

429.

Na osnovu člana 105 stav 12 Zakona o lijekovima ("Službeni list CG", broj 14/26), Upravni odbor Instituta za lijekove i medicinska sredstva, uz saglasnost Ministarstva zdravlja, donosi

PRAVILNIK

O USLOVIMA ZA PROIZVODNJU AKTIVNIH SUPSTANCI ZA LJEKOVE ZA HUMANU UPOTREBU

("Službeni list Crne Gore", br. 022/26 od 20.02.2026)

I OSNOVNE ODREDBE

Član 1

Ovim pravilnikom propisuju se bliži uslovi za proizvodnju, sadržaj zahtjeva za registraciju, kao i izmjene i/ili dopune registracije proizvođača u Registru proizvođača, uvoznika, odnosno distributera aktivnih supstanci (u daljem tekstu: Registar), kao i načela i smjernice dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance koje se koriste u proizvodnji lijekova za humanu upotrebu.

Ovaj pravilnik primjenjuje se i na proizvodnju aktivnih supstanci namijenjenih isključivo za izvoz.

Član 2

Izrazi koji se u ovom pravilniku koriste za fizička lica u muškom rodu podrazumijevaju iste izraze u ženskom rodu.

Član 3

Pojedini pojmovi u smislu ovoga pravilnika imaju sljedeće značenje:

- 1) proizvodnja aktivne supstance su cjelokupne ili pojedine aktivnosti prijema materijala, proizvodnje, pakovanja, prepakivanja, obilježavanja, ponovnog obilježavanja, kontrole kvaliteta ili puštanja aktivne supstance i povezane kontrole;
- 2) polazni materijal aktivne supstance je svaka supstanca od koje se aktivna supstanca proizvodi ili ekstrahuje;
- 3) međuproizvod aktivne supstance je supstanca koja se dobija tokom proizvodnje neke aktivne supstance i koja je namijenjena za daljnju preradu;
- 4) sirovina je svaka supstanca, reagens ili rastvarač namijenjen za upotrebu u proizvodnji aktivne supstance i od koje se aktivna supstanca direktno ne proizvodi ili ekstrahuje.

II USLOVI ZA PROIZVODNJU

Upravljanje sistemom kvaliteta

Član 4

Proizvođač aktivne supstance je dužan da uspostavi, implementira i održava efektivan farmaceutski sistem kvaliteta, uključujući i aktivno učešće menadžmenta i osoblja zaposlenog u različitim organizacionim jedinicama.

Sistem kvaliteta za aktivne supstance obezbjeđuje da aktivne supstance zadovoljavaju specifikacije za njihovu kvalitet i čistoću u skladu sa članom 13 stav 1 ovog pravilnika.

Sistem kvaliteta za aktivne supstance uključuje upravljanje rizikom kvaliteta.

Proizvođač aktivne supstance imenuje jedinicu za kvalitet u čijoj je nadležnosti obezbjeđivanje i kontrola kvaliteta, a koja je

nezavisna od jedinice za proizvodnju.

Proizvođač aktivne supstance sprovodi redovne interne provjere i preduzima mjere u odnosu na rezultate provjera.

Osoblje

Član 5

Proizvođač aktivne supstance je dužan da obezbijedi dovoljan broj zaposlenih sa potrebnim kvalifikacijama stečenim obrazovanjem, obukom ili iskustvom za obavljanje i nadzor proizvodnje aktivnih supstanci.

Osoblje primjenjuje dobre sanitetske i higijenske mjere u proizvodnom području. Osoblje ne smije da pristupi proizvodnom području ako:

- 1) boluje od zarazne bolesti ili ima otvorene povrede ili druga dermatološka stanja na izloženoj površini tijela koja bi mogla da negativno utiču na kvalitetu i čistoću aktivne supstance;
- 2) nosi odjeću koja je vidljivo prljava ili ne štiti aktivnu supstancu od potencijalne kontaminacije koja dolazi od osoblja ili ne štiti osoblje od izlaganja aktivnim supstancama koje mogu biti štetne za ljudsko zdravlje;
- 3) u momentu ulaska u proizvodilo područje, obavljaju aktivnosti kojima bi mogao da se kontaminira ili na drugi način ugrozi kvalitet aktivne supstance.

