

## **Poglavlje 6**

### **Kontrola kvaliteta**

#### **Načelo**

Ovo poglavlje se čita u vezi sa svim relevantnim poglavljima smjernica GMP.

Kontrola kvaliteta se bavi uzorkovanjem, specifikacijama i ispitivanjem, kao i procedurama organizacije, dokumentacije i puštanja kojima se obezbjeđuje da su sva neophodna i relevantna ispitivanja obavljena i da polazni materijali i gotovi lijekovi nijesu pušteni za upotrebu, prodaju ili snabdijevanje, prije nego što je utvrđeno da je njihov kvalitet zadovoljavajući. Kontrola kvaliteta ne obuhvata samo laboratorijske aktivnosti, već mora da bude uključena u donošenje svih odluka koje se odnose na kvalitet lijeka. Nezavisnost Kontrole kvaliteta od Proizvodnje je od presudnog značaja za zadovoljavanjuće funkcionisanje kontrole kvaliteta.

#### **Opšti dio**

6.1 Svaki nosilac dozvole za proizvodnju mora da ima Sektor kontrole kvaliteta. Ovaj sektor je nezavisan od svih drugih sektora i pod rukovodstvom lica sa odgovarajućim kvalifikacijama i iskustvom, koje na raspolaganju ima jednu ili više kontrolnih laboratorija. Za efektivno i pouzdano obavljanje svih ispitivanja kontrole kvaliteta obezbjeđuju se adekvatni resursi.

6.2 Osnovna zaduženja rukovodioca kontrole kvaliteta data su u Poglavlju 2. Sektor kontrole kvaliteta kao cjelina ima i druge dužnosti, kao što je uspostavljanje, validacija i implementacija svih procedura kontrole kvaliteta, nadgledanje kontrole referentnih i/ili kontrolnih uzoraka polaznih materijala i lijekova ako je primjenljivo, obezbjeđivanje ispravnog obilježavanja kontejnera za polazne materijale i lijekove, obezbjeđivanje praćenja stabilnosti lijeka, učešće u istrazi reklamacija na kvalitet lijeka itd. Sve ove aktivnosti se obavljaju u skladu sa pisanim procedurama i po potrebi evidentiraju.

6.3 Procjena kvaliteta gotovog lijeka obuhvata sve relevantne faktore, uključujući uslove proizvodnje, rezultate ispitivanja u procesu, pregled dokumentacije o proizvodnji (uključujući pakovanje), usaglašenost sa Specifikacijom gotovog lijeka i ispitivanje finalnog završenog pakovanja.

6.4 Osoblje u Kontroli kvaliteta ima pristup prostoru za proizvodnju radi uzorkovanja i ispitivanja, kako je odgovarajuće.

#### **Dobra kontrolna laboratorijska praksa**

6.5 Prostorije i oprema kontrolnih laboratorija ispunjava opšte i specifične zahtjeve za prostor Kontrole kvaliteta date u Poglavlju 3. Laboratorijska oprema rutinski se ne premješta između prostora visokog rizika, da bi se izbjegla slučajna unakrsna kontaminacija. Naročito mikrobiološka laboratorija se organizuje tako da se rizik od unakrsne kontaminacije minimizira.

6.6 Osoblje, prostorije i oprema u laboratoriji prilagođavaju se zahtjevima koji zavise od prirode i obima proizvodnih aktivnosti. Korišćenje ugovornih laboratorija u skladu sa načelima datim

u Poglavlju 7, Ugovorna analiza može se prihvatiti iz određenih razloga, ali se to ne navodi u zapisima o Kontrolu kvaliteta.

### ***Dokumentacija***

6.7 Laboratorijska dokumentacija ispunjava zahtjeve Poglavlja 4. Važan dio ove dokumentacije odnosi se na Kontrolu kvaliteta i sljedeći dokumenti su lako dostupni Sektoru kontrole kvaliteta:

- i) specifikacije;
- ii) procedure koje opisuju uzorkovanje, ispitivanje, zapise (uključujući analitičke radne liste i/ili laboratorijske sveske), vođenje zapisa i verifikaciju;
- iii) procedure i zapisi o kalibraciji/kvalifikaciji instrumenata i održavanju opreme;
- iv) procedure za istragu rezultata van specifikacije (OOS) i rezultata van trenda (OOT);
- v) izvještaji analitičkog ispitivanja i/ili sertifikati analize;
- vi) podaci o praćenju ambijentalnih uslova (voda, vazduh i ostali pomoćni sistemi), kad se zahtijevaju;
- vii) zapisi o validaciji analitičkih metoda, kad je primjenljivo.

