

Model za planiranje inspekcije proizvođača zasnovan na riziku

1. Uvod

1.1. U skladu sa Direktivom 2001/83/EC i Regulativama 536/2014 i 2019/6, nadležni organ će inspekcijskim nadzorom obezbijediti ispunjenost zakonskih zahtjeva kojima se regulišu lijekovi. Nadležni organ može vršiti i nenajavljene inspekcijske preglede u prostorijama proizvođača aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali, odnosno u prostorijama nosilaca dozvole za puštanje lijeka u promet kad god smatra da postoji sumnja na nepoštovanje principa i smjernica dobre proizvođačke prakse.

1.2. Pristup planiranju inspekcija zasnovan na riziku omogućuje određivanje učestalosti i obima inspekcija. Ovo omogućuje fleksibilnu i djelotvornu administraciju i nadzor uz održavanje visokog nivoa bezbjednosti pacijenata.

1.3. Nadležna tijela država članica treba da razviju sistematski pristup zasnovan na riziku kako bi na najbolji način iskoristili svoje resurse za nadzor i sprovođenje i maksimalno povećali njihov uticaj na javno zdravlje.

1.4. Svaki nadležni organ treba da ima pisanu proceduru koja obuhvata pripremu, realizaciju i nadzor godišnjeg programa inspekcije. Ovaj program treba da obezbijedi planirani obim i dinamiku inspekcija. Dovoljno sredstava se mora odrediti i staviti na raspolaganje kako bi se obezbijedilo da se određeni program inspekcija može provesti na odgovarajući način.

1.5. Ovaj dokument pruža jednostavan i fleksibilan alat za upravljanje rizikom kvaliteta koji mogu koristiti GMP farmaceutske inspekcije prilikom planiranja dinamike sprovođenja i obima GMP inspekcija. To je metodologija koja se temelji na konceptu ocjenjivanja mjesta proizvodnje na osnovu procijenjenog rizika koji mogu predstavljati za pacijente, potrošače, životinje i korisnike lijekova. Metodologija takođe uzima u obzir rizik za kvalitet proizvoda.

1.6. Metodologija pruža jednostavan radni list za upravljanje rizikom koji se sastoji od dvije stranice i dizajniran je na način da ga inspektori popune odmah na licu mjesta nakon inspekcije. Radni list je predstavljen u Prilogu 1 ovog dokumenta i ne zahtijeva više od nekoliko minuta za popunjavanje.

1.7. Ovaj alat za upravljanje rizikom kvaliteta dizajniran je u skladu s principima, konceptima i smjernicama navedenim u sljedećim zvaničnim dokumentima:

Figure: 1. PI-37-1- Preporučeni model za planiranje inspekcije zasnovan na riziku u GMP okruženju;

Figure: 2. ICH Q9 – Upravljanje rizikom kvaliteta;

Figure: 3. Aneks 20 PIC/S GMP Vodiča;

Figure: 4. ICH Q10 – Farmaceutski sistem kvaliteta.

2. Namjena

2.1. Ovaj dokument daje preporuke za sistem planiranja zasnovan na riziku prema kojem mjesta koja potpadaju pod regulatorni nadzor podliježu inspekciji.

2.2. Predviđeno je da svaka GMP inspekcija koristi dokument kao osnovu za razvoj i implementaciju sopstvenog godišnjeg programa inspekcije.

2.3. Svrha ovog dokumenta je da pruži jednostavni i kvalitativni alat za upravljanje rizikom kvaliteta koji može biti od koristi GMP inspekcijama za određivanje prioriteta mjesta za inspekcije prilikom planiranja dinamike sprovođenja i obima GMP inspekcija.

3. Opseg

3.1. U opseg ovog dokumenta spada sljedeće:

Figure: 1. Planiranje rutinskih GMP inspekcija proizvođača aktivnih supstanci i lijekova od strane nadležnih tijela država članica;

Figure: 2. Domaći i proizvođači iz trećih zemalja;

Figure: 3. Planiranje rutinskih GMP inspekcija proizvođača ispitivanih lijekova (IMP) od strane nadležnih tijela država članica;

Figure: 4. Naknadne aktivnosti, kao što je davanje nove ocjene rizika mjestu nakon prijema novih informacija o njemu ili njegovim proizvodima. (Napomena: ovo se obično događa između inspekcija i vrste novih informacija mogu uključivati informacije o nedostacima u kvalitetu, povlačenju proizvoda, rezultatima testova tržišnog nadzora itd.);

Figure: 5. Napomena: Iako ova metodologija nije dizajnirana za planiranje programa GDP inspekcije ili za planiranje inspekcija u apotekama, neke zemlje mogu odlučiti da je koriste kao osnovu za te svrhe, te tako može biti od pomoći.

3.2. Opseg ovog dokumenta ne obuhvata sljedeće:

Figure: 6. Samo sprovođenje inspekcije;

Figure: 7. Planiranje inspekcije kod novih proizvođača prije sprovođenja inspekcije;

Figure: 8. Ova metodologija zahtijeva poznavanje statusa usaglašenosti proizvodnog mjesta sa GMP. Smatra se da nova mjesta ne bi trebala da budu ocjenjivana u skladu sa ovim alatom za upravljanje rizikom kvaliteta prilikom prve inspekcije, jer GMP farmaceutska inspekcija vjerovatno neće imati dovoljno informacija o mjestu da bi mu mogla dodijeliti ocjenu rizika. (Međutim, određeni aspekti ove metodologije, kao što je procjena intrinzičnog rizika, mogu biti korisni za primjenu na novim mjestima kada se planiraju inspekcije novih proizvodnih mjesta);

Figure: 9. Planiranje nerutinskih i hitnih inspekcija kod proizvođača, kao npr. kad su se tokom nedavne inspekcije utvrdili kritični ili veliki nedostaci;

Figure: 10.

Figure: 11. Da bi se utvrdilo da li treba izvršiti nerutinsku ili hitnu inspekciju obično nije potrebno koristiti formalnu metodologiju upravljanja rizikom kvaliteta kao što je ova.

Figure: 12. Planiranje inspekcija iz određenog razloga koje se moraju obaviti da bi se odobrio ili odbio zahtjev za varijaciju dozvole za stavljanje u promet ili za proizvodnju;

Figure: 13. Metodologija predstavljena u ovom dokumentu nije osmišljena za primjenu na inspekciju banaka krvi i tkiva, ali se može modifikovati za primjenu u ovoj oblasti;

Figure: 14. Ovaj alat za upravljanje rizikom kvaliteta obično ne bi trebalo da se primjenjuje na mjestu proizvodnje dok se ne izvrši potpuna inspekcija toga mjesta. To je zbog toga što, da bi se koristio ovaj alat, prethodno se mora utvrditi status usaglašenosti datog mjesta;

Figure: 15. Ako je na mjestu sprovedena jedna početna inspekcija, ali ako GMP farmaceutska inspekcija smatra da ona nije bila potpuna i da je potrebna jedna ili više dodatnih inspekcija prije nego što se može smatrati da je na mjestu bila sprovedena potpuna inspekcija, takva mjesta ne bi trebala da budu ocjenjivana pomoću ovog alata za upravljanje rizikom kvaliteta do momenta kada budu podvrgnuta su potpunom inspekciji;

Figure: 16. Korisno pravilo je da se alat ne smije primjenjivati na onim mjestima koja nijesu još dobila dozvolu za proizvodnju ili GMP sertifikat i/ili GMP sertifikat, jer ove radnje ukazuju da se mjesto procjenjuje sa aspekta usaglašenosti;

Figure: 17. Ova procedura se odnosi i na humane i veterinarske lijekove.

