

Poglavlje 1

Farmaceutski sistem kvaliteta

Načelo

Nosilac dozvole za proizvodnju lijekova (u daljem tekstu: proizvođač lijekova) mora da obavlja proizvodnju na način kojim je obezbjeđeno da lijekovi kvalitetom odgovaraju predviđenoj namjeni, zahtjevima dozvole za lijek ili dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja, kako je odgovarajuće, i da u pogledu bezbjednosti, kvaliteta i efikasnosti ne predstavljaju rizik za zdravlje pacijenata. Ispunjenje zahtjeva kvaliteta odgovornost je višeg menadžmenta i zahtjeva učešće i posvećenost osoblja iz različitih sektora i različitog nivoa odgovornosti u kompaniji, kao dobavljača i distributera kompanije. Da bi zahtjevi kvaliteta bili pozdano ispunjeni uspostavlja se sveobuhvatno dizajniran i implementiran Farmaceutski sistem kvaliteta koji obuhvata dobru proizvođačku praksu (u daljem tekstu: GMP) i Upravljanje rizikom kvaliteta. Farmaceutski sistem kvaliteta¹ se u potpunosti dokumentuje, a njegova efektivnost se redovno prati. Svi djelovi Farmaceutskog sistema kvaliteta adekvatno raspolazu kompetentnim osobljem, odgovarajućim i dovoljnim prostorijama i opremom. Postoje i dodatne propisane obaveze za proizvođača lijekova i kvalifikovano(a) lice(a) (*Qualified Person, QP*).

Osnovni koncepti Upravljanja kvalitetom, GMP i Upravljanja rizikom kvaliteta međusobno su povezani. Oni su ovde opisani tako da se naglašavaju njihovi međusobni odnosi, kao i njihov fundamentalni značaj u proizvodnji i kontroli kvaliteta lijekova.

Farmaceutski sistem kvaliteta¹

1.1 Upravljanje kvalitetom je širok koncept koji obuhvata sva pitanja koja pojedinačno ili zajedno utiču na kvalitet lijeka. To je zbir svih organizovanih aktivnosti preduzetih u cilju obezbjeđenja kvaliteta lijekova koji je potreban za njihovu namjeravanu upotrebu. Iz tog razloga Upravljanje kvalitetom uključuje smjernice GMP.

1.2 Smjernice GMP se primjenjuju u svim fazama životnog ciklusa lijeka od proizvodnje ispitivanog lijeka, transfera tehnologije, komercijalne proizvodnje, do prestanka proizvodnje. Međutim, Farmaceutski sistem kvaliteta može da se proširi i na fazu farmaceutskog razvoja životnog ciklusa lijeka na način opisan u smjernici *ICH Q10*, koja iako je opciona, olakšava inovacije i stalno unapređenje i ojačavanje veze između farmaceutskog razvoja i proizvodnih aktivnosti. Smjernica *ICH Q10* može da se koristi kao dodatak sadržaju ovog poglavlja.

1.3 Obim i složenost aktivnosti kompanije lijekova uzimaju se u obzir prilikom razmatranja razvoja novog Farmaceutskog sistema kvaliteta ili modifikacija postojećeg. Dizajn sistema inkorporira odgovarajuća načela upravljanja rizikom, kao i upotrebu odgovarajućih alata. Dok se neki aspekti sistema primjenjuju u cijeloj kompaniji i drugi su specifični za određeno mjesto proizvodnje, efektivnost ovog sistema se po pravilu dokazuje na nivou mjesta proizvodnje.

¹ U članu 6. Direktive 2003/94/EC i 91/412/EEC propisan je zahtjev proizvođačima da uspostave i implementiraju efektivan farmaceutski sistem obezbjeđenja kvaliteta. Izraz Farmaceutski sistem kvaliteta se u ovom poglavlju koristi radi dosljednosti sa terminologijom iz smjernice ICH Q10. Za potrebe ovog poglavlja ovi termini se mogu smatrati međusobno zamjenljivim.