Objekti i prostorije

Član 6

Objekti i prostorije koji se koriste u proizvodnji aktivnih supstanci treba da budu smješteni, projektovani i izgrađeni tako da odgovaraju aktivnostima kojima su namijenjeni i olakšavaju čišćenje i održavanje u odnosu na tip i fazu proizvodnje za koje se koriste.

Objekti i protok materijala i osoblja kroz prostorije iz stava 1 ovog člana projektuju se na način kojim se obezbjeđuje da se različite supstance i materijali čuvaju odvojeno i ne kontaminiraju jedni druge.

Objekti iz stava 1 ovog člana se održavaju se i popravljaju na odgovarajući način u čistom stanju.

Visoko senzitivne aktivne supstance proizvode se u posebni proizvodnim područjima.

Pri obavljanju proizvodnih aktivnosti, proizvođač procjenjuje potrebu za posebnim proizvodnim područjima za ostale aktivne supstance potencijalno štetne za zdravlje ljudi zbog njihove snage ili zbog njihove infektivne ili toksične prirode. Procjenom se procjenjuje rizik po zdravlje ljudi od te aktivne supstance uzimajući u obzir snagu, toksičnost, infektivnost i uspostavljene postupke za smanjenje rizika. Procjena se dokumentuje u pisanoj formi. Kada procjena pokaže da postoji rizik štete po ljudsko zdravlje, aktivna supstanca mora da se proizvodi u posebnim proizvodnim područjima.

Oprema

Član 7

Oprema koja se koristi za proizvodnju aktivnih supstanci odgovarajuće se projektuje, razmjerava i smješta za njenu namjenu, čišćenje, održavanje i, po potrebi, sanitaciju.

Oprema se konstruiše i njome se rukuje tako da površine koje dolaze u dodir sa sirovinama, polaznim materijalima aktivne supstance, međuproizvodima aktivne supstance ili aktivnim supstancama ne mijenja kvalitet sirovina, polaznih materijala aktivne supstance, međuproizvoda aktivne supstance ili aktivnih supstanci u mjeri da oni prestaju da budu usaglašeni sa specifikacijama iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika.

Proizvođač uspostavlja pisane procedure za čišćenje opreme i naknadnu provjeru da li oprema odgovara za korišćenje u proizvodnji aktivne supstance.

Oprema za kontrolu, vaganje, mjerenje, nadzor i ispitivanje koja je ključna za obezbjeđivanje kvaliteta aktivne supstance kalibriše se u skladu sa pisanom procedurom i utvrđenim rasporedom.

Dokumentacija i zapisi

Član 8

Proizvođač aktivna supstance uspostavlja i vodi sistem dokumentacije i pisane procedure kojima je obuhvaćen proces proizvodnje.

Svi dokumenti povezani sa procesom proizvodnje aktivne supstance pripremaju se, pregledaju, odobravaju i distribuiraju u skladu sa pisanim postupcima

Proizvođač aktivne supstance vodi evidenciju o najmanje sljedećim elementima povezanim sa procesom proizvodnje:

- 1) čišćenje i upotreba opreme;
- 2) porijeklo sirovina, polaznih materijala aktivne supstance i međuproizvoda aktivne supstance;
- 3) kontrole u pogledu sirovina, polaznih materijala aktivne supstance i međuproizvoda aktivne supstance;
- 4) upotrebe sirovina, polaznih materijala aktivne supstance i međuproizvoda aktivne supstance;
- 5) obilježavanja aktivne supstance i materijala za pakovanje;
- 6) glavnih uputstava za proizvodnju;

7) proizvodnja i kontrola serija;

8) laboratorijske kontrole.

Izdavanje, revizija, zamjena i povlačenje dokumenata u vezi sa procesom proizvodnje se kontroliše, a zapisi o njihovoj reviziji, zamjeni i povlačenju se čuvaju.