4. Procedura

4.1. Princip

Planiranje i zakazivanje inspekcija se vrši na sljedeći način:

Figure: 18. Popuniti radni list iz Priloga 1 na licu mjesta odmah po završetku inspekcije.
- Dodijeliti ocjenu rizika (na osnovu intrinzičnog rizika i rizika u pogledu usaglašenosti) za svako mjesto;

- Odrediti preporučenu dinamiku sprovođenja inspekcije;
- Odrediti preporučeni obim naredne rutinske inspekcije.

Figure: 19. Odrediti neophodni utrošak vremena za inspekciju svakog mjesta (vidjeti Prilog 3);

Figure: 20. Po dobijanju novih informacija o statusu usaglašenosti proizvodnog mjesta ili o njegovim aktivnostima, ažurirati dinamiku sprovođenja i/ili obim sljedeće rutinske inspekcije;

Figure: 21. U slučaju proizvodnih mjesta u trećim zemljama, ove informacije treba unijeti u EudraGMDP modul za planiranje.

4.2. Ova metodologija upravljanja rizikom kvaliteta jednostavan je alat koji omogućava GMP inspekcijama da dodijele relativnu ocjenu rizika proizvođačima prilikom planiranja rutinskog programa inspekcije za ta proizvodna mjesta.

4.3. Ocjene rizika koje se dobijaju ovom metodologijom može koristiti GMP inspektorat da odredi dinamiku rutinskih inspekcija koje će se sprovoditi kod različitih proizvođača pod njegovim nadzorom.

4.4. Obim inspekcije može biti opšti i pokrivati cijeli niz aktivnosti na proizvodnom mjestu, ili može biti ograničen na specifične aktivnosti. Kada se koristi posljednje pomenuti pristup, nadležni organ treba da obezbijedi da sve relevantne ključne aktivnosti budu pokrivene u periodu od 5 godina.

4.5. Generalno, interval između inspekcija od strane sertifikovanog organa¹ ne bi trebalo da bude duži od 3 godine, jer nedostatak kontinuiteta može dovesti do niže svijesti o trenutnom GMP statusu ili dopustiti da se razviju značajni nedostaci. Neophodnost sprovođenja hitnih (nerutinskih) inspekcija, npr. zbog nedostataka u kvalitetu proizvoda ili značajnih promjena u prostorijama, opremi ili procesima se ne mijenja. Ova metodologija nije dizajnirana da se koristi za određivanje kada se takva nerutinska inspekcija treba sprovesti, jer obično nema potrebe za upotrebom formalnog alata kao što je ovaj za odlučivanje kada bi se takva inspekcija trebala sprovesti.

4.6. Ocjene rizika koje se dodjeljuju proizvodnim mjestima zasnivaju se na procjeni dvije različite vrste rizika - intrinzični rizik i rizik koji se odnosi na usaglašenost.

4.7. Intrinzični rizik procijenjen za proizvodno mjesto odražava složenost mjesta, njegovih procesa i proizvoda kao i kritičnost proizvoda ili usluga koje pruža, uključujući aspekt snabdijevanja. Ove stavke (složenost i kritičnost) obično ostaju prilično konstantne bez obzira na status usaglašenosti mjesta. Stoga se obično ovaj rizik ne može procijeniti na osnovu nedostataka inspekcija ili istorije usaglašenosti.

4.8. Rizik u pogledu usaglašenosti koji je procijenjen za proizvodno mjesto odražava status usaglašenosti GMP mjesta neposredno nakon posljednje rutinske inspekcije. Kada se ovaj rizik procjenjuje u obzir se uzimaju klasifikacija i broj nedostataka uočenih na posljednjoj inspekciji.

4.9. Napomena: Smjernice o tome kako procijeniti suštinski rizik date su u Prilogu 2. Ovo je važno da se pročita prije korišćenja alata. Tabela je data u radnom listu (Prilog 1) koja pokazuje kako procijeniti rizika u pogledu usaglašenosti.

4.10. Nakon što se intrinzični rizik i rizik u pogledu usaglašenosti procijene, ta dva rizika se zatim kombinuju korišćenjem jednostavne matrice za dobijanje relativne ocjene rizika. Ova ocjena rizika se uzima u obzir prilikom odlučivanja o dinamici sprovođenja sljedeće rutinske inspekcije.

4.11. Prilikom određivanja obima i datuma sljedeće inspekcije proizvodnog mjesta, nadležni organ treba da uzme u obzir i sljedeće faktore:

¹ Vidjeti dio 4.11.6. za definiciju "sertifikovanog organa"

- 4.11.1 Znanje agencije o kompaniji (ukupni status usaglašenosti i istorija kompanije i objekta).
- 4.11.2 Rezultati testiranja od strane OMCL.
- 4.11.3 Broj i značaj defekata kvaliteta (npr. povlačenje).
- 4.11.4 Varijacije dozvole za stavljanje u promet koje utiču na proizvodno mjesto.
- 4.11.5 Propust da se varijacija dozvole za stavljanje u promet primijeni na vrijeme.
- 4.11.6 Informacije o usaglašenosti dobijene od strane sertifikovanih organa van EU.

Glavni preduslovi za razmatranje informacija o usaglašenosti od međunarodnih partnera su:

Figure: 1. Proizvođač je već prošao kompletnu inspekciju od strane EU/EEA nadležnog organa;

Figure: 2. Dobijene informacije o usaglašenosti dovoljne su da omoguće procjenu GMP usaglašenosti proizvodnog mjesta;

Figure: 3. Organ se može smatrati 'pouzdanim' kada postoji visok stepen sličnosti između inspekcijskih procedura i GMP standarda EEA i organa (trenutno ekvivalentne inspekcije mogu se uzeti u obzir u vezi sa MRA, AACA i PIC/S).

Smjernice o odlaganju ponovne inspekcije proizvođača na osnovu procjene inspektorata intrinzičnih rizika i rizika u pogledu usaglašenosti i informacije o usaglašenosti dobijene od pouzdanog tijela date su u Prilogu 4.

4.11.7 Značajne promjene prostorija, opreme, procesa, kadra.

4.11.8 Iskustvo u proizvodnji (npr. dinamika, zapremina, broj serija).

4.12. Što se tiče obima sljedeće rutinske inspekcije, to se ne utvrđuje korišćenjem ocjene rizika koja je dodijeljena proizvodnom mjestu. Umjesto toga, ova metodologija upravljanja rizikom kvaliteta zahtijeva uzimanje u obzir određenih drugih stavki kada se dokumentuje preporučeni obim sljedeće inspekcije.