6.8 Sva dokumentacija kontrole kvaliteta koja se odnosi na zapise o proizvodnji serije se čuva prateći načela data u Poglavlju 4 o čuvanju dokumentacije o seriji.

6.9 Neki podaci (npr. rezultati ispitivanja, prinosi, kontrola ambijentalnih uslova) evidentiraju se na način koji omogućava procjenu trenda. Svaki podatak van trenda ili van specifikacije se razmatra i istražuje.

6.10 Pored informacija koje su dio dokumentacije o seriji, čuvaju se i lako su dostupni drugi neobrađeni podaci kao što su laboratorijska sveska i/ili zapisi.

### ***Uzorkovanje***

6.11 Uzimanje uzoraka se obavlja i evidentira u skladu sa odobrenom pisanom procedurom koja opisuje:

- i) postupak uzorkovanja;
- ii) opremu koja se koristi;
- iii) količinu uzorka koju treba uzeti;
- iv) uputstvo za svaku neophodnu podjelu uzorka;
- v) tip i stanje kontejnera za uzorke;
- vi) identifikaciju uzorkovanih kontejnera;
- vii) svaku posebnu mjeru predostrožnosti koju treba posmatrati, posebno one koje se odnose na uzorkovanje sterilnog ili opasnog materijala;
- viii) uslove skladištenja;
- ix) uputstvo za čišćenje i održavanje opreme za uzorkovanje.

6.12 Uzorci su reprezentativni za seriju polaznih materijala ili ljekova od koje su uzeti. Radi praćenja najkritičnijeg djela procesa (npr. početak ili kraj procesa) mogu da se uzmu i drugi uzorci. Izbor plana uzorkovanja se odgovarajuće obrazlaže i zasniva se na pristupu upravljanja rizikom.

6.13 Kontejneri za uzorke nose etiketu sa označenim sadržajem, brojem serije, datumom uzorkovanja, kao i brojem kontejnera iz koga je uzorak uzet. Njima se rukuje na način koji minimizira mogućnost rizika od zamjene i uzorci štite od štetnih uslova skladištenja.

6.14 Detaljna uputstva o referentnim i kontrolnim uzorcima data su u Aneksu 19.

### ***Ispitivanja***

6.15 Metode ispitivanja se validiraju. Laboratorija koja koristi metodu ispitivanja, a nije izvela originalnu validaciju, preispituje prikladnost metode ispitivanja. Sve aktivnosti ispitivanja opisane u dozvoli za lijek ili tehničkom dosijeu sprovode se u skladu sa odobrenim metodama.

6.16 Dobijeni rezultati se evidentiraju. Rezultati parametara identifikovanih kao osobine kvaliteta ili su kritični se provjeravaju i prati se njihov trend kako bi se obezbijedila njihova međusobna dosljednost. Svi proračuni se treba kritički ispituju.

6.17 O izvršenim ispitivanjima se vode zapisi koji sadrže najmanje sljedeće podatke:

- i) naziv polaznog materijala ili lijeka i ako je primjenljivo i farmaceutski oblik;
- ii) broj serije i ako je primjenljivo naziv proizvođača i/ili dobavljača;
- iii) referencu na relevantnu specifikaciju i proceduru ispitivanja;
- iv) rezultate ispitivanja, uključujući zapažanja i proračune i reference na sve sertifikate analize;
- v) datum ispitivanja;
- vi) inicijale lica koja je obavila ispitivanja;
- vii) inicijale lica koje je verificovalo ispitivanje i proračune, ako je odgovarajuće;
- viii) jasnu odluku o odobravanju ili odbijanju (ili drugu odluku o statusu) i datiran potpis imenovanog odgovornog lica;
- ix) referencu na opremu koja je korišćena.

6.18 Sve kontrole u procesu, uključujući one izvršene od zaposlenih u proizvodnom prostoru se vrše po metodama ispitivanja odobrenim od Kontrole kvaliteta i rezultati se evidentiraju.

6.19 Posebna pažnja se posvećuje kvalitetu laboratorijskih reagenasa, rastvora, staklenog posuđa, referentnih standarda i hranljive podloge. Oni se pripremaju i kontrolišu u skladu sa pisanim procedurama. Nivo kontrole je srazmjeran njihovoj upotrebi i dostupnim podacima o stabilnosti.

