do osnovnog uzroka neuspjeha. FTA može da se koristiti za istraživanje žalbi ili odstupanja da bi se u potpunosti razumio njihov osnovni uzrok i da bi se obezbijedilo da će namjeravana poboljšanja u potpunosti riješiti problem i neće dovesti do drugih problema (npr. riješiti jedan problem, a uzrokovati drugi). Analiza stabla grešaka je efektivan alat za procjenu uticaja više faktora na određeno pitanje. Izlazni rezultat FTA uključuje vizuelni prikaz načina neuspjeha. Koristan je i za procjenu rizika i za razvoj programa praćenja.

#### **I.5 Analiza opasnosti i kritične kontrolne tačke (HACCP)**

HACCP je sistemski, proaktivni i preventivni alat za obezbjeđivanje kvaliteta proizvoda, pouzdanosti i sigurnosti (vidijeti SZO Serija tehničkih izvještaja br. 908, 2003, Aneks 7). To je strukturirani pristup koji primjenjuje tehnička i naučna načela za analizu, procjenu, prevenciju i kontrolu rizika ili neželjenih posljedica opasnosti zbog dizajna, razvoja, proizvodnje i upotrebe proizvoda.

HACCP se sastoji od sljedećih sedam koraka:

1. sprovesti analizu opasnosti i identifikovati preventivne mjere za svaki korak postupka;
2. odrediti kritične kontrolne tačke;
3. ustanoviti kritične granice;
4. uspostaviti sistem za nadzor kritičnih kontrolnih tačaka;
5. uspostaviti korektivne mjere koje treba preduzeti kada praćenje pokaže da kritične kontrolne tačke nisu u stanju kontrole;
6. uspostaviti sistem za provjeru da HACCP sistem funkcioniše efektivno;
7. uspostaviti sistem za vođenje evidencije.

##### ***Potencijalna područja upotrebe(a)***

HACCP može da se koristi za identifikaciju i upravljanje rizicima povezanim sa fizičkim, hemijskim i biološkim opasnostima (uključujući mikrobiološku kontaminaciju). HACCP je najkorisniji kada je razumijevanje proizvoda i procesa dovoljno sveobuhvatno da podrži identifikaciju kritičnih kontrolnih tačaka. Rezultat HACCP analize su informacije o upravljanju rizikom koje olakšavaju praćenje kritičnih tačaka ne samo u proizvodnom procesu već i u drugim fazama životnog ciklusa.

#### **I.6 Studija izvodljivosti u slučaju opasnosti (HAZOP)**

HAZOP (vidjeti IEC 61882) se bazira na teoriji koja pretpostavlja da su rizični događaji uzrokovani odstupanjima od dizajna ili operativnih namjera. To je sistemska tehnika razmjene ideja za prepoznavanje opasnosti pomoću takozvanih "riječi-vodiča". "Riječi-vodiči" (npr. ne, više, osim, dio itd.) primjenjuju se na relevantne parametre (npr. kontaminacija, temperatura) kako bi se identifikovala potencijalna odstupanja od uobičajene upotrebe ili namjere dizajna.

HAZOP često koristi tim ljudi sa stručnošću koja pokriva dizajn procesa ili proizvoda i njegovu primjenu.

#### ***Potencijalna područja upotrebe(a)***

HAZOP može da se primijeni na procese proizvodnje, uključujući povjerenu proizvodnju i formulaciju, kao i dobavljače, opremu i prostor za aktivne supstance i lijekove. Takođe se koristi prvenstveno u farmaceutskoj industriji za procjenu procesa opasnosti za bezbjednost. Kao što je slučaj sa HACCP, izlazni rezultat HAZOP-ove analize je spisak kritičnih operacija za upravljanje rizikom. To olakšava redovno praćenje kritičnih tačaka u procesu proizvodnje.