Ostale stavke su:

4.12.1 Potreban fokus i dubina sljedeće rutinske inspekcije proizvodnog mjesta.

4.12.1 Potrebna dužina trajanja sljedeće rutinske inspekcije proizvodnog mjesta.

4.12.1 Potreban broj inspektora koji će sprovesti sljedeću rutinsku inspekciju proizvodnog mjesta.

4.12.1 Da li će se od inspekcijskog tima zahtijevati neka posebna kompetencija ili stručnost prilikom obavljanja sljedeće rutinske inspekcije proizvodnog mjesta.

4.13. Prilikom određivanja potrebnog fokusa i dubine sljedeće rutinske inspekcije, metodologija zahtijeva od inspektora da razmotri sljedeće stavke prije nego što da svoju preporuku:

4.13.1 Područja u kojima su identifikovani nedostaci tokom posljednje inspekcije proizvodnog mjesta, posebno veliki i ključni nedostaci.

4.13.1 Područja koja nisu pregledana (ili koja nisu detaljno bila pregledana) tokom posljednje inspekcije proizvodnog mjesta.

4.13.1 Područja za koja se tokom posljednje inspekcije smatralo da nisu imala adekvatne resurse.

4.13.1 Bilo koje drugo područje za koje inspektor smatra da je potreban detaljan pregled pri sljedećoj inspekciji.

4.14. Preporučeni obim sljedeće rutinske inspekcije je dokumentovan u radnom listu nakon što je obavljena posljednja inspekcija. Osoba koja to radi je obično inspektor koji je vodio posljednju inspekciju na predmetnom mjestu. (Ovaj pristup je povoljan jer koristi postojeće znanje inspektora koji je nedavno pregledao proizvodno mjesto.)

4.15. Utrošak vremena

Prilog 3 daje smjernice za vrijeme potrebno za inspekciju prema tipu proizvodnog mjesta. Vrijeme provedeno na proizvodnom mjestu može se prilagoditi u skladu sa nacionalnim programima ponovne inspekcije nadležnih organa. Tip proizvodnog mjesta klasifikuje se prema relevantnom obliku doze i proizvodnom procesu. Potrebno vrijeme se može prilagoditi u zavisnosti od sljedećih faktora:

- Tip inspekcije (potpuna nasuprot djelimične);

- Složenost proizvodnog mjesta (veličina, raznolikost prostorija);
- Složenost procesa proizvodnje (vrsta i redosljed operacija, primijenjene kontrole procesa);
- Složenost proizvoda i njegov terapijski značaj;
- Izloženost pacijenta;
- Istorija usaglašenosti proizvodnog mjesta.

4.16. Ova metodologija prepoznaje da Inspektorat može primiti nove informacije o statusu usaglašenosti proizvodnog mjesta ili o njegovim aktivnostima i proizvodima nakon njegove ocjene dobijene ovom metodologijom kojom se određuje dinamika sljedeće rutinske inspekcije i nakon dokumentovanja obima sljedeće rutinske inspekcije.

4.17. Ova metodologija takođe prepoznaje da promjene (ili prijedlozi za promjene) na proizvodnom mjestu mogu pokrenuti nerutinsku inspekciju. Opet, kao što je gore navedeno, ova metodologija nije dizajnirana da se koristi za određivanje kada treba sprovesti takvu nerutinsku inspekciju, jer obično nema potrebe za korišćenjem formalnog alata kao što je ovaj za odlučivanje po ovom pitanju.

4.18. Izračunavanje datuma sljedeće inspekcije

Sljedeći datum inspekcije proizlazi iz posljednjeg datuma inspekcije i procesa procjene rizika inspektorata nakon ove procedure i dokumentuje se u radnom listu (Prilog 1).

4.19. Odgovornosti i nadzor

Odgovornost za kreiranje i nadzor godišnjeg programa inspekcije treba definisati u okviru GMP inspektorata. Periodična provjera programa inspekcije bi trebalo da obezbijedi uočavanje ozbiljnih odstupanja od vremenskog plana i po potrebi preduzimanje korektivnih mjera.

5. Kako koristiti ovaj alat za upravljanje rizikom kvaliteta

5.1. *Prilikom korišćenja ovog alata za upravljanje rizikom kvaliteta, potrebno je popuniti radni list od dvije stranice za svako proizvodno mjesto koje se ocjenjuje. Format ovog radnog lista prikazan je u Prilogu. Ovaj radni list sadrži sedam djelova, od A do G.*

5.2. *Dio A radnog lista alata za upravljanje rizikom kvaliteta – Preliminarne informacije*
Dio A je mjesto gdje se dokumentuju preliminarne informacije o proizvodnom mjestu. Ovo uključuje naziv i adresu proizvodnog mjesta, brojeve dozvola koje ono ima, itd.

5.3. *Dio B radnog lista alata za upravljanje rizikom kvaliteta – intrinzični rizik*
Dio B je mjesto gdje se procjenjuje suštinski rizik povezan sa proizvodnim mjestom. Ovdje treba uzeti u obzir dva faktora koji ukazuju na rizik – složenost proizvodnog mjesta, njegovih procesa i proizvoda i ključnost proizvoda koji se tu proizvode (ili ključnost usluga koje pruža, kao što su ugovorne usluge analitičkog testiranja).

Dodatak 2 pruža detaljne smjernice o značenju svake od ovih stavki (složenost i ključnost) i o tome kako ih bodovati.

Rezultat od 1, 2 ili 3 se dodjeljuje faktoru složenosti i to je dokumentovano u radnom listu u dijelu B. (složenost od 3 predstavlja visoku složenost; složenost od 1 predstavlja nisku složenost.)

Ocjena 1, 2 ili 3 se dodjeljuje faktoru kritičnosti i to se dokumentuje u radnom listu u dijelu B. (složenost od 3 predstavlja visoku kritičnost; složenost od 1 predstavlja nisku kritičnost.)

Matrica, tabela, prikazana u Tabeli 1 ispod, je data u radnom radnom listu za kombinovanje ova dva rezultata, kako bi se generisala procjena intrinzičnog rizika povezanog sa proizvodnim mjestom, a to se takođe dokumentuje u dijelu B.

	Kritičnost		
Kompleksnost	1	2	3
1	1 (nizak)	2 (nizak)	3 (srednji)
2	2 (nizak)	4 (srednji)	6 (visok)
3	3 (srednji)	6 (visok)	9 (visok)

Tabela 1. Matriks unutrašnjeg rizika

Ukupan rezultat od 1 ili 2 predstavlja nizak suštinski rizik

Ukupan rezultat od 3 ili 4 predstavlja srednji suštinski rizik

Ukupan rezultat od 6 ili 9 predstavlja visoki suštinski rizik

5.4. Dio C radnog lista alata za upravljanje rizikom kvaliteta – Rizik usaglašenosti

Dio C je mjesto gdje se procjenjuje i dokumentuje rizik u pogledu usaglašenosti proizvodnog mjesta. Ovo je zasnovano samo na nedostacima utvrđenim pri posljednjoj inspekciji tog mjesta. (Napomena: Ako posljednja inspekcija nije bila rutinska ili potpuna, prilikom bodovanja ovog rizika treba uzeti u obzir nedostatke uočene tokom posljednje rutinske (ili potpune) inspekcije, kao i one uočene tokom posljednje nerutinske inspekcije).

Naredna tabela je data kao smjernica za bodovanje rizika u pogledu usaglašenosti proizvodnog mjesta. Sadržaj ove tabele može se prilagoditi tako da odražava politiku Inspektorata koji koristi ovu metodologiju.