6.20 Referentni standardi odgovaraju njihovoj namjeni. Jasno se navodi i dokumentuje njihova kvalifikacija i sertifikacija kao takva. Kada postoje farmakopejski referentni standardi zvanično priznatog porijekla, oni se prvenstveno koriste kao primarni referentni standardi, osim ako je drugačije u potpunosti opravdano (upotreba sekundarnih standarda je dozvoljena ako je njihova sljedljivost do primarnog standarda dokazana i dokumentovana). Ovi sažeti materijali se koriste za namjenu opisanu u odgovarajućoj monografiji, osima ako Instituta odobri drugačije.

6.21 Laboratorijski reagensi, rastvori, referentni standardi i hranljive podloge se obilježavaju datumom pripreme i datumom otvaranja i potpisom lica koje ih je pripremila. Datum isteka roka upotrebe reagenasa i hranljivih podloga navodi se na etiketi, kao i posebni uslovi čuvanja. Za volumetrijske rastvore navodi se i posljednji datum standardizacije i posljednji važeći faktor.

6.22 Ako je potrebno, datum prijema svih supstanci koje se koriste za aktivnosti ispitivanja (npr. reagensi, rastvori i referentni standardi) navode se na kontejneru. Prate se uputstva za upotrebu i skladištenje. U nekim slučajevima može da bude potrebno ispitivanje identifikacije i/ili druga ispitivanja materijala reagenasa nakon prijema ili prije upotrebe.

6.23 Hranljive podloge se pripremaju u skladu sa zahtjevima proizvođača, osim ako je drugačije naučno opravdano. Performanse svih hranljivih podloga se provjeravaju prije upotrebe.

6.24 Upotrebljene mikrobiološke podloge i sojevi se dekontaminiraju u skladu sa standardnom procedurom i njima se rukuje tako da se spriječi unakrsna kontaminacija i zadržavanje rezidua. Određuje se, dokumentuje i naučno opravdava rok upotrebe mikrobioloških podloga u upotrebi.

6.25 Životinje koje se koriste za komponente ispitivanja, polaznih materijala ili proizvoda, ako je odgovarajuće, se čuvaju u karantinu prije upotrebe. Čuvaju se i kontrišu na način koji obezbjeđuje njihovu pogodnost za namjeravanu upotrebu. Identifikuju se i održavaju se adekvatni zapisi koji prikazuju istorijat njihove upotrebe.

### ***Kontinuirani (on-going) program stabilnosti***

6.26 Poslije stavljanja na tržište, prati se stabilnost lijeka u skladu sa odgovarajućim kontinuiranim programom koji omogućava otkrivanje svakog pitanja stabilnosti lijeka (npr. promjene nivoa nečistoća ili profila rastvaranja) u vezi sa formulacijom u komercijalnom pakovanju.

6.27 Svrha kontinuiranog programa stabilnosti je praćenje lijeka u toku roka upotrebe i utvrđivanje da lijek ostaje i može se očekivati da ostaje, u okviru specifikacije pod obilježenim uslovima skladištenja.

6.28 Ovo se uglavnom odnosi na lijekove komercijalnom pakovanju, ali se može razmotriti i uključivanje poluproizvoda (bulk) u program. Npr. ako se poluproizvod (bulk) skladišti duži period prije pakovanja i/ili otpremanja sa mjesta proizvodnje do mjesta pakovanja, procjenjuje se i ispituje stabilnost upakovanog lijeka pod ambijentalnim uslovima. Dodatno, razmatraju se međuproizvodi koji se skladište i koriste tokom dužeg perioda. Studije stabilnosti rekonstituisanog lijeka se sprovode tokom razvoja lijeka i nije potrebno kontinuirano praćenje. Međutim, kada je relevantno, može da se prati i stabilnost rekonstituisanog proizvoda.

6.29 Kontinuirani program stabilnosti se opisuje u pisanom protokolu, u skladu sa opštim zahtjevima Poglavlja 4 i rezultati se formulišu u izvještaju. Oprema koja se koristi za kontinuirani program stabilnosti (između ostalog komore stabilnosti) se kvalifikuje i održava u skladu sa opštim zahtjevima Poglavlja 3 i Aneksa 15.

6.30 Protokol za kontinuirani program stabilnosti obuhvata vrijeme do kraja roka upotrebe i uključuje, ali nije ograničen na sljedeće podatke:

- i) broj serije(a) po jačini i različitoj veličini serije, ako je primjenljivo;
- ii) odgovarajuće fizičke, hemijske, mikrobiološke i biološke metode ispitivanja;
- iii) kriterijumi prihvatljivosti;
- iv) reference na metode ispitivanja;
- v) opis sistema zatvaranja kontejnera;
- vi) termini ispitivanja (vremenske intervale);

- vii) opis uslova skladištenja (koriste se standardizovani ICH/VICH uslovi za dugoročna ispitivanja stabilnosti, u skladu sa obilježavanjem lijeka);
- viii) ostali primjenjivi parametri specifični za lijek.