1.4 Farmaceutski sistem kvaliteta koji je odgovarajući za proizvodnju lijekova obezbjeđuje da:

- i) se realizacija lijeka postiže dizajnom, planiranjem, implementacijom, održavanjem i kontinuiranim unapređenjem sistema koji omogućava dosljednu isporuku lijeka sa odgovarajućim osobinama kvaliteta;
- ii) se znanjem o procesu i lijeku upravlja kroz sve faze životnog ciklusa;
- iii) je lijek dizajniran i razvijen na način koji uzima u obzir zahtjeve smjernica GMP;
- iv) su proizvodnja i operativne aktivnosti kontrole jasno definisane i smjernice GMP usvojene;
- v) su odgovornosti menadžera jasno definisane;
- vi) su izvršene pripreme za proizvodnju, nabavku i upotrebu ispravnih polaznih materijala i materijala za pakovanje, da se vrši odabir i praćenje dobavljača i potvrđuje da je svaka isporuka izvršena u odobrenom lancu snabdijevanja;
- vii) postoje procedure za obezbjeđivanje upravljanja povjerenim aktivnostima;
- viii) je uspostavljena faza kontrole o i da se održava i koristi efektivno praćenje i sistem kontrole performansi procesa i kvaliteta lijeka;
- ix) se rezultati praćenja procesa i lijeka uzimaju u obzir prilikom puštanja serije lijeka u promet, u istrazi odstupanja, kao i prilikom predlaganja preventivnih mjera za sprečavanje ponavljanja odstupanja u budućnosti;
- x) su obavljene sve neophodne kontrole kvaliteta međuproizvoda, procesne kontrole i validacije;
- xi) je kontinuirano unapređenje olakšano implementacijom unapređenja kvaliteta odgovarajućeg za postojeći nivo znanja o procesima i lijekuu;
- xii) je izvršena priprema za prospektivnu procjenu planiranih izmjena i njihovo odobravanje prije implementacije uzimajući u obzir prijavanje Institutu kada je zahtijevano;
- xiii) se poslije svake izmjene vrši procjena radi potvrđivanja postizanja ciljeva kvaliteta, kao i potvrđivanja da nije došlo do nenamjernog štetnog uticaja na kvalitet lijeka;
- xiv) je primijenjen odgovarajući nivo analize osnovnog uzroka prilikom istrage odstupanja, sumnje u defekt j i u drugim slučajevima. To se postiže primjenom načela Upravljanja rizikom kvaliteta. U slučaju kada ne može da se utvrdi osnovni uzrok, identifikuje se i navodi najvjerovatniji uzrok. Kada postoji sumnja u ljudsku grešku ili je identifikovana kao uzrok to se potvrđuje vodeći računa da se ne previde eventualne procesne, proceduralne ili systemske greške. Odgovarajuće korektivne i/ili preventivne mere (CAPA) se identifikuju i preduzimaju kao odgovor na istragu. Efektivnost ovih mjera se prati i procjenjuje u skladu sa načelima Upravljanja rizikom kvaliteta;
- xv) se lijekovi ne prodaju niti isporučuju prije nego što Kvalifikovano lice (QP) potvrdi da je svaka serija lijeka proizvedena i kontrolisana u skladu sa zahtjevima dozvole za lijek i svim drugim zahtjevima koji se odnose na proizvodnju, kontrolu kvaliteta i puštanje serije lijeka u promet;
- xvi) postoje odgovarajući uslovi koji obezbjeđuju koliko je moguće da je lijek skladišten, distribuiran i njime naknadno rukovano tako da se kvalitet održi tokom roka upotrebe;

xvii) se primjenjuju procedure za interne provjere i/ili provjere kvaliteta na osnovu kojih se redovno procjenjuje efektivnost i primjenljivost Farmaceutskog sistema kvaliteta.

1.5 Viši menadžment ima krajnju odgovornost za obezbjeđenje efektivnog Farmaceutskog sistema kvaliteta za koji treba da obezbijedi odgovarajuće resurse i uloge, odgovornosti i nadležnosti koje su definisane, saopštene i implementirane u cijeloj organizaciji. Vodeća uloga višeg menadžmenta i aktivno učešće u Farmaceutskom sistemu kvaliteta je od presudnog značaja. Vodeža uloga obezbjeđuje podršku i posvećenost zaposlenih na svim nivoima i mjestima u okviru organizacije Farmaceutskom sistemu kvaliteta.

1.6 Menadžment vrši periodično preispitivanje upravljanja Farmaceutskim sistemom kvaliteta, uz učešće višeg menadžmenta, kako bi se identifikovale mogućnosti za kontinuirano unapređenje lijekova, procesa i samog sistema.

1.7 Farmaceutski sistem kvaliteta je definisan i dokumentovan. Uspostavlja se Poslovnik o kvalitetu ili drugi ekvivalentan dokument koji sadrži detaljan opis sistema upravljanja kvalitetom uključujući i odgovornosti menadžmenta.