2. Profil neusaglašenosti	3. Ocjena rizika u vezi sa usaglašenošću
a. 1 ili više Kritičnih ili više od 5 Velikih	5. Visok
6. Od 1 do 5 Velikih neusaglašenosti	7. Srednji
8. Bez Velikih i Kritičnih neusaglašenosti	9. Nizak

Tabela 2: Tabela rizika usaglašenosti

Ocjena Visok, Srednji ili Nizak se dodeljuje riziku po pitanju usaglašenosti proizvodnog mjesta, a to se dokumentuje u radnom listu u Dijelu C.

Proizvodna mjesta sa visokom ocjenom rizika u pogledu usaglašenosti će možda morati biti opet inspektovani nedugo nakon inspekcije koja je utvrdila nizak nivo usaglašenosti. Takvim proizvodnim mjestima takođe može niti naloženo da obustave proizvodnju, a dozvola za proizvodnju im se može ukinuti ili izmijeniti, sve dok ne pokažu zadovoljavajući nivo usaglašenosti tokom naknadne inspekcije.

S tim u vezi, važno je napomenuti sljedeće:

- Takve naknadne inspekcije su po definiciji nerutinske. One se takođe ponekad nazivaju 'izazvanim' ili 'hitnim' inspekcijama i za njima se može javiti potreba kada su kod proizvodnog mjesta identifikovani kritični ili mnogi veliki nedostaci (npr. 6 ili više velikih);
- Kada je kod proizvodnog mjesta opravdana takva naknadna inspekcija (npr. u roku od 3 mjeseca od prethodne inspekcije), korišćenje ovog alata za upravljanje rizikom kvaliteta treba obustaviti do nakon izazvane inspekcije, kada će program rutinske inspekcije vjerovatno ponovo biti pokrenut. U praksi, to može značiti da, kada je kod proizvodnog mjesta konstatovan kritični ili značajan broj velikih nedostataka, (npr. 6 ili više), i ako je planirana naknadna inspekcija radi odgovora na te nedostatke, GMP inspekcija bi trebalo da ponovo upotrijebi ovaj alat tek nakon što je naknadna izazvana inspekcija završena, a program rutinske inspekcije ponovo pokrenut;

- Prilikom nastavka korišćenja ovog alata na datom proizvodnom mjestu, ocjena rizika usaglašenosti koja mu je dodijeljena treba da bude zasnovana na nedostacima identifikovanim tokom početne problematične inspekcije (tj. one sa kritičnim ili mnogim velikim nedostacima) kao i na svim nedostacima utvrđenim tokom naknadne inspekcije;

5.5. Dio D radnog lista alata za upravljanje rizikom kvaliteta – Ukupna ocjena rizika

Dio D je mjesto gdje se intrinzični rizik i rizik po pitanju usaglašenosti proizvodnog mjesta kombinuju kako bi se kreirala ukupna ocjena rizika za dato mjesto.

Jednostavna matrica, kao što je prikazano u tabeli 3 ispod, nalazi se na radnom listu za generisanje ove ocjene rizika, a dobijena ocjena rizika je dokumentovana u dijelu D radnog lista.

10.	11. Intrinzični rizik		
12. Rizik vezan za usaglašenosti	13. Nizak	14. Srednji	15. Visok
16. Nizak	17. Ocjena rizika = A	18. Ocjena rizika = A	19. Ocjena rizika = B
20. Srednji	21. Ocjena rizika = A	22. Ocjena rizika = B	23. Ocjena rizika = C
24. Visoki	25. Ocjena rizika = B	26. Ocjena rizika = C	27. Ocjena rizika = C

Tabela 3: Matrica za ocjenu rizika

Postoje 3 ocjene rizika, A, B i C. ('A' je za mjesto sa relativno niskim rizikom, a 'C' je za mjesto sa relativno visokim rizikom).

5.6. Dio E radnog lista alata za upravljanje rizikom kvaliteta – Dinamika sprovođenja inspekcije
Dio E je mjesto gdje se ocjena rizika iz Dijela D koristi za određivanje i dokumentovanje preporučene dinamike za rutinske inspekcije mjesta proizvodnje.

Mjesta sa ocjenom rizika 'A' imaju najmanje jednu ocjenu niskog rizika za intrinzični rizik ili rizik u pogledu usaglašenosti. Tokom rutinskih inspeksijskih programa, ova mjesta se mogu inspektovati rjeđe, na primjer, manje od jednom u dvije godine (npr. jedna inspekcija svake 2 i po godine);

Mjesta sa ocjenom rizika 'C' imaju najmanje jednu ocjenu visokog rizika za intrinzični rizik ili rizik u pogledu usaglašenosti. Tokom rutinskih inspeksijskih programa, ova mjesta se mogu češće inspektovati, na primjer, najmanje jednom godišnje ili čak i češće;

Mjesta sa 'B' ocjenom rizika su negdje između, pa se tokom rutinskih programa inspekcije ta mjesta mogu inspektovati srednjom dinamikom, na primjer, jednom između 12 i 24 mjeseca.

Tabela 4 ispod prikazuje jedan mogući način određivanja dinamike sprovođenja inspekcija na osnovu ocjene rizika. Mogu se koristiti i drugi pristupi.

28. Ocjena rizika	29. Predložena frekvencija inspekcije
30. A	31. Smanjena frekvencija, 2 do 3 godine
32. B	33. Umjerena frekvencija, 1 do 2 godine
34. C	35. Povećana frekvencija, < 1 godine

TABELA 4: Predložena frekvencija za sprovođenje inspekcije prema svakoj ocjeni rizika

Napomena 1: Gorenavedena matrica za ocjenu rizika je kreirana tako da nijednom mjestu sa visokim intrinzičnim rizikom ili ocjenom visokog rizika u pogledu usaglašenosti nije određena smanjena

dinamika za sprovođenje inspekcije. To je zato što se smatra da je pravilno usvojiti politiku inspektovanja svih mjesta sa visokim intrinzičnim rizikom ili ocjenom usaglašenosti najmanje jednom u dvije godine tokom rutinskih programa inspekcije. Međutim, kada je mjesto dobilo ocjenu visokog rizika u pogledu usaglašenosti, kao što je gore navedeno u odjeljku 7.1.3, može biti potrebna nerutinska, izazvana inspekcija, a to za rezultat ima upotrebu ovog alata tokom tog vremena. Vidjeti odjeljak 5.1.3 za više detalja.

Napomena 2: Važno je napomenuti da je dinamika sprovođenja inspekcije iz Tabele 4 iznad prikazana u smislu raspona vremenskih intervala, a ne apsolutnih vremenskih intervala.

