

Poglavlje 5

Proizvodnja

Načelo

Sve proizvodne aktivnosti se obavljaju praćenjem jasno definisanih procedura; moraju da budu u skladu sa načelima GMP, kako bi dobijeni lijek bio zahtijevanog kvaliteta i u skladu sa relevantnom dozvolom za proizvodnju i dozvolom za lijek.

Opšti dio

5.1 Samo kompetentna lica mogu da obavljaju proizvodnju i nadzor.

5.2 Svako rukovanje materijalima i lijekovima, kao što su prijem i karantin, uzorkovanje, skladištenje, obilježavanje, izdavanje, izrada, pakovanje i distribucija vrši se u skladu sa pisanim procedurama ili uputstvima što, po potrebi, treba i evidentirati.

5.3 Svi ulazni materijali se provjeravaju da bi se obezbijedio da pošiljka odgovara narudžbi. Po potrebi primljeni kontejneri se iste i obilježavaju u skladu sa propisanim podacima.

5.4 Sva oštećenja kontejnera i drugi nedostaci, koji mogu štetno da utiču na kvalitet polaznih materijala se istražuju, evidentiraju i izveštaj se dostavlja Odjeljenju kontrole kvaliteta.

5.5 Svi polazni materijali i gotovi lijekovi se fizički ili administrativno smještaju u karantin odmah nakon prijema ili obrade do odobravanja njihovog puštanja u upotrebu ili distribuciju.

5.6 Sa kupljenim međuproizvodima i poluproizvodima (bulk) pri prijemu se postupa kao da su polazni materijali.

5.7 Sve polazne supstance i lijekovi se skladište u odgovarajućim uslovima predviđenim od strane proizvođača, na uredan način koji omogućava razdvajanje serija i rotaciju zaliha.

5.8 Vršiti se provjera prinosa i poravnanje količina da bi se obezbijedilo da nema odstupanja od prihvatljivih granica.

5.9 Operativne aktivnosti se ne vrše sa različitim lijekovima istovremeno ili uzastopno u istoj prostoriji, izuzev u slučaju kada ne postoji opasnost od miješanja ili unakrsne kontaminacije.

5.10 U svakoj fazi proizvodnje lijekovi i polazni materijali su zaštićeni od mikrobiološke i drugih vrsta kontaminacije.

5.11 U toku rada sa praškastim polaznim materijalima i lijekovima preduzimaju se posebne mjere opreza da se spriječi stvaranje i širenje prašine. To se posebno odnosi na rukovanje visokoaktivnim ili senzibilišućim supstancama.

5.12 U toku proizvodnje, svi polazni materijali, kontejneri sa poluproizvodima (bulk), glavni djelovi opreme i, ako je odgovarajuće, prostorije koje se koriste obilježavaju se ili na drugi

način identifikuju oznakom lijeka ili polaznog materijala koji se obrađuje, jačinom (ako je primjenjivo) i brojem serije. Ako je primjenljivo, oznaka sadrži i podatak o fazi proizvodnje.

5.13 Oznake za kontejnere, opremu i prostorije su nedvosmislene, jasne i u formi predviđenoj od kompanije. Često može da bude od velike pomoći da se pored riječi na obilježavanju koriste boje za označavanje statusa (npr. u karantinu, odobreno, odbijeno, čisto).

5.14 Vršiti se provjera da se obezbijedi da su cjevovodi i drugi dijelovi opreme, koji se koriste za transport lijekova iz jednog prostora u drugi, povezani na ispravan način.

5.15 Sva odstupanja od uputstava ili procedura se izbjegavaju, koliko je moguće. Ako do odstupanja dođe, pismeno se odobrava od strane kompetentnog lica, uz uključivanje Odjeljenja kontrole kvaliteta, ako je odgovarajuće.

5.16 Pristup proizvodnim prostorijama je dozvoljen samo ovlaštenom osoblju.

Prevenција unakrsne kontaminacije u proizvodnji

5.17 Po pravilu, u prostorijama sa opremom predviđenom za proizvodnju lijekova izbjegava se proizvodnja nemedicinskih proizvoda ali, ako je opravdano, može da bude dozvoljena ako mogu da se primijene mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije lijekova, opisane u nastavku i u Poglavlju 3. Proizvodnja i/ili skladištenje tehničkih otrova, kao što su pesticidi (osim ako se koriste za proizvodnju lijekova) i herbicidi, ne obavlja se u prostorima koji se koriste za proizvodnju i skladištenje lijekova.