### **I.7 Preliminarna analiza opasnosti (PHA)**

PHA je alat za analizu baziran na primjeni prethodnog iskustva ili znanja o opasnosti ili neuspjehu utvrđivanja budućih opasnosti, opasnih situacija i događaja koji mogu da prouzrokuju štetu, kao i za procjenu njihove vjerovatnoće dešavanja za određenu aktivnost, prostor, proizvod ili sistem. Alat se sastoji od:

- 1) identifikacije mogućnosti da se dogodi rizični događaj,
- 2) kvalitativno vrednovanje opsega moguće povrede ili štete po zdravlje koje mogu nastati i
- 3) relativnog rangiranja opasnosti pomoću kombinacije težine i vjerovatnoće dešavanja, i
- 4) utvrđivanje mogućih korektivnih mjera.

#### ***Potencijalna područja upotrebe(a)***

PHA može da bude koristan pri analizi postojećih sistema ili utvrđivanju prioriteta opasnosti tamo gdje okolnosti sprečavaju upotrebu opsežnije tehnike. Može da se koristi za dizajn proizvoda, procesa i prostora, kao i za procjenu vrsta opasnosti za opštu vrstu proizvoda, zatim klasu proizvoda i na kraju određeni proizvod. PHA se najčešće koristi rano u razvoju projekta kada je malo podataka o detaljima dizajna ili operativnim postupcima; stoga će često biti preteča daljih studija. Uobičajeno, opasnosti identifikovane u PHA se dalje procjenjuju sa drugim alatima za upravljanje rizicima poput onih u ovoj tački.

### **I.8 Rangiranje rizika i filtriranje**

Rangiranje i filtriranje rizika je alat za poređenje i rangiranje rizika. Rang rizika složenih sistema obično zahtijeva vrednovanje više različitih kvantitativnih i kvalitativnih faktora za svaki rizik. Alat uključuje razdvajanje osnovnog pitanja rizika na onoliko komponenata koliko je potrebno da se pronađu faktori uključeni u rizik. Ti faktori se kombinuju u jedan relativni rezultat rizika koji se zatim može koristiti za rangiranje rizika. "Filteri", u obliku ponderisanih faktora ili graničnih vrijednosti za ocjene rizika, mogu da se koriste za skaliranje ili prilagođavanje rangiranja rizika ciljevima upravljanja ili politike.

#### ***Potencijalna područja upotrebe(a)***

Rangiranje i filtriranje rizika mogu da se koriste za određivanje prioriteta mjesta proizvodnje za inspekciju/reviziju od strane regulatora ili industrije. Metode rangiranja rizika posebno su korisne u situacijama u kojima su portfolio rizika i osnovne posljedice kojima treba upravljati raznoliki i teško ih je porediti pomoću jednog alata. Rangiranje rizika je korisno kada menadžment treba da procijeni i kvantitativno i kvalitativno procijenjene rizike u istom organizacionom okviru.

## **I.9 Podrška statističkih alata**

Statistički alati mogu da podrže i olakšaju upravljanje rizikom kvaliteta. Oni mogu da omogućé efektivnu procjenu podataka, pomognu u utvrđivanju važnosti seta(ova) podataka i olakšaju pouzdanije donošenje odluka. Obezbjeđuje se spisak nekih od glavnih statističkih alata koji se obično koriste u farmaceutskoj industriji:

- Kontrolne karte, na primjer:
  - Kontrolne karte prihvatljivosti (vidjeti ISO 7966);
  - Kontrolne karte sa aritmetičkim prosjekom i ograničenjima upozorenja (vidjeti ISO 7873);
  - Kumulativne zbirne karte (vidjeti ISO 7871);
  - Shewhart kontrolne karte (vidjeti ISO 8258);
  - Ponderisani pokretni prosjek.
- Dizajn eksperimenata (DOE);
- Histogrami;
- Pareto karte;
- Analiza sposobnosti procesa.

## **Aneks II: Moguće primjene upravljanje rizikom kvaliteta**

Ovaj prilog je namijenjen identifikaciji mogućih primjena načela i alata za upravljanje rizikom kvaliteta od strane industrije i regulatora. Međutim, odabir pojedinih alata za upravljanje rizikom u potpunosti zavisi od specifičnih činjenica i okolnosti.