GMP za lijekove

1.8 GMP je onaj dio Upravljanja kvalitetom koji obezbjeđuje da se lijekovi dosljedno proizvode i kontrolišu u skladu sa standardima kvaliteta odgovarajućim za njihovu namjeravanu upotrebu i zahtjevima dozvole za lijek, dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja ili specifikacijom lijeka. GMP se odnosi i na proizvodnju i na kontrolu kvaliteta. Osnovni zahtjevi GMP su da:

i) su svi proizvodni postupci jasno definisani, sistematski provjeravani u svjetlu iskustva i da pokazuju da mogu da obezbijede dosljednu proizvodnju lijekova zahtijevanog kvaliteta i da su usaglašeni sa svojom specifikacijom;

ii) su kritične faze proizvodnog procesa i značajne izmjene procesa validirane;

iii) su obezbijeđeni svi neophodni uslovi za primjenu smjernica GMP, uključujući i:

- odgovarajuće kvalifikovano i obučeno osoblje;
- odgovarajuće prostorije i prostor;
- odgovarajuću opremu i usluge;
- ispravne polazne supstance, kontejnere i etikete;
- odobrene procedure i uputstva u skladu sa Farmaceutskim sistemom kvaliteta;
- odgovarajuće skladištenje i transport;

iv) su uputstva i procedure napisani instruktivnim, jasnim i nedvosmislenim jezikom i prilagođeni postojećim uslovima u konkretnim proizvodnim objektima;

v) se procedure ispravno sprovode i da su izvršioci za to obučeni;

vi) se u tokom proizvodnje vode zapisi, ručno i/ili uređajima za snimanje, kojima se dokazuje da su sve faze zahtijevane procedurama i uputstvima izvršene i da kvantitet i kvalitet lijeka odgovaraju očekivanom;

vii) je svako značajno odstupanje evidentirano i istraženo kako bi se utvrdio osnovni uzrok i implementirale odgovarajuće korektivne i preventivne mere;

viii) vode zapisi o proizvodnji, uključujući i distribuciju, koji omogućavaju sljedljivost potpunog istorijata serije lijeka u razumljivom i pristupačnom obliku;

ix) distribucija lijeka minimizira rizik za kvalitet lijekova i da se obavlja u skladu sa smjernicama GMP;

x) je obezbijeđen sistem za povlačenje bilo koje serije lijeka iz prodaje ili nabavke;

xi) su reklamacije o lijeku ispitane, uzroci nastanka defekta kvaliteta istraženi i preduzete odgovarajuće korektivne i preventivne mere.

Kontrola kvaliteta

1.9 Kontrola kvaliteta predstavlja dio smjernica GMP koji se odnosi na uzorkovanje, specifikacije i ispitivanja, kao i na organizaciju, dokumentaciju i procedure puštanja lijeka koje obezbjeđuju sprovođenje svih neophodnih i relevantnih ispitivanja i da polazne supstance nijesu puštene u upotrebu, niti lijekovi pušteni u prodaju ili nabavku, prije ocjenjivanja njihovog kvaliteta kao zadovoljavajućeg. Osnovni zahtjevi kontrole kvaliteta su sljedeći:

(i) odgovarajući objekti, obučeno osoblje i odobrene procedure za uzorkovanje, ispitivanje polaznih materijala, materijala za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda (*bulk*) i gotovih proizvoda, kao i monitoring ambijentalnih uslova u svrhu GMP;

(ii) uzimanje uzoraka polaznih materijala, pakovnog materijala, međuproizvoda, poluproizvoda (*bulk*) i gotovih proizvoda vrši odobreno osoblje, u skladu sa odobrenim metodama;

(iii) da su metode ispitivanja validirane;

(iv) da se vode zapisi, ručno i/ili uređajima za snimanje, kojima se dokazuje da je svaka procedura zahtijevanog uzorkovanja, inspekcije i ispitivanja stvarno izvršena. Svako odstupanje se u potpunosti evidentira i istražuje;

(v) gotovi proizvodi sadrže aktivne supstance koje su kvalitativno i kvantitativno usaglašene sa sastavom iz dozvole za lijek ili dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja, da su zahtijevanog stepena čistoće, da su u odgovarajućem pakovanju i ispravno obilježeni;

(vi) sačinjeni su zapisi o rezultatima inspekcije i ispitivanja polaznih materijala, međuproizvoda, poluproizvoda (*bulk*) i gotovih lijekova i zvanično su procijenjeni u odnosu na specifikaciju. Procjena lijeka uključuje pregled i procjenu relevantne proizvodne dokumentacije i procjenu odstupanja od predviđenih procedura;

(vii) nijedna serija lijeka nije puštena u promet prije odobrenja kvalifikovanog lica (*QP*) koja je usaglašena sa zahtjevima relevantnih dozvola u skladu sa aneksom 16;

(viii) čuva se dovoljan broj referentnih uzoraka polaznih materijala i gotovih lijekova u skladu sa zahtjevima Aneksa 19, da bi se dozvolilo buduće ispitivanje lijeka, po potrebi i da se lijekovi čuvaju u njihovom finalnom pakovanju.