Sve aktivnosti povezane sa kvalitetom izvršene tokom procesa proizvodnje evidentiraju se u vrijeme njihovog izvršenja. Svako odstupanje od pisanih procedura iz st. 1-4 ovog člana se dokumentuje i objašnjava. Odstupanja koja utiču na kvalitet aktivne supstance ili sprečavaju njenu usaglašenost sa specifikacijama iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika istražuju se, a istraga i njeni zaključci se dokumentuju.

Nakon sprovođenja procesa proizvodnje i kontrole kvaliteta, proizvođač čuva svu evidenciju o proizvodnji i kontroli kvaliteta najmanje godinu dana nakon datuma isteka roka trajanja serije. Za aktivnu supstancu sa datumima ponovnog ispitivanja, proizvođač čuva evidenciju najmanje tri godine nakon što je kompletna serija stavljena na tržište.

Upravljanje materijalima

Član 9

Proizvođač aktivne supstance mora da ima uspostavljene pisane procedure za obezbjeđivanje kvaliteta ulaznog materijala koje obuhvataju sljedeće elemente:

- 1) prijem;
- 2) identifikaciju;
- 3) karantin;
- 4) skladištenje;
- 5) rukovanje;
- 6) uzorkovanje;
- 7) ispitivanje;
- 8) odobravanje;
- 9) odbijanje.

Proizvođač aktivne supstance mora da ima uspostavljen sistem za procjenu dobavljača ključnih materijala.

Proizvodnja i kontrola tokom procesa

Član 10

Proces proizvodnje aktivne supstance mora da bude kontrolisan kako bi se proces proizvodnje nadzirao i prilagođavao ili da bi se provjerila usaglašenost aktivne supstance sa specifikacijama kvaliteta i čistoće iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika. Procesi proizvodnje koji su ključni za obezbjeđivanje usaglašenosti aktivne supstance sa specifikacijama kvaliteta iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika izvršavaju se pod vizuelnim nadzorom kvalifikovanog osoblja ili podliježu ekvivalentnoj kontroli.

Vaganje i mjerenje sirovina i polaznih materijala aktivne supstance mora da bude precizno i sprovodi se na način koji ne utiče na njihovu prikladnost za upotrebu.

Procesi proizvodnje aktivne supstance uključujući svaki postupak nakon prečišćavanja međuproizvoda aktivne supstance ili aktivne supstance, sprovode se na način kojim se sprečava kontaminacija sirovina, polaznih materijala aktivne supstance, međuproizvoda aktivne supstance i aktivnih supstanci drugim materijalima.

Pakovanje i obilježavanje

Član 11

Kontejneri treba da pružaju odgovarajuću zaštitu od propadanja ili kontaminacije aktivne supstance od momenta kada je aktivna supstanca pakovana do momenta njene upotrebe u proizvodnji lijeka.

Skladištenje, štampanje i upotreba oznaka na pakovanju aktivne supstance se kontrolišu. Oznake sadrže informacije potrebne za obezbjeđivanje kvaliteta aktivne supstance.

Stavljanje na tržište

Član 12

Aktivna supstanca se stavlja na tržište nakon što je jedinica za kvalitet iz člana 4 stav 4 ovog pravilnika pusti u prodaju.

Kada proizvođač aktivnu supstancu prepakuje u kontejner koji se razlikuje od izvornog kontejnera u odnosu na obim ili materijal od kojeg je izrađen ili propusnost svjetlosti, proizvođač sprovodi studije stabilnosti za tu aktivnu supstancu i određuje datum isteka roka upotrebe ili ponovnog ispitivanja na osnovu tih studija.

Laboratorijska kontrola kvaliteta i validacija

Član 13

Proizvođač aktivne supstance utvrđuje specifikacije za kvalitet i čistoću aktivne supstance koje proizvodi i za sirovine, polazne materijale aktivne supstance i međuproizvode aktivne supstance upotrijebljene u tom procesu.

Sprovođe se laboratorijska ispitivanja radi provjere usaglašenosti sa specifikacijama iz stava 1 ovog člana.