Ovi su primjeri dati u ilustrativne svrhe i samo predlažu potencijalne upotrebe upravljanja rizikom kvaliteta. Ovaj Aneks nije namijenjen stvaranju novih očekivanja iznad trenutnih regulatornih zahtjeva.

### **II.1 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio integrisanog upravljanja kvalitetom**

#### **Dokumentacija**

Pregledati trenutna tumačenja i primjenu regulatornih očekivanja;  
Utvrđiti poželjnost i/ili razviti sadržaj SOP-ova, smjernice itd.

#### **Obuka i edukacija**

Odrediti prikladnost početne i/ili kontinuirane obuke bazirane na edukaciji, iskustvu i radnim navikama osoblja, kao i na periodičnoj procjeni prethodne obuke (npr. njene efektivnosti);  
Identifikovati obuku, iskustvo, kvalifikacije i fizičke sposobnosti koje omogućavaju osoblju da operativnu aktivnost izvede pouzdano bez neželjenog uticaja na kvalitet proizvoda.

#### **Defekti kvaliteta**

Obezbijediti osnov za identifikaciju, procjenu i komunikaciju potencijalnog uticaja sumnje na defekt kvaliteta, žalbu, trend, odstupanje, istragu, rezultat van specifikacije itd.;  
Olakšati komunikaciju o riziku i odrediti odgovarajuće mjere za rješavanje značajnih defekata proizvoda, u saradnji s regulatornim tijelima (npr. povlačenje).

## **Revizija/inspekcija**

Definisati učestalost i opseg provjera, i internih i eksternih, uzimajući u obzir faktore, kao što su:

- postojeći zakonski zahtjevi;
- cjelokupni status usaglašenosti i historijat kompanije ili prostora;
- pouzdanost mjera upravljanja rizikom kvaliteta kompanije;
- složenost mjesta proizvodnje;
- složenost procesa proizvodnje;
- složenost proizvoda i njegov terapijski značaj;
- broj i značaj defekata kvaliteta (npr. povlačenje);
- rezultati prethodnih provjera/inspekcija;
- velike izmjene zgrade, opreme, procesa, ključnog osoblja;
- iskustvo sa proizvodnjom proizvoda (npr. učestalost, količina, broj serija);
- rezultati ispitivanja službenih kontrolnih laboratorija.

## **Periodični pregled**

Izabrati, procijeniti i tumačiti rezultate trenda podataka u okviru pregleda kvaliteta proizvoda; Tumačiti praćenje podataka (npr. za podršku procjeni prikladnosti revalidacije ili izmjene u uzorkovanju).

## **Upravljanje izmjenama/kontrola izmjena**

Upravljanje izmjenama na bazi znanja i informacija prikupljenih u farmaceutskom razvoju i tokom proizvodnje;

Procijeniti uticaj izmjena na dostupnost konačnog proizvoda;

Procijeniti uticaj izmjena prostora, opreme, materijala, proizvodnog procesa ili tehničkih transfera na kvalitet proizvoda;

Odrediti odgovarajuće mjere koje prethode implementaciji izmjene, npr. dodatno ispitivanje, (re)kvalifikacija, (re)validacija ili komunikacija sa regulatorima.

## **Kontinuirano unapređenje**

Olakšati kontinuirano unapređenje procesa tokom životnog ciklusa proizvoda.

## **II.2 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio regulatornih operativnih aktivnosti**

### **Aktivnosti inspekcije i procjene**

Asistirati u raspodjeli resursa, uključujući, na primjer, planiranje i učestalost inspekcije i intenzitet inspekcije i procjene (vidjeti dio "Revizija" u Aneksu II.1.);

Procijeniti značaj, na primjer, defekata kvaliteta, potencijalnih povlačenja i nalaza inspekcije;

Utvrđiti prikladnost i vrstu regulatornog praćenja nakon inspekcije;

Procijeniti podatke koje je podnijela industrija uključujući informacije o farmaceutskom razvoju;

Procijeniti uticaj predloženih varijacija ili izmjena;

Identifikovati rizike koji bi trebali da budu iskomunicirani između inspektora i provjeravača da bi se olakšalo bolje razumijevanje kako se rizici mogu kontrolisati ili su kontrolisani (npr. parametarsko oslobađanje, analitička tehnologija procesa (*Process Analytical Technology, PAT*)).