5.18 Sprečava se kontaminacija polaznih materijala i lijekova drugim materijalima ili lijekovima. Procjenjuje se rizik od slučajne unakrsne kontaminacije usljed nekontrolisanog oslobađanja prašine, gasova, isparenja, aerosola, genetskog materijala ili organizama iz aktivnih supstanci, drugih polaznih materijala i lijekova u procesu, od ostataka na opremi i sa odjeće zaposlenih. Značaj ovog rizika zavisi od tipa kontaminacije i lijeka koji je kontaminiran. Ljekovi kod kojih unakrsna kontaminacija najznačajmija su oni koji se primjenjuju injekciono i oni koji se daju u dužem periodu. Međutim, kontaminacija svakog lijeka predstavlja rizik za bezbjednost pacijenta u zavisnosti od prirode i obima kontaminacije.

5.19 Unakrsna kontaminacija se sprečava odgovarajućim dizajnom prostorija i opreme kako je opisano u Poglavlju 3. Podržana je posvećivanjem pažnje dizajnu procesa i implementaciji svih relevantnih tehničkih ili organizacionih mjera, uključujući efektivne i ponovljive postupke čišćenja za kontrolu rizika od unakrsne kontaminacije.

5.20 Proces Upravljanja rizikom kvaliteta, koji uključuje procjenu jačine i toksikološku procjenu, koristi se za procjenu i kontrolu rizika od unakrsne kontaminacije prezentovanih od strane proizvođača lijeka. Potrebno je uzeti u obzir i sljedeće faktore: dizajn i namjenu prostora/opreme, protok osoblja i materijala, mikrobiološku kontrolu, fizičko-hemijske karakteristike aktivnih supstanci, karakteristike procesa, postupak čišćenja i analitičke sposobnosti za određivanje relevantnih granica utvrđenih prilikom procjene lijeka. Rezultat procesa Upravljanja rizikom kvaliteta je baza za određivanje da li i u kojoj meri prostorije i oprema treba da budu namijenjeni za određeni lijek ili grupu lijekova. To može da uključuje namjenu dijelova opreme koji dolaze u kontakt sa lijekom ili cjelokupan proizvodni prostor.

Može da bude prihvatljivo obavljanje proizvodnih aktivnosti u odvojenim, izolovanim proizvodnim prostorima u multiproduktnom prostoru, ako je opravdano.

5.21 Rezultat procesa Upravljanja rizikom kvaliteta je baza za određivanje obima tehničkih i organizacionih mjera zahtijevanih za kontrolu rizika od unakrsne kontaminacije. To uključuje, ali nije ograničeno na sljedeće:

Tehničke mjere:

- i) namjenski proizvodni prostor (prostorije i oprema);
- ii) proizvodnja u izolovanim proizvodnim prostorima sa odvojenom opremom za proizvodnju i posebnim sistemom za grejanje, ventilaciju i hlađenje (*heating, ventilation and air-conditioning, HVAC*). Takođe, može da bude poželjno da određeni pomoćni sistemi budu izolovani od onih koji se koriste u drugim prostorima;
- iii) dizajn proizvodnog procesa, prostorija i opreme kako bi se minimizirala mogućnost unakrsne kontaminacije tokom proizvodnje, održavanja i čišćenja;
- iv) upotreba "zatvorenih sistema" za proizvodnju i transfer polaznih materijala/ljekova između opreme;
- v) primjena sistema fizičkih barijera, uključujući izolatore, kao mjere izolacije;
- vi) kontrolisano uklanjanje prašine u neposrednoj blizini izvora kontaminacije, npr. pomoću lokalizovane ekstrakcije;
- vii) namjenska oprema, namjenski djelovi opreme koji dolaze u kontakt sa lijekom ili odabrani djelovi koji se teško čiste (npr. filteri), kao i namjenski alat za održavanje;
- viii) primjena tehnologije za jednokratnu upotrebu;
- ix) upotreba opreme koja je dizajnirana tako da se lako čisti;
- x) odgovarajuća primjena vazdušnih propusnika (*air-locks*) i kaskade pritisaka u cilju sprečavanja potencijalne čestične kontaminacije unutar određenog prostora;
- xi) minimizacija rizika od kontaminacije prouzrokovane recirkulacijom ili ponovnim ulaskom neprečišćenog ili nedovoljno prečišćenog vazduha;
- xii) primjena automatskog čišćenja na mjestu (*clean in place*), validirane efektivnosti;
- xiii) odvajanje opreme za pranje i sušenje i prostora za skladištenje u okviru zajedničkih prostorija za pranje.