6.31 Protokol za kontinuirani program stabilnosti može da se razlikuje od inicijalne dugoročne studije stabilnosti u dosijeu dozvole za lijek ako je opravdano i dokumentovano u protokolu (npr. učestalost ispitivanja ili u slučaju ažuriranja sa ICH/VICH preporukama).

6.32 Broj serija i učestalost ispitivanja obezbjeđuju dovoljnu količinu podataka za analizu trenda. Osim ako je drugačije opravdano, najmanje jedna proizvedena serija lijeka godišnje u svakoj pojedinačnoj jačini i svakom tipu primarnog pakovanja, ako je relevantno, uključuje se u program stabilnosti (osim ako u određenoj godini lijek nije proizveden). Za lijekove kod kojih kontinuirani program stabilnosti po pravilu zahtijeva ispitivanje na životinjama i ne postoje odgovarajuće alternativne, validirane tehnike, učestalost ispitivanja može da uzme u obzir pristup odnosa rizika i koristi (risk-benefit). Načela dizajna grupisanja (bracketing) i matrica (matrixing) mogu da se primijene, akje to naučno opravdano u protokolu.

6.33 U određenim situacijama, u kontinuirani program stabilnosti uključuju se dodatne serije. Npr. kontinuirana studija stabilnosti sprovodi se poslije svake značajne promjene ili značajnog odstupanja procesa ili pakovanja. Sve aktivnosti prerade, dorade ili regenerisanja se razmatraju za uključivanje.

6.34 Rezultati kontinuiranih studija stabilnosti su dostupni ključnom osoblju i naročito Kvalifikovanom(im) licu(ima). Ako se studije stabilnosti sprovode van mjesta proizvodnje poluproizvoda (bulk) ili gotovog lijeka sačinjava se pisani sporazum između zainteresovanih strana. Rezultati kontinuiranih studija stabilnosti su dostupni Institutu radi pregleda na mjestu proizvodnje.

6.35 Odstupanje od specifikacije ili pojava neuobičajenog trenda se istražuju. Svaki potvrđeni rezultat van specifikacije ili značajan negativan trend koji utiču na serije puštene na tržište prijavljuju se Institutu. Mogući uticaj na serije na tržištu se razmatra u skladu sa Poglavljem 8 ove smjernice i u konsultaciji sa Institutom.

6.36 Sažetak svih prikupljenih podataka, uključujući i sve u međuvremenu izvedene zaključke o programu su u pisanoj formi i održavani. Ovaj sažetak je predmet periodičnog pregleda.

### **Tehnički transfer metoda ispitivanja**

6.37 Prije transfera metode ispitivanja, mjesto transfera potvrđuje da metoda(e) ispitivanja odgovaraju opisanim u dozvoli za lijek ili relevantnom tehničkom dosijeu. Originalna validacija metode(a) ispitivanja se pregleda da bi se obezbijedila usaglašenost sa važećim zahtjevima ICH/VICH. Prije započinjanja postupka tehničkog transfera, izvodi se i dokumentuje analiza raskoraka (gap analysis) u cilju utvrđivanja potrebe za dodatnom validacijom.

6.38 Transfer metoda ispitivanja iz jedne laboratorije (laboratorija koja prenosi) u drugu laboratoriju (laboratorija koja prima) opisuje se u detaljnom protokolu.

6.39 Protokol transfera uključuje, ali nije ograničen na sljedeće parametre:

- i) identifikovanje ispitivanja koje će se vršiti i relevantni(e) metod(e) ispitivanja koja se prenosi;
- ii) identifikovanje dodatnih zahtjeva za obukama;
- iii) identifikovanje standarda i uzoraka za ispitivanje;
- v) identifikovanje svih posebnih uslova transporta i skladištenja ispitivanih materijala;
- vi) kriterijumi prihvatljivosti koji su zasnovani na važećoj validaciji studije metodologije u odnosu na zahtjeve ICH/VICH.

6.40 Odstupanja od protokola se istražuju prije završetka postupka tehničkog transfera. Izveštaj o tehničkom transferu dokumentuje uporedni rezultat procesa i da identifikuje oblasti koje zahtijevaju buduće revalidacije metode ispitivanja, ako je to primjenljivo.

6.41 Ako je odgovarajuće, posebni zahtjevi opisani u drugim evropskim smjernicama se primjenjuju na transfer određenih metoda ispitivanja (npr. *Near Infrared Spectroscopy*, *NIR* - bliska infracrvena spektroskopija).