Proizvođač aktivne supstance izdaje sertifikat analize za svaku seriju aktivne supstance na zahtjev:

- 1) Instituta;
- 2) proizvođača aktivnih supstanci koji se direktno ili posredno snabdijevaju aktivnom supstancom u svrhu dalje prerade, pakovanja, prepakivanja, obilježavanja ili ponovnog obilježavanja aktivne supstance;
- 3) distributera i posrednika aktivne supstance;
- 4) proizvođača lijekova koji se direktno ili posredno snabdijevaju aktivnom supstancom.

Proizvođač aktivne supstance nadzire stabilnost aktivne supstance pomoću studija stabilnosti. Datumi isteka roka upotrebe ili ponovnog ispitivanja aktivne supstance utvrđuju se na osnovu procjene podataka dobijenih iz studija stabilnosti. Uzorci aktivne supstance identifikovani na odgovarajući način čuvaju se u skladu sa planom uzorkovanja koji je utvrđen na osnovu roka upotrebe aktivne supstance.

Proizvođač aktivne supstance uspostavlja i sprovodi postupke validacije za one procese i procedure koji su ključni za obezbjeđivanje usaglašenosti aktivne supstance sa specifikacijama kvaliteta i čistoće iz stava 1 ovog člana.

Kontrola izmjena

Član 14

Prije uvođenja određene izmjene procesa proizvodnje koje bi mogle da utiču na proizvodnju i kontrolu kvaliteta aktivne supstance proizvođač procjenjuje mogući uticaj tih promjena.

Promjene procesa proizvodnje koje negativno utiču na kvalitet aktivne supstance se ne uvode u proces proizvodnje.

Proizvođač aktivne supstance bez odlaganja obavještava proizvođače lijekova koje snabdijeva aktivnom supstancom o svim promjenama procesa proizvodnje koje mogu da utiču na kvalitet aktivne supstance.

Reklamacije, povrati i povlačenje

Član 15

Serije aktivnih supstanci i međuproizvoda aktivne supstance koje nisu u skladu sa specifikacijama iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika odbijaju se, obilježavaju kao takve i stavljaју u karantin.

Proizvođač aktivne supstance koji ponovo prerađuje ili obrađuje odbijene serije aktivne supstance koje nisu u skladu sa specifikacijama ili vraća sirovine i rastvarače za ponovnu upotrebu u procesu proizvodnje, slijedi postupke iz člana 8 st. 1-4 ovog pravilnika i obavlja odgovarajuće kontrole kako bi obezbijedio:

- 1) usaglašenost ponovo prerađene ili obrađene aktivne supstance sa specifikacijama kvaliteta iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika;
- 2) da ponovno preuzete sirovine i rastvarači odgovaraju svojoj namjeni u procesu proizvodnje.

Vraćene aktivne supstance identifikuju se kao takve i stavljaју u karantin.

Proizvođač bilježi i istražuje sve reklamacije povezane sa kvalitetom aktivne supstance.

Proizvođač utvrđuje procedure za povlačenje aktivnih supstanci sa tržišta.

U slučaju povučene aktivne supstance koja je ozbiljna prijetnja za javno zdravlje, proizvođač obavještava Institut, ministarstvo nadležno za poslove zdravlja i druge nadležne organe i, bez odlaganja.

Povjerene aktivnosti

Član 16

U slučaju da proces proizvodnje ili sa njim povezanu aktivnost u ime proizvođača aktivne supstance vrši drugo lice (u daljem tekstu: ugovorni proizvođač) treba zaključiti ugovor u pisanoj formi.

U ugovoru iz stava 1 ovog člana jasno se određuju odgovornosti ugovornog proizvođača u vezi sa GMP smjernicama.

Proizvođač aktivne supstance vrši kontrolu da li su aktivnosti koje izvršava ugovorni proizvođač usaglašene sa GMP smjernicama,

Proces proizvodnje ili sa njim povezana aktivnost koja je povjerena ugovornom proizvođaču ne smije da se podugovori trećem licu bez pisanog odobrenja proizvođača aktivne supstance.