Organizacione mjere:

- i) namjenski proizvodni prostor ili izolovani proizvodni prostor na bazi kampanjske, proizvodnje (namjenska podjelom vremena), praćena postupkom čišćenja validirane efektivnosti;
- ii) držanje specifične zaštitne odjeće u prostoru u kom se proizvode lijekovi sa visokim rizikom od unakrsne kontaminacije;
- iii) u slučaju lijeka koji predstavljaju visoki rizik, potvrđivanje čišćenja poslije svake proizvodne kampanje se smatra alatom za detekciju kojim se podržava efektivnost pristupa Upravljanja rizikom kvaliteta;
- iv) u zavisnosti od rizika kontaminacije, potvrđivanje čistoće površina koje ne dolaze u kontakt sa lijekom i praćenje vazduha u proizvodnom i okolnim prostorim da bi se dokazala efektivnost kontrolnih mjera protiv kontaminacije u vazduhu ili kontaminacije mehaničkim prenosom;

- v) specifične mjere za rukovanje otpadom, kontaminiranom vodom za ispiranje i zaprljanom radnom odjećom;
- vi) evidentiranje prosipanja, slučajnih nezgoda i odstupanja od procedura;
- vii) dizajn procesa čišćenja prostorija i opreme koji sam po sebi ne predstavlja rizik od unakrsne kontaminacije;
- viii) izrada detaljnih zapisa o procesu čišćenja da se obezbijedi da je čišćenje završeno u skladu sa odobrenom procedurom i upotreba etiketa o statusu čistoće proizvodnog prostora i opreme;
- ix) kampanjska upotreba zajedničkih prostorija za pranje;
- x) nadzor radnog ponašanja osoblja da bi se obezbijedila efektivnost obuke i poštovanje relevantnih proceduralnih kontrola.

5.22 Mjere zaštite od unakrsne kontaminacije i njihova efektivnost se periodično provjeravaju na osnovu postavljenih procedura.

Validacija

5.23 Studije validacije treba da pojačaju GMP i sprovode se u skladu sa definisanim procedurama. Rezultati i zaključci ovih studija se evidentiraju.

5.24 Prilikom usvajanja svake nove proizvodne formule ili proizvodnog postupka preduzimaju se koraci za dokazivanje njihove pogodnosti za rutinsku obradu. Prikazuje se definisani postupak, koristeći specificirane materijale i opremu, da bi se dobio lijek konstantnog zahtijevanog kvaliteta.

5.25 Značajne izmjene u procesu proizvodnje, uključujući sve promene opreme ili polaznih materijala, koje mogu da utiču na kvalitet lijeka i/ili ponovljivost procesa se validiraju.

5.26 Procesi i procedure se podvrgavaju periodičnoj, kritičkoj revalidaciji da bi se obezbijedilo da ostanu sposobni da postignu namijenjene rezultate.

Polazni materijali

5.27 Izbor, kvalifikacija, odobravanje i praćenje dobavljača polaznih materijala, kao i nabavka i prijem se dokumentuju u okviru farmaceutskog sistema kvaliteta. Obim nadzora je proporcionalan riziku od pojedinih polaznih materijala, uzimajući u obzir njihov izvor, proces proizvodnje, složenost lanca snabdijevanja, kao i krajnju upotrebu polaznog materijala u lijeku. Održavaju se dokazi o odobravanju svakog dobavljača/polaznog materijala. Osoblje uključeno u ove aktivnosti ima ažurno znanje o dobavljačima, lancu snabdijevanja i uključenim povezanim rizicima. Kada je moguće, polazni materijali se nabavljaju direktno od proizvođača polaznog materijala.