### **II.3 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio razvoja**

Dizajnirati kvalitetan proizvod i njegov proces proizvodnje da bi se konstantno postizale željene performanse proizvoda (vidjeti ICH Q8);

Poboljšati znanje o performansama proizvoda kroz širok raspon osobina materijala (npr. raspodjela veličine čestica, sadržaj vlage, osobine protoka), opcije obrade i procesne parametre; Procijeniti kritične osobine sirovina, rastvora, aktivnih farmaceutskih sastojaka (API), polaznih materijala, pomoćnih supstanci ili materijala za pakovanje;

Utvrđiti odgovarajuće specifikacije, identifikovati kritične parametre procesa i uspostaviti kontrolu proizvodnje (npr. korišćenjem informacija iz farmaceutskih razvojnih studija u vezi sa kliničkim značajem osobina kvaliteta i sposobnosti da se kontrolišu tokom obrade);

Smanjiti varijabilnost osobina kvaliteta:

- smanjiti defekte proizvoda i materijala;
- smanjiti defekte proizvodnje.

Procijeniti potrebu za dodatnim studijama (npr. bioekvivalencije, stabilnosti) u vezi sa povećanjem i transferom tehnologije;

Iskoristiti koncept "prostor za dizajn" (vidjeti ICH Q8)

### **II.4 Upravljanje rizikom kvaliteta za prostore, opremu i pomoćne sisteme**

#### **Dizajn prostora/opreme**

Odrediti odgovarajuće zone prilikom dizajniranja zgrada i prostora, npr.

- protok materijala i osoblja;
- minimiziranje kontaminacije;
- mjere kontrole štetočina;
- sprečavanje zamjena (*mix-ups*);
- otvorena nasuprot zatvorenoj opremi;
- čiste sobe nasuprot tehnologijama izolatora;
- namjenski ili odvojeni prostor/oprema.

Odrediti odgovarajuće materijale za kontakt sa proizvodom za opremu i kontejnere (npr. odabir nerđajućeg čelika određenog stepena uglačanosti, poklopaca, sredstava za podmazivanje);

Odrediti odgovarajuće pomoćne sisteme (npr. para, plinovi, izvor energije, kompresovani vazduh, grijanje, ventilacija i klimatizacija (HVAC), voda);

Utvrđiti odgovarajuće preventivno održavanje povezane opreme (npr. spisak potrebnih rezervnih dijelova).

#### **Higijenski aspekti u prostoru**

Zaštiti proizvod od opasnosti životne sredine, uključujući hemijske, mikrobiološke i fizičke opasnosti (npr. utvrđivanje odgovarajuće odjeće i obuće, higijenska pitanja);

Zaštititi životnu sredinu (npr. osoblje, mogućnost unakrsne kontaminacije) od opasnosti povezanih sa proizvodom koji se proizvodi.

### **Kvalifikacija prostora/opreme/pomoćnih sistema**

Odrediti cilj i opseg kvalifikacije prostora, zgrada i proizvodne opreme i/ili laboratorijskih instrumenata (uključujući odgovarajuće metode kalibracije).

### **Čišćenje opreme i kontrola životne sredine**

Razlikovati napore i odluke bazirane na namjeravanoj upotrebi (npr. višestruka u odnosu na jednonamjensku, serijska u odnosu na kontinuiranu proizvodnju);  
Utvditi prihvatljive (specificirane) granice validacije čišćenja.

### **Kalibracija/preventivno održavanje**

Postaviti odgovarajuće rasporede kalibracije i održavanja.