III SADRŽAJ ZAHTJEVA ZA REGISTRACIJU PROIZVOĐAČA

Član 17

Zahtjev za upis u Registar, proizvođač aktivne supstance podnosi Institutu u skladu sa Zakonom i ovim Pravilnikom. Zahtjev iz stava 1 ovog člana se podnosi na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Uz zahtjev iz stava 1 ovog člana, podnosilac zahtjeva dostavlja dokumentaciju u skladu članom 105 stav 3 Zakona. Proizvođač aktivne supstance, uz zahtjev za izmjenu ili dopunu upisa u Registar dostavlja opis izmjene ili dopune sa obrazloženjem i odgovarajućom dokumentacijom, a uz zahtjev za brisanje iz Registra, obrazložene razloge za prestanak obavljanja djelatnosti.

Uz zahtjev iz st. 1 i 4 ovog člana podnosi se dokaz da su plaćene propisane naknade.

IV PROVJERA USAGLAŠENOSTI SA GMP SMJERNICAMA

Član 18

Nakon upisa u Registar, odnosno prije isteka roka na koji je izdat GMP sertifikat, proizvođač aktivne supstance podnosi zahtjev za izdavanje GMP sertifikata u skladu sa Zakonom.

GMP sertifikat se izdaje za različite aktivnosti proizvodnje aktivne supstance.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana se podnosi na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Uz zahtjev iz stava 1 ovog člana, proizvođač dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje usaglašenost sa GMP smjernicama u skladu sa zahtjevom Instituta.

Uz zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se dokaz da su plaćene propisane naknade.

Član 19

U roku od sedam dana od posljednjeg dana sprovođenja GMP inspekcije, inspektor Instituta izdaje Zapisnik, te ga dostavlja subjektu nadzora.

U slučaju utvrđenih neusaglašenosti prilikom sprovođenja nadzora iz stava 1 ovog člana podnosilac zahtjeva dužan je inspektoru Instituta dostaviti pisano izjašnjenje o utvrđenim neusaglašenostima najkasnije u roku od 30 dana od preuzimanja Zapisnika i predložiti korektivne i preventivne mjere, kao i rokove za otklanjanje utvrđenih neusaglašenosti.

U slučaju nepotpunih ili neprihvatljivih odgovora inspektor zahtjevom za dodatnu dokumentaciju od subjekta nadzora traži korekciju ili dopunu pisanog izjašnjenja o utvrđenim neusaglašenostima i određuje mu rok za dostavu odgovora.

U rok za izdavanje GMP sertifikata ne računa se rok iz stava 3 ovog člana.

Inspektor Instituta izdaje Izvještaj o primjeni smjernica Dobre proizvođačke prakse (Izvještaj GMP inspekcije) na osnovu nalaza inspekcije i Zapisnika o GMP provjeri, a u slučaju utvrđenih neusaglašenosti i na osnovu pisanog izjašnjenja podnosioca zahtjeva.

Član 20

GMP sertifikatom se dokazuje usaglašenost sa GMP smjernicama za mjesto proizvodnje aktivne supstance u trenutku sprovođenja inspekcije za period od najviše tri godine od dana sprovođenja inspekcije.

Izuzetno od stava 1 ovog člana, Institut može odlučiti da se rok važenja GMP sertifikata produži ili skрати na osnovu procjene upravljanja rizicima.

Član 21

Ako se u sprovođenju inspeksijskog nadzora utvrdi da proizvođač ne obavlja djelatnost u skladu sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse Institut može da suspenduje, odnosno ukine GMP sertifikat ili izda Izjavu o neusaglašenosti sa GMP smjernicama.

V ZAVRŠNA ODREDBA

Član 22

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenom listu Crne Gore".

Broj: 3020/26/86/5-1364

U Podgorici, 19.02.2026. godine

**Predsjednik Upravnog odbora,
dr Jovan Milić, spec, oftalmologije, s.r.**

☐ U ovaj pravilnik prenijete su odredbe Delegirane Regulative Komisije (EU) broj 1252/2014 od 28 Maja 2014. godine kojima se dopunjava Direktiva 2001/83/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta o principima i smjernicama dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance za lijekove za humanu upotrebu