5.28 Zahjtevi u pogledu kvaliteta polaznih materijala koje je postavio proizvođač se diskutuju i usaglašavaju sa dobavljačima. Odgovarajući aspekti procedura proizvodnje, ispitivanja i kontrole, uključujući i zahjete u pogledu rukovanja, obilježavanja, pakovanja i distribucije, reklamacija, povlačenja i odbijanja se dokumentuju u zvaničnom ugovoru o kvalitetu ili specifikaciji.

5.29 Za odobravanje i održavanje dobavljača aktivnih i pomoćnih supstanci (ekscipijenas) potrebno je sljedeće:

Aktivne supstance¹

Uspostavlja se sljedljivost lanca snabdijevanja, a prateći rizici, od polaznih materijala za aktivne supstance do gotovog lijeka, zvanično se procjenjuju i periodično provjeravaju. Uspostavljaju se odgovarajuće mjere za smanjenje rizika za kvalitet aktivne supstance.

Zapisi o lancu snabdijevanja i sljedljivost svake aktivne supstance (uključujući i polazne materijale za proizvodnju aktivne supstance) su dostupni i čuvaju se kod proizvođača ili uvoznika aktivne supstance na teritoriji Crne Gore.

Vrše se provjere proizvođača i distributera aktivnih supstanci da bi se potvrdila usaglašenost sa relevantnim zahtjevima GMP i dobre prakse u distribuciji (GDP). Nosilac dozvole za proizvodnju potvrđuje usaglašenost samostalno ili provjere koju je na osnovu ugovora u njegovo ime izvršilo drugo lice. Za veterinarske lijekove provjere se sprovode na bazi rizika.

Provjere su odgovarajućeg trajanja i obima da bi se obezbijedilo sprovođenje potpune i jasne GMP procjene; posvećuje se pažnja mogućoj unakrsnoj kontaminaciji drugim materijalima na mjestu proizvodnje. Izvještaj u potpunosti reflektuje šta je urađeno i viđeno tokom provjere sa jasno navedenim neusaglašenosti koje su utvrđene. Implementiraju se sve zahtijevane korektivne i preventivne mjere.

Dalje provjere se sprovode u intervalima definisanim na osnovu procesa upravljanja rizikom kvaliteta da bi se obezbijedilo održavanje standarda i nastavila upotreba odobrenog lanca snabdijevanja.

Pomoćne supstance (ekscipijensi)

Pomoćne supstance i njihovi dobavljači se odgovarajuće kontrolišu na bazi rezultata formalizovane procjene rizika kvaliteta u skladu sa "Smjernicama za formalizovanu procjenu rizika za određivanje odgovarajuće dobre proizvođačke prakse za pomoćne supstance koje se upotrebljavaju u proizvodnji lijekova za humanu upotrebu" Evropske Komisije.

5.30 Za svalu isporuku polaznih materijala kontejneri se provjeravaju radi integriteta pakovanja, uključujući i očigledno neovlašćeno rukovanje pečatom gdje je relevantno, kao i usaglašenost između otpremnice, narudžbenice, obilježavanja dobavljača i odobrenih podataka o proizvođaču i dobavljaču koje održava proizvođač. Provjere koje se vrše prilikom prijema svake isporuke se dokumentuju.

5.31 Ako se isporučeni polazni materijal sastoji od više različitih serija, svaka serija mora pojedinačno da se razmatra prilikom uzorkovanja, ispitivanja i odobravanja za upotrebu.

5.32 Polazni materijali u skladištima se obilježavaju na odgovarajući način (vidjeti tačku 13). Etiketa sadrži najmanje sljedeće informacije:

¹ U članu 46b Direktive 2001/83/EC dati su specifični zahtjevi za uvoz aktivnih supstanci koje će se koristiti za proizvodnju humanih lijekova

- i) dodijeljeno ime i interni referentni kod, ako je primjenljivo;
- ii) broj serije dodijeljen nakon prijema;
- iii) ako je primjenljivo, status (npr. u karantinu, na ispitivanju, odobren, odbijen);
- iv) ako je primjenljivo, datum isteka roka upotrebe ili datum poslije koga je potrebno retestiranje.