Pregled kvaliteta lijeka

1.10 Sprovode redovni ili periodični pregledi kvaliteta svih lijekova kojima je izdata dozvola za lijek, uključujući i one koji su namjenjeni isključivo za izvoz u cilju potvrđivanja dosljednosti postojećeg procesa, da su postojeće specifikacije za polazne supstance i gotove lijekove, da se naglase svi trendovi i identifikuju lijekovi i procesi koje treba unaprijediti. Ovakvi pregledi se po pravilu sprovode i dokumentuju na godišnjem nivou, uzimajući u obzir prethodne preglede i uključuju najmanje sljedeće:

- (i) pregled polaznih materijala uključujući materijal za pakovanje koji se koriste za lijek, naročito onih koji su nabavljeni od novih dobavljača i posebno pregled sljedljivosti aktivnih supstanci u lancu snabdijevanja;
- (ii) pregled kritičnih kontrola u procesu i rezultata gotovih lijekova;
- (iii) pregled svih serija koje ne ispunjavaju utvrđenu specifikaciju(e) i njihovih istraga;
- (iv) pregled svih značajnih odstupanja ili neusaglašenosti, odgovarajućih istraga i efektivnost posljedičnih korektivnih i preventivnih mjera;
- (v) pregled svih izmjena procesa ili analitičkih metoda;
- (vi) pregled svih varijacija dozvole za lijek koje su podnijete, odobrene ili odbijene, uključujući i one u dosijeima u drugim zemljama (samo za izvoz);
- (vii) pregled rezultata programa praćenja stabilnosti i sve nepovoljne trendove;
- (viii) pregled svih povraćaja, reklamacija i povlačenja povezanih sa kvalitetom i pravovremeno sprovedenih istraga;
- (ix) pregled adekvatnosti svih prethodno sprovedenih korektivnih mera u vezi sa proizvodnim procesom ili opremom;
- (x) za nove dozvole za lijek i varijacije dozvole za lijek, pregled ispunjavanja postmarketinških obaveza;
- (xi) status kvalifikacije relevantne opreme i pomoćnih sistema npr. *HVAC*, sistemi za vodu, komprimovane gasove i dr.;
- (xii) pregled svih ugovora o povjerenim aktivnostima, kako je definisano u Poglavlju 7, u cilju potvrđivanja njihove ažuriranosti.

1.11 Proizvođač i nosilac dozvole za lijek, ako nije u pitanju isto lice, procjenjuju rezultate pregleda i procjenjuju da li je potrebno da se preduzmu korektivne ili preventivne mere ili da se izvrši bilo kakva revalidacija, u skladu sa Farmaceutskim sistemom kvaliteta. Uspostavljaju se procedure za kontinuirano upravljanje i pregled tih mjera i efektivnost ovih procedura se potvrđuje tokom interne provjere. Pregledi kvaliteta mogu da se grupišu prema vrsti lijeka, npr. (npr. čvrsti oblici doziranja, tečni oblici doziranja, sterilni lijekovi itd. ako je naučno opravdano).

Ako nosilac dozvole za lijek nije istovremeno i proizvođač, zaključuju tehnički sporazum između različitih strana koji definiše odgovornosti u izvođenju pregleda kvaliteta lijeka.

Upravljanje rizikom kvaliteta

1.12 Upravljanje rizikom kvaliteta je sistematski proces koji obuhvata procjenu, kontrolu, komunikaciju i pregled rizika za kvalitet lijeka. Upravljanje rizikom kvaliteta može da se primjenjuje proaktivno i retrospektivno.

1.13 Načela upravljanja rizikom kvaliteta su sljedeća:

- i) procjena rizika za kvalitet se zasniva na naučnim saznanjima i iskustvu u vezi sa procesom i krajnji cilj je povezan sa zaštitom pacijenata;
- ii) nivo uloženog truda, formalnosti i dokumentovanja procesa upravljanja rizikom kvaliteta je srazmjern nivou rizika.

Primjeri procesa i primjene upravljanja rizikom kvaliteta dati su u Smjernici *ICH Q9*, Dio III.