Na primjer, za mjesta kojima je dodijeljena ocjena rizika 'B', vremenski raspon za dinamiku sprovođenja inspekcija određen je na 1-2 godine; nijesu apsolutne 2 godine;

Stvarna dinamika sprovođenja inspekcija određena za mjesto u okviru bilo koje ocjene rizika (A, B ili C) treba da odražava broj i vrstu nedostataka koji su identifikovani prilikom posljednje inspekcije;

Na primjer, ako su za dva mjesta dodijeljene ocjene rizika B, ali ako je jedno od njih imalo gori rezultat posljednje inspekcije od drugog (npr. pet velikih nedostataka naspram jednog velikog), tačna dinamika sprovođenja inspekcija određena za prvo mjesto bi trebalo da bude više prema strožem kraju vremenskog raspona (tj. prije jednom u toku godine, nego jednom u 2);

Osim toga, dinamika sprovođenja inspekcije određene za mjesta koja imaju iste ocjene rizika može uzeti u obzir pojedinačne ocjene za intrinzične rizike i rizike u pogledu usaglašenosti. Na primjer, kada mjesto ima i visoki intrinzični rizik i visok rizik usaglašenosti, što rezultira ukupnom ocjenom rizika C, određena dinamika sprovođenja inspekcije (npr. 9 mjeseci) može biti veća od one koja je određena za mjesto sa visokim intrinzičnim rizikom, ali srednjim rizikom usaglašenosti, što takođe rezultira ukupnom ocjenom rizika C;

Napomena 3: U nekim slučajevima, inspektor koji je posljednji pregledao dato mjesto može da se ne složi sa dinamikom sprovođenja inspekcije koja je određena za to mjesto korišćenjem ove metodologije.

Ako se to dogodi i ako inspektor vjeruje da bi se za to mjesto trebala odrediti drugačija dinamika za sprovođenje inspekcije, razlozi za to treba da budu formalno dokumentovani. Faktori koje bi ovdje moglo biti korisno razmotriti su:

- Pouzdanost Sistema upravljanja kvalitetom, uključujući njegov pristup prema upravljanju rizikom kvaliteta;
- Opšta istorija usaglašenosti proizvodnog mjesta sa GMP, uzimajući u obzir ponavljajuće probleme neusaglašenosti i neuspjehe u rješavanju nedostataka nakon inspekcija;
- Značajni propusti u rješavanju prethodnih GMP nedostataka.

Prepoznajući da rezultati rada upravljanja rizikom kvaliteta mogu biti subjektivni i neizvjesni, stavovi inspektora mogu izmijeniti dinamiku sprovođenja inspekcija koja je određena korišćenjem ove metodologije;

Međutim, svaki inspektorat će možda htjeti da usvoji sopstveni pristup kada dođe do takvih situacija, a ti pristupi mogu se razlikovati od ovog koji je ovdje predstavljen.

5.7. Dio F radnog lista alata za upravljanje rizikom kvaliteta – Obim inspekcije
U dijelu F je dokumentovan preporučeni obim sljedeće rutinske inspekcije. Ovaj dio treba popuniti ili odmah nakon inspekcije, ili nakon izdavanja izvještaja o inspekciji, a idealno bi bilo u isto vrijeme kad i prethodne odjeljke.

U nastavku su data četiri dijela koja je potrebno popuniti u dijelu F:

- Potreban fokus i dubina sljedeće rutinske inspekcije proizvodnog mjesta;
- Potrebno trajanje sljedeće rutinske inspekcije proizvodnog mjesta;
- Potreban broj inspektora koji će biti raspoređeni za sljedeću rutinsku inspekciju proizvodnog mjesta;
- Da li će inspeksijskom timu biti potrebna bilo kakva posebna kompetencija ili stručnost za obavljanje sljedeće rutinske inspekcije proizvodnog mjesta.

Kada se završe Djelovi E i F, preporučena dinamika sprovođenja i obim sljedeće rutinske inspekcije će biti dokumentovani u radnom listu. Predviđeno je da osoblje za planiranje inspekcije u datom GMP inspektoratu može koristiti ove informacije prilikom planiranja rutinskog programa inspekcije za proizvodna mjesta pod njihovim nadzorom.

5.8. Dio G radnog lista alata za upravljanje rizikom kvaliteta – Ko i kada

Dio G je mjesto gdje se dokumentuju imena osoba koje su završile vježbu Upravljanje rizikom kvaliteta, a ovdje se takođe bilježi potpis (i datum) osobe koja je popunila obrazac radnog lista.

Neophodne su provjere i ažuriranje vježbi upravljanja rizikom kvaliteta prema potrebi.

Rezultate vježbi upravljanja rizikom kvaliteta koje se rade upotrebom ove metodologije treba provjeriti kada nove informacije koje bi mogle mogu promijeniti profil rizika proizvodnog mjesta postanu dostupne Inspektoratu.

Takve nove informacije mogu proizaći iz situacija kao što su nedostatak kvaliteta, povlačenje, rezultati testova tržišnog nadzora, nalaz procjene, istrage o sprovođenju, izmjene kod proizvodnog mjesta, itd.;

Dodatno, varijacije dozvola za promet i proizvodnju mogu značiti da će se aktivnosti proizvodnog mjesta proširiti ili promijeniti u značajnoj mjeri. Na primjer, varijacija MA za prelazak sa staklenih na plastične ampule kao primarne komponente pakovanja za proizvod može zahtijevati uvođenje tehnologije izduvavanja-punjenja-zatapanja na mjesto proizvodnje. Takve varijacije MA mogu promijeniti složenost ili kritičnost proizvodnog mjesta i, za potrebe ove metodologije, takve varijacije se mogu smatrati novim informacijama o proizvodnom mjestu;

Značajne promjene u broju osoblja je takođe korisno razmotriti iz perspektive rizika tokom faza provjere, jer takve promjene mogu ukazivati na promjenu složenosti, što može uticati na intrinzični rizik, ili, mogu značiti da na proizvodnom mjestu ima manje QA resursa, što bi kasnije moglo dovesti do problema sa usaglašenošću;

Takođe, izvještaj o odgovoru kompanije nakon posljednjeg izvještaja o inspekciji treba smatrati novom informacijom i korisno ga je izanalizirati tokom ove faze primjene ove metodologije. To je zato što inspektor koji pregleda izvještaj o odgovorima kompanije može odlučiti da postoje specifični aspekti koji se odnose na odgovore na koje naročito treba obratiti pažnju prilikom sljedeće inspekcije; ovo bi stoga moglo opravdati proširenje obima sljedeće rutinske inspekcije.

Gore navedene vrste novih informacija mogu opravdati ne samo promjenu preporučenog obima sljedeće rutinske inspekcije, već mogu zahtijevati i promjenu preporučene dinamike za sprovođenje sljedeće rutinske inspekcije. Po prijemu novih informacija o proizvodnom mjestu svakom inspektoratu je prepušteno da upravlja načinom ažuriranja vježbe upravljanja rizikom kvaliteta koja se odnosi na određeno mjesto.

Preporučuje se da ove vježbe upravljanja rizikom kvaliteta budu podvrgnute formalnoj periodičnoj provjeri.