Ako se koristi potpuno kompjuterizovan sistem skladištenja, ne moraju sve navedene informacije da budu na obilježavanju.

5.33 Uspostavlja se odgovarajuća procedura ili mjere za potvrdu sadržaja svakog kontejnera polaznih materijala. Kontejneri sa poluproizvodima (bulk) iz kojih su uzeti uzorci se obilježavaju (vidjeti Poglavlje 6).

5.34 Za proizvodnju lijekova se upotrebljavaju samo polazni materijali čiju je upotrebu odobrio Sektor za kontrola kvaliteta i čiji je rok upotrebe ispravan.

5.35 Proizvođači lijekova su odgovorni za svako ispitivanje polaznih materijala² u skladu sa dosijeom dozvole za lijek. Proizvođači lijekova mogu da koriste kompletne ili djelimične rezultate ispitivanja od odobrenog proizvođača polaznog materijala, ali najmanje, u skladu sa Aneksom 8, moraju samostalno da izvrše testove identifikacije³ svake primljene serije.

5.36 Obrazloženje za povjeravanje poslova kontrole kvaliteta polaznog materijala je opravdano i dokumentovano, a sljedeći zahtjevi moraju da budu ispunjeni:

- i) posebna pažnja se poklanja kontroli distribucije (transport, prodaja na veliko, skladištenje i isporuka) da bi se održale karakteristike kvaliteta polaznih materijala i obezbijedilo da rezultati ispitivanja ostanu primjenljivi na isporučeni materijal;
- ii) proizvođač lijeka, lično ili preko trećeg lica, i to u vremenskim intervalima određenim baziranim na riziku, vrši provjere mjesta izvođenja ispitivanja (uključujući i uzorkovanje) polaznih materijala, u cilju obezbjeđivanja usaglašenosti sa GMP, specifikacijama i analitičkim metodama opisanim u dosijeu dozvole za lijek;
- iii) sertifikat analize proizvođača/dobavljača polaznog materijala potpisuje ovlašćeno lice odgovarajućih kvalifikacija i iskustva. Potpisom se potvrđuje da je svaka serija polaznog materijala kontrolisana prema zahtjevima specifikacije, osim ako ovakva potvrda nije posebno dostavljena;
- iv) proizvođač lijeka ima odgovarajuće iskustvo u poslovanju sa proizvođačem polaznog materijala (uključujući i iskustvo preko dobavljača), što podrazumijeva i procjenu prethodno primljenih serija i istorijat usaglašenosti prije redukovanja internog ispitivanja. Svaka značajna promjena u pocesu proizvodnje ili ispitivanja se razmatra;
- v) proizvođač lijeka takođe (u sopstvenoj ili odobroj ugovornoj laboratoriji) vrši potpunu analizu u odgovarajućim vremenskim intervalima baziranim na riziku i te rezultate upoređuje sa sertifikatom analize proizvođača ili dobavljača da bi se provjerila pouzdanost kasnije dobijenih. U slučaju da se utvrdi bilo kakvo neslaganje rezultata, sprovodi se istraga i preduzimaju odgovarajuće mere. Prihvatanje sertifikata analize proizvođača ili dobavljača polaznog materijala prekida se do završetka tih mjera.

² Sličan pristup se primjenjuje na materijal za pakovanje kako je navedeno u tački 5.45

³ Ispitivanje identiteta sadržaja polaznih materijala se vrši u skladu sa metodama i specifikacijama iz relevantnog dokumenta dozvole za lijek

5.37 Polazne materijale izdaju samo ovlaštena lica, prateći pisanu proceduru da bi se obezbijedilo da je ispravan materijal tačno odmjeran ili izmjeren u čist i odgovarajuće obilježen kontejner.

5.38 Masa ili zapremina svakog izdatog polaznog materijala se nezavisno provjerava i provjera se evidentira.

5.39 Polazni materijali izdati za svaku seriju čuvaju se zajedno i vidno obilježavaju kao takvi.

Proizvodne operativne aktivnosti: međuproizvodi i poluproizvodi (*bulk*)

5.40 Prije početka svake proizvodne operativne aktivnosti preduzimaju se mjere koje obezbjeđuju da radni prostor i oprema budu čisti i bez polaznih materijala, lijekova, rezidua lijekova ili dokumentacije koja nije potrebna za trenutne operativne aktivnosti.