### **Kompjuterski sistemi i kompjuterski kontrolisana oprema**

Izabrati dizajn kompjuterskog hardvera i softvera (npr. modularni, strukturirani, tolerancija neuspjeha);

Da bi se utvrdio opseg validacije, npr.

- identifikacija kritičnih parametara performansi;
- odabir zahtjeva i dizajna;
- pregled koda;
- opseg ispitivanja i metoda ispitivanja;
- pouzdanost elektronskih zapisa i potpisa.

## **II.5 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio upravljanja materijalima**

### **Procjena i vrednovanje dobavljača i ugovornih proizvođača**

Obezbijediti sveobuhvatno vrednovanje dobavljača i ugovornih proizvođača (npr. provjera, sporazumi o kvalitetu dobavljača).

### **Polazni materijal**

Procijeniti razlike i moguće rizike kvaliteta povezane sa varijabilnošću polaznih materijala (npr. starost, put sinteze).

### **Upotreba materijala**

Odrediti da li je prikladno koristiti materijal u karantinu (npr. za dalju internu obradu);  
Utvditi prikladnost ponovne obrade, prerade, korišćenja vraćenih roba.

### **Uslovi skladištenja, logistike i distribucije**

Procijeniti adekvatnost aranžmana da bi se obezbijedilo održavanje odgovarajućih uslova skladištenja i transporta (npr. temperatura, vlažnost, dizajn kontejnera);



Utvrđiti uticaj odstupanja od uslova skladištenja ili transporta na kvalitet proizvoda (npr. upravljanje hladnim lancem) u vezi sa ostalim smjernicama ICH-a;  
Održavati infrastrukturu (npr. sposobnost obezbjeđivanja odgovarajućih uslova isporuke, privremeno skladištenje, rukovanje opasnim materijalima i kontrolisanim supstancama, odobrenje carine);  
Obezbeđivanje informacija za osiguravanje dostupnosti lijekova (npr. rangiranje rizika za lanac snabdijevanja).

## **II.6 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio proizvodnje**

### **Validacija**

Utvrđiti cilj i opseg aktivnosti provjere, kvalifikacije i validacije (npr. analitičke metode, procesi, oprema i metode čišćenja);  
Utvrđiti opseg za aktivnosti praćenja (npr. uzorkovanje, praćenje i revalidacija);  
Razlikovati kritične i nekritične korake procesa da bi se olakšalo dizajniranje studije validacije.

### **Uzorkovanje i ispitivanje u procesu**

Procijeniti učestalosti i opseg kontrolnih ispitivanja u procesu (npr. za obrazlaganje smanjenog ispitivanja pod uslovima dokazane kontrole);  
Procijeniti i obrazložiti upotrebu procesnih analitičkih tehnologija (PAT) u vezi sa parametarskim i puštanjem u stvarnom vremenu.

### **Planiranje proizvodnje**

Utvrđiti odgovarajuće planiranje proizvodnje (npr. namjenski, kampanjski i istovremeni slijed djelova proizvodnog procesa).

## **II.7 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio laboratorijske kontrole i studija stabilnosti**

### **Rezultati van specifikacije**

Identifikovati potencijalne osnovne uzroke i korektivne mjere tokom istrage rezultata van specifikacije.

### **Vrijeme retestiranja/rok upotrebe**

Procijeniti adekvatnost skladištenja i ispitivanja međuproizvoda, pomoćnih supstanci i polaznih materijala.

## **II.8 Upravljanje rizikom kvaliteta kao dio pakovanja i obilježavanja**

### **Dizajn pakovanja**

Dizajnirati sekundarno pakovanje za zaštitu primarnog pakovanja proizvoda (npr. da bi se obezbijedila autentičnost proizvoda, čitljivost obilježavanja).

### **Izbor sistema za zatvaranje kontejnera**

Utvrđiti kritične parametre sistema za zatvaranje kontejnera.

### **Kontrola pakovanja**

Procedure kontrole obilježavanja dizajnirati na osnovu potencijalne mogućnosti zamjene različitih pakovanja, uključujući različite verzije istog pakovanja.