Prilog 1: Radna lista za procjenu rizika pri planiranju GMP inspekcije

Dio A – Osnovne informacije o mjestu proizvodnje																							
Naziv mjesta proizvodnje																							
Adresa mjesta proizvodnje																							
Broj dozvole za proizvodnju																							
Proizvođač gotovog lijeka ili aktivne supstance																							
Datum posljednje inspekcije																							
Ime i prezime vodećeg inspektora koji je vodio prethodnu inspekciju																							
Dio B – Rizičnost povezana sa mjestom proizvodnje (unutrašnji rizik)																							
Faktor rizika	Vrednovanje rizika	Tabela za procjenu rizičnosti mjesta proizvodnje (unutrašnji rizik)																					
Složenost mjesta proizvodnje, procesa i proizvoda ocjenjuje se kao:	1 2 3 (Zaokružiti jedno)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Kritičnost</th> </tr> <tr> <th>Složenost</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1 (niska)</td> <td>2 (niska)</td> <td>3 (srednja)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2 (niska)</td> <td>4 (srednja)</td> <td>6 (visok)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3 (srednja)</td> <td>6 (visoka)</td> <td>9 (visoka)</td> </tr> </tbody> </table>			Kritičnost			Složenost	1	2	3	1	1 (niska)	2 (niska)	3 (srednja)	2	2 (niska)	4 (srednja)	6 (visok)	3	3 (srednja)	6 (visoka)	9 (visoka)
	Kritičnost																						
Složenost	1	2	3																				
1	1 (niska)	2 (niska)	3 (srednja)																				
2	2 (niska)	4 (srednja)	6 (visok)																				
3	3 (srednja)	6 (visoka)	9 (visoka)																				
Kritičnost proizvoda koji se proizvode na mjestu proizvodnje ili kritičnost laboratorijskih analiza ili drugih usluga koje mjesto proizvodnje pruža ocjenjuje se kao:	1 2 3 (Zaokružiti jedno)	Pomoću tabele odrediti rizičnosti mjesta proizvodnje: Niska ☐ Srednja ☐ Visoka ☐																					
Dio C – Rizik vezan za usaglašenost na osnovu posljednje inspekcije																							
Rizik vezan za usaglašenost na osnovu profila utvrđenih neusaglašenosti u posljednjoj inspekciji	Nizak ☐ Srednji ☐ Visok ☐	- Nema velikih ili kritičnih neusaglašenosti 1 do 5 velikih neusaglašenosti: Broj velikih neusaglašenosti = 1 ili više kritičnih neusaglašenosti ili više od 5 velikih neusaglašenosti (Napomena: Prilagoditi prema potrebi)																					
Dio D – Ocjena rizika za mjesto proizvodnje																							
Popunite tabelu kombinujući ocjenu rizičnosti mjesta proizvodnje i ocjenu rizika vezanog za usaglašenost kako bi se dobila ocjena rizika za mjesto proizvodnje																							
	Rizičnost mjesta proizvodnje																						
Rizik vezan za usaglašenost	Nizak	Srednji	Visok																				
Nizak	Ocjena rizika=A	Ocjena rizika=A	Ocjena rizika=B																				
Srednji	Ocjena rizika=A	Ocjena rizika=B	Ocjena rizika=C																				
Visok	Ocjena rizika=B	Ocjena rizika=C	Ocjena rizika=C																				
Ocjena rizika za ovo mjesto proizvodnje je: A ☐ B ☐ C ☐																							
Dio E – Predložena frekvencija redovnih inspekcija na mjestu proizvodnje																							

<table border="1"> <tr> <td>A</td> <td>Smanjena frekvencija, 2 do 3 godine</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Srednja frekvencija, 1 do 2 godine</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Povećana frekvencija, <1 godine</td> </tr> </table>		A	Smanjena frekvencija, 2 do 3 godine	B	Srednja frekvencija, 1 do 2 godine	C	Povećana frekvencija, <1 godine	Na osnovu ocjene rizika: 1. Planirani datum sljedeće inspekcije: _____ 2. Datum sljedeće inspekcije: _____
A	Smanjena frekvencija, 2 do 3 godine							
B	Srednja frekvencija, 1 do 2 godine							
C	Povećana frekvencija, <1 godine							
Dio F – Predloženi obim sljedeće redovne inspekcije								
Napomena: Ovaj dio treba da se periodično ažurira, ako su prije sljedeće redovne inspekcije dostupne nove informacije o mjestu proizvodnje, koje mogu dovesti do promjene ocjene rizika i obima inspekcije. Na primjer, informacije se mogu dobiti u vezi sa: sumnjom u kvalitet lijeka, odnosno odstupanjem od standarda kvaliteta lijeka, povlačenjem, informacijama iz postmarketinškog praćenja lijeka, istragama koje sprovode nadležna tijela i drugim indikatorima neusaglašenosti kao što je propust u implementaciji izmjene dozvole za stavljanje lijeka u promet koji može dovesti do promjene obima sledeće inspekcije. Informacije se mogu odnositi na značajne izmjene na mjestu proizvodnje (najavljene putem zahtjeva za izmjenu dozvole za lijek ili dozvole za proizvodnju) što može biti uzrok promjene obima inspekcije.								
U kolonu desno unesite Preporučeni fokus i širinu sljedeće redovne inspekcije. Napomena: potrebno je uzeti u obzir sljedeće: • Oblasti u kojima su identifikovane neusaglašenosti tokom poslednje inspekcije proizvodnog mjesta, posebno velike i kritične neusaglašenosti. • Oblasti koje nijesu bile obuhvaćene (ili nijesu detaljno obuhvaćene) tokom poslednje inspekcije mjesta proizvodnje • Oblasti za koje je u poslednjoj inspekcije utvrđeno da nije obezbijeđeno dovoljno resursa • Planirane izmjene na mjestu proizvodnje koje mogu da imaju uticaj na procjenu složenosti ili kritičnosti mjesta proizvodnje • Bilo koja druga oblast za koju inspektor smatra da treba provjeriti tokom sljedeće inspekcije								
U kolonu desno unesite Potrebno trajanje sledeće redovne inspekcije								
U kolonu desno unesite Potreban broj inspektora								
U kolonu desno unesite potrebu da u inspeksijskom timu za sljedeću redovnu inspekciju budu stručnjaci specifičnih kompetencija								
Dio G – Potpisi i datum								

Unijeti imena i prezimena osoba koje su sprovele procjenu rizika i unijeti potpis osobe koja je popunila radnu listu, kao i datum	
Ime i prezime:	Potpis/datum: _____
Ime i prezime:	
Ime i prezime:	
Ime i prezime:	