5.41 Međuproizvodi i poluproizvodi (*bulk*) se čuvaju pod odgovarajućim uslovima.

5.42 Kritični procesi se validiraju (vidjeti odjeljak "validacija" ovog poglavlja).

5.43 Kontrola u procesu i kontrola ambijentalnih uslova se izvode i evidentiraju.

5.44 Svako značajno odstupanje od očekivanog prinosa se evidentira i ispituje.

Materijal za pakovanje

5.45 Izboru, kvalifikaciji, odobravanju i održavanju dobavljača unutrašnjeg i štampanog materijala za pakovanje posvećuje se slična pažnja kao u slučaju polaznih materijala.

5.46 Posebna pažnja se posvećuje štampanom materijalu za pakovanje. On treba da se čuva pod odgovarajućim, bezbjednim uslovima kako bi se spriječio neovlašćen pristup. Sjećene etikete i drugi štampani materijal u rasutom stanju je se čuva i transportuje u odvojenim zatvorenim kontejnerima kako bi se izbjegla zamjena. Materijal za pakovanje se izdaje za upotrebu samo od strane ovlaštenog lica, na osnovu odobrene i dokumentovane procedure.

5.47 Svakoj isporuci ili seriji unutrašnjeg ili štampanog materijala za pakovanje se dodjeljuje posebna referentna šifra ili identifikaciona oznaka.

5.48 Zastarelo ili neupotrijebljeno unutrašnje pakovanje ili štampani materijal za pakovanje se uništava o čemu se vodi zapis.

Aktivnost pakovanja

5.49 Prilikom pripreme programa za aktivnosti pakovanja, posebna pažnja se posvećuje smanjenju rizika od unakrsne kontaminacije, zabune ili zamjene. Različiti lijekovi se ne pakuju u blizini, osim ako postoji fizička barijera.

5.50 Prije početka aktivnosti pakovanja preduzimaju se mere da bi se obezbijedilo da su radni prostor, linija za pakovanje, mašina za štampanje i ostala oprema čisti i da nema prethodno korišćenih lijekova, polaznih materijala ili dokumentacije, ako nijesu potrebni za tu aktivnost. Čistoća linije za pakovanje se provjerava na osnovu odgovarajuće kontrolne liste.

5.51 Naziv i broj serije lijeka kojim se rukuje označava se na svakom pakovnom mjestu ili liniji.

5.52 Svi lijekovi i materijali za pakovanje koji se koriste provjeravaju se prilikom isporuke sektoru za pakovanje u pogledu količine, identiteta i usaglašenosti sa Uputstvom za pakovanje.

5.53 Kontejneri za punjenje se čiste prije punjenja. Posvećuje se pažnja sprečavanju i uklanjanju kontaminacije, kao što su staklo i čestice metala.

5.54 Po pravilu, nakon punjenja i zatvaranja kontejneri se obilježavaju što je prije moguće. Ako nije, primjenjuju se odgovarajuće procedure da se spriječi zabuna ili pogrešno obilježavanje.

5.55 Ispravne performanse svih aktivnosti pakovanja (npr. broj serije, rok upotrebe), koji se štampaju odvojeno ili u toku pakovanja se provjeravaju i evidentiraju. Posebna pažnja se posvećuje ručnom štampanju, koje se ponovno provjerava u odgovarajućim intervalima.

5.56 Posebna pažnja se posvećuje upotrebi sječenih etiketa i preštampavanju van linije. Etikete u rolnama su po pravilu podesnije za upotrebu, jer se na taj način izbjegava moguća zamjena.

5.57 Kontrola ispravnosti elektronskog čitača koda, brojača etiketa i slične opreme se redovno vrši.

5.58 Štampani i utisnuti podaci na materijalu za pakovanje su uočljivi i otporni na izbleđivanje i brisanje.

5.59 Kontrola proizvoda na liniji tokom pakovanja obuhvata, najmanje provjeru sljedećeg:

- i) opšti izgled pakovanja;
- ii) kompletnost pakovanja;
- iii) da li je upotrebljen odgovarajući lijek i materijal za pakovanje;
- iv) da li sje preštampavanje ispravno;
- v) da li je ispravan rad linijskih monitora.