Prilog 2: Smjernice za ocjenjivanje rizičnosti mjesta proizvodnje

Broj	Rizičnost mjesta proizvodnje (unutrašnji rizik) & način ocjenjivanja
1	Složenost Ovaj dio se odnosi na složenost mjesta proizvodnje, procesa koji se odvijaju i proizvoda koji se proizvode na mjestu proizvodnje. (Napomena: Glavni dokument o mjestu proizvodnje, <i>Site master File</i> (ako postoji) i posljednji GMP izvještaj sa provjere mogu biti korisni izvori informacija za procjenu složenosti mjesta proizvodnje) Moguće je dodijeliti ocjene 1, 2 ili 3. Mjesta proizvodnje sa niskom ocjenom rizika u ovoj oblasti su mjesta proizvodnje sa niskom složenosti dizajna prostora, proizvoda i procesa. Kod ocjenjivanja je potrebno uzeti u obzir: Opšti, ali korisni indikatori složenosti mjesta proizvodnje su: ➤ Veličina mjesta proizvodnje - velika mjesta proizvodnje imaju veću ocjenu složenosti od manjih ➤ Broj različitih proizvodnih ili distributivnih procesa koji se odvijaju na mjestu proizvodnje – veći broj uglavnom povećava složenost ➤ Step en korištenja namjenske opreme i prostora na mjestu proizvodnje (npr. jedinice za vazduh) – mjesta proizvodnje sa niskim stepenom korišćenja namjenske opreme i prostora smatraju se složenijim. ➤ Broj osoblja na mjestu proizvodnje - veći broj uglavnom povećava složenost ➤ Broj tržišta/zemalja na koja mjesto proizvodnje vrši isporuku - veći broj uglavnom povećava složenost ➤ Broj kupaca kojima mjesto proizvodnje vrši isporuku - veći broj uglavnom povećava složenost ➤ Ako mjesto proizvodnje obavlja ugovornu proizvodnju ili ugovornu kontrolu, može se smatrati prilično složenim mjestom proizvodnje Opšti, ali korisni, indikatori za procjenu složenosti procesa na mjestu proizvodnje su: ➤ Sterilna i aseptična proizvodnja – smatra se da su to uvijek visoko složeni procesi ➤ Parametarsko stavljanje serije lijeka u promet – smatra se da su to najčešće visoko složeni procesi ➤ Broj kritičnih koraka koje treba pratiti u okviru procesa – generalno se smatra da su procesi sa velikim brojem kritičnih koraka složeniji procesi. ➤ Vrsta proizvoda koji se proizvode – neke vrste proizvoda kao što su niskodozirani/visoko potentni dozirani oblici i oblici sa produženim oslobađanjem mogu biti složeniji za proizvodnju od drugih oblika (kao što su tablete sa trenutnim oslobađanjem) i proces proizvodnje takvih oblika se mora ocijeniti sa većom ocjenom. ➤ Broj operacija u proizvodnom procesu nesterilnih proizvoda – veći broj generalno povećava složenost. ➤ Aktivnosti prepakivanja – prepakivanje prethodno zapakovane serije proizvoda se smatra umjereno do visoko složenim procesom. ➤ Obim prerade i dorade na mjestu proizvodnje - ove aktivnosti mogu povećati složenost procesa ➤ Biološki postupci proizvodnje ➤ Obim podugovorenih aktivnosti na mjestu proizvodnje – značajan broj podugovorenih proizvođača, mjesta isporuke van mjesta proizvodnje ili ugovornih laboratorija generalno povećavaju složenost Opšti, ali korisni, indikatori za procjenu složenosti proizvoda su: ➤ Broj komponenti koje čine pojedinačno pakovanje proizvoda – veći broj komponenti u pakovanju obično povećava složenost proizvoda. Na primjer, pakovanje injekcija može imati 4 komponente (bočica sa liofilizatom, bočica sa rastvaračem, igla i upustvo za primjenu), dok pakovanje tableta može sadržati samo blister i upustvo za lijek).

	➤ Proizvodi koji zahtijevaju posebne uslove čuvanja i distribuciju (npr. proizvodi koji zahtijevaju hladni lanac i proizvodi kratkog roka trajanja, kao što su radiofarmaceutici mogu biti složeni za rukovanje). Savjet: Kod procjene složenosti proizvoda, korisno je zamisliti da u ruci držite proizvod i neko Vas pita: „Koje karakteristike ovog proizvoda ga čine složenim proizvodom?“ Vodič za ocjenjivanje: Dodijelite ocjenu 1 mjestu proizvodnje sa niskom ukupnom ocjenom složenosti Dodijelite ocjenu 2 mjestu proizvodnje sa srednjom ukupnom ocjenom složenosti Dodijelite ocjenu 3 mjestu proizvodnje sa visokom ukupnom ocjenom složenosti Napomena: Prilikom dodjele ukupne ocjene složenosti treba odabrati ocjenu (1, 2 ili 3) koja najbolje opisuje različite pojedinačne ocjene složenosti koji su dodijeljene mjestu proizvodnje, procesima i proizvodima. Uzima se srednja vrijednost svih pojedinačnih ocjena složenosti koje su dodijeljene. U slučajevima kada ne postoji dovoljno informacija ili znanja o složenosti mjesta proizvodnje aktivnostima i proizvodima, treba da se dodijeli srednja ocjena (2).
2	Kritičnost Ovaj dio se odnosi se na to koliko je kritična dostupnost proizvoda koji se proizvode na tom mjestu proizvodnje sa aspekta nabavke ili koliko su kritične usluge koje mjesto proizvodnje pruža. Na primjer kritična usluga koju pruža mjesto proizvodnje može biti usluge laboratorijskih analiza koja se obavljaju za više drugih kompanija. (Napomena: Glavni dokument o mjestu proizvodnje, <i>Site master File</i> (ako postoji) i poslednji GMP izvještaj sa provjere mogu biti korisni izvori informacija za procjenu kritičnosti mjesta proizvodnje) Moguće je dodijeliti ocjene 1, 2 ili 3. Vodič za ocjenjivanje: Visoku ocjenu (3) dodijeliti mjestu proizvodnje koje proizvodi ključne proizvode ili koje pruža ključnu uslugu koja nije negdje drugo dostupna. ➤ To mogu biti mjesta proizvodnje koja su glavni ili jedini dobavljač ključnog proizvoda (kao što su važne vakcine, proizvodi krvi i krvni derivati, itd.) Napomena: Prepoznato je to da to što je mjesto proizvodnje glavni ili jedini dobavljač ključnog proizvoda ne predstavlja rizik za kvalitet, već rizik za dostupnost proizvoda. ➤ Metode ispitivanja (i potrebna oprema) koje se koriste na tim mjestima proizvodnje se ne mogu brzo/pravovremeno sprovesti ili koristiti u drugim laboratorijama. ➤ To mogu biti mjesta proizvodnje koja pružaju uslugu ugovorne proizvodnje ili ugovorne laboratorije većem broju drugih proizvođača i prekid tih usluga bi imao značajan uticaj na dostupnost proizvoda. Nisku ocjenu (1) dodijeliti mjestu proizvodnje koje ne proizvodi ključne proizvode ili koje ne pruža ključnu uslugu koja nije drugima dostupna. ➤ To mogu biti mjesta proizvodnje koja nijesu jedini dobavljači nekog ključnog proizvoda (kao što su važne vakcine, proizvodi krvi i krvni derivati, itd.) ➤ Metode ispitivanja (i potrebna oprema) koje se koriste na tim mjestima proizvodnje nijesu takve da se ne mogu brzo/pravovremeno sprovesti ili koristiti u drugim laboratorijama. ➤ To nijesu mjesta proizvodnje koja pružaju uslugu ugovorne proizvodnje ili ugovorne laboratorije većem broju drugih proizvođača i čiji prekid tih usluga bi imao značajan uticaj na dostupnost proizvoda.

	Srednju ocjenu (2) dodijeliti za mjesta proizvodnje koja su između dvije gore navedene vrste mjesta proizvodnje. Napomena: U slučajevima kada ne postoji dovoljno informacija ili znanja o kritičnosti mjesta proizvodnje treba da se dodijeli srednja ocjena 2.
--	--

Prilog 3: Planiranje vremenskog trajanja GMP inspekcije

Klasifikacija mjesta proizvodnje na osnovu vrste proizvoda/procesa		Ukupan broj dana za inspekciju
1.1.	Sterilni lijekovi	
	1.1.1. Aseptično pripremljeni lijekovi (lista farmaceutskih oblika) 1.1.1.1. Tečnosti velike zapremine 1.1.1.2. Liofilizati 1.1.1.3. Polučvrsti oblici 1.1.1.4. Tečnosti male zapremine 1.1.1.5. Čvrsti oblici i implantati	≥10
	1.1.2. Terminalno sterilisani lijekovi (lista farmaceutskih oblika) 1.1.2.1. Tečnosti velike zapremine 1.1.2.2. Polučvrsti oblici 1.1.2.3. Tečnosti male zapremine 1.1.2.4. Čvrsti oblici i implantati	≥8
	1.1.3. Puštanje serije lijeka u promet (samo)	≥1
1.2.	Nesterilni lijekovi	
	1.2.1. Nesterilni lijekovi (lista farmaceutskih oblika) 1.2.1.1. Kapsule, tvrde 1.2.1.2. Kapsule, meke 1.2.1.3. Guma za žvakanje 1.2.1.4. Impregnirane matrice 1.2.1.5. Tečnosti za spoljašnju upotrebu 1.2.1.6. Tečnosti za unutrašnju upotrebu 1.2.1.7. Medicinski gasovi 1.2.1.8. Drugi čvrsti oblici 1.2.1.9. Lijekovi pod pritiskom 1.2.1.10. Radionuklidni generatori 1.2.1.11. Polučvrsti oblici 1.2.1.12. Supozitorije 1.2.1.13. Tablete 1.2.1.14. Transdermalni flasteri 1.2.1.15. Intraruminalni sredstva 1.2.1.16. Veterinarski premiksi	≥4
	1.2.2. Puštanje serije lijeka u promet (samo)	≥1
1.3.	Biološki lijekovi	
	1.3.1. Biološki lijekovi 1.3.1.1. Lijekovi iz krvi 1.3.1.2. Imunološki lijekovi 1.3.1.3. Lijekovi za somatsku ćelijsku terapiju 1.3.1.4. Lijekovi za gensku terapiju 1.3.1.5. Biotehnološki lijekovi 1.3.1.6. Lijekovi humanog ili životinjskog porijekla	≥7

	1.3.2. Puštanje serije lijeka u promet (lista farmaceutskih oblika) 1.3.2.1. Ljekovi iz krvi 1.3.2.2. Imunološki lijekovi 1.3.2.3. Ljekovi za somatsku ćelijsku terapiju 1.3.2.4. Ljekovi za gensku terapiju 1.3.2.5. Biotehnološki lijekovi 1.3.2.6. Ljekovi humanog ili životinjskog porijekla	≥1
1.4.	Ostali lijekovi ili proizvodne aktivnosti	
	1.4.1. Proizvodnja 1.4.1.1. Biljni lijekovi 1.4.1.2. Homeopatski lijekovi 1.3.1.3. Biološki aktivni polazni materijali	≥3
	1.4.2. Sterilizacija aktivnih supstanci/ekscipijenasa/gotovih lijekova 1.4.2.1. Filtracija 1.4.2.2. Suva sterilizacija 1.4.2.3. Sterilizacija parom 1.4.2.4. Hemijska sterilizacija 1.4.2.5. Sterilizacija γ-zracima 1.4.2.6. Sterilizacija elektronskim zracima	≥2
1.5.	Pakovanje (samo)	
	1.5.1. Primarno pakovanje 1.5.1.1. Kapsule, tvrde 1.5.1.2. Kapsule, meke 1.5.1.3. Gume za žvakanje 1.5.1.4. Impregnirane matrice 1.5.1.5. Tečnosti za spoljašnju upotrebu 1.5.1.6. Tečnosti za unutrašnju upotrebu 1.5.1.7. Medicinski gasovi 1.5.1.8. Drugi čvrsti oblici 1.5.1.9. Ljekovi pod pritiskom 1.5.1.10. Radionuklidni generatori 1.5.1.11. Polučvrsti oblici 1.5.1.12. Supozitorije 1.5.1.13. Tablete 1.5.1.14. Transdermalni flasteri 1.5.1.15. Intraruminalna sredstva 1.5.1.16. Veterinarski premiksi	≥2
	1.5.2. Sekundarno pakovanje	≥1
1.6.	Kontrola kvaliteta	
	1.6.1. Mikrobiološko ispitivanje: sterilnost 1.6.2. Mikrobiološko ispitivanje: mikrobiološka čistoća 1.6.3. Fizičko-hemijska ispitivanja 1.6.4. Biološka ispitivanja	≥2

Napomena:

Ukupan broj dana za inspekciju uključuje i vrijeme potrebno za pripremu inspekcije i izradu izvještaja i predstavlja ukupno vrijeme koje je potrebno za sve inspektore (npr. ukoliko je ukupno 10 dana to se

može odnositi na 2 inspektora koja će sprovesti inspekciju 5 dana ili 4 inspektora koja će sprovesti inspekciju 2 ½ dana, uključujući pripremu i pisanje izvještaja).

Prilog 4: Smjernice o odlaganju ponovne inspekcije na osnovu informacija o usaglašenosti od povjerljivog organa

Koraci procedure:

1a. Odabrati lokacije na osnovu rizika vezanog za usaglašenost koji proističe iz posljednje inspekcije koju je sproveo Nadzorni organ (u skladu sa Aneksom 1, Dio C, i stavkom 5.1.3. procedure).

1b. Odrediti rizičnost povezanu sa mjestom proizvodnje (unutrašnji rizik) (u skladu sa Aneksom 1, Dio B, i stavkom 5.1.2. procedure).

2. Zatražiti informacije o usaglašenosti od povjerljivog organa koji je izvršio inspekciju lokacije nakon posljednje inspekcije koju je sproveo Nadzorni organ.

3. Procijeniti informacije o usaglašenosti dobijene od povjerljivog organa kako bi se utvrdio Trenutni rizik usaglašenosti (analogno koraku 1a i stavci 5.3.1 procedure, pri čemu prijavljene neusaglašenosti od strane povjerljivog organa mogu biti ponovo kategorizovane u skladu sa definicijama EU za “kritične” i “velike” neusaglašenosti).

4. Odložiti rutinsku ponovnu inspekciju od strane Nadzornog organa u skladu sa tabelom ispod i dokumentovati to u Aneksu 1, Dio E.

Slučaj	Korak 1a Rizik usaglašenosti nakon posljednje inspekcije	Korak 1b Unutrašnji rizik	Ocjena rizika	Korak 2 Zatražiti informacije o usaglašenosti od povjerljivog organa.	Korak 3 Trenutni rizik usaglašenosti	Korak 4 Odlaganje ponovne inspekcije (+ maksimalni broj godina)
Domaća lokacija Povjerljivog organa, ali proizvod NIJE u operativnom opsegu pravnog sporazuma	Nizak	Visok	B		Nizak	+1
	Nizak/Srednji	Srednji	A/B		Srednji	+1
	Nizak/Srednji	Srednji			Nizak	+1.5
	Nizak/Srednji	Nizak	A		Srednji	+1.5
	Nizak/Srednji	Nizak			Nizak	+2
LOKACIJA U TREĆOJ ZEMLJI ² , ali proizvod jeste u operativnom opsegu pravnog