Uzorci uzeti sa linije za pakovanje se ne vraćaju.

5.60 Lijekovi koji su bili uključeni u neočekivani događaj mogu ponovo da se vrata u proces nakon posebne inspekcije, istrage i odobrenja odgovornog lica. O ovoj aktivnosti vode se detaljni zapisi.

5.61 Svako značajno ili neočekivano neslaganje količina uočeno tokom sravnjenja broja poluproizvoda i odštampanog materijala za pakovanje i broja jedinica lijeka se istražuje i izračunava na zadovoljavajući način prije puštanja.

5.62 Nakon završetka aktivnosti pakovanja, neiskorišćeni materijal za pakovanje označen brojem serije se uništava, a uništavanje evidentira. Prati se dokumentovana procedura ako se nekodirani štampanog materijala vrati u skladište.

Gotovi lijekovi

5.63 Gotovi lijekovi se drže u karantinu do puštanja, pod uslovima utvrđenim od proizvođača.

5.64 Procjena gotovog lijeka i dokumentacije potrebni prije puštanje lijeka u prodaju data je u Poglavlju 6 (Kontrola kvaliteta).

5.65 Nakon puštanja, gotovi lijek se skladišti kao upotrebljiva zaliha, pod uslovima utvrđenim od proizvođača.

Odbijeni, obnovljeni i vraćeni materijali

5.66 Odbijeni materijali i lijekovi se vidljivo obilježavaju kao takvi i skladište odvojeno u prostoru ograničenog pristupa. Oni se ili vraćaju dobavljaču ili ako je primjenljivo prerađuju ili uništavaju. Svaka preduzeta aktivnost se odobrava i evidentira od strane za to odgovornog lica.

5.67 Prerada odbijenog lijeka vrši se izuzetno. Dozvoljena je samo ako kvalitet gotovog lijeka nije ugrožen, ako su zahtjevi iz specifikacije ispunjeni i ako se obavlja u skladu sa definisanom i odobrenom procedurom nakon procejne uključenog rizika. O preradi se vodi zapis.

5.68 Obnavljanje cjelokupne ili dijela serije koja odgovara zahtijevanom kvalitetu inkorporiranjem u seriju istog lijeka u definisanoj fazi proizvodnje prethodno se odobrava. Obnavljanje se vrši prema definisanoj proceduri, nakon procjene uključenih rizika, uključujući i mogući uticaj na rok upotrebe. O obnavljanju se vodi zapis.

5.69 Potreba za dodatnim ispitivanjima svakog gotovog lijeka koji je bio prerađen ili u koji je obnovljeni lijek inkorporiran, razmatra se od strane Odjeljenja kontrole kvaliteta.

5.70 Lijek vraćen sa tržišta koji je bio van kontrole proizvođača se uništava, osim ako je kvalitet nesumnjivo zadovoljavajući; može da se razmotri ponovno stavljanje za prodaju, obilježavanje ili obnavljanje u sljedeću seriju, ako je Odjeljenje kontrole kvaliteta izvršilo kritičku procjenu u skladu sa pisanom procedurom. Prilikom ovakve procjene uzima se u obzir priroda lijeka, posebni uslovi čuvanja, stanje i istorijat i vrijeme koje je proteklo od trenutka kada je pušten. Ako postoji bilo kakva sumnja u kvalitet lijeka, on se ne smatra odgovarajućim ta puštanje ili upotrebu, iako može da bude moguće obnavljanje osnovne hemijske obrade u cilju obnavljanja aktivnih supstanci. Svaka preduzeta aktivnost se odgovarajuće evidentira.

Nestašica lijeka zbog ograničenja proizvodnje

5.71 Proizvođač lijeka obavještava nosioca dozvole za lijek (*marketing authorisation holder, MAH*) o svim ograničenjima u aktivnostima proizvodnje zbog kojih može da dođe do poremećaja u snabdijevanju. Ovo obavještenje se dostavlja blagovremeno kako bi nosilac dozvole za lijek mogao da obavijesti Institut i Fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi⁴.

⁴ Član 23a i 81 Direktive 2001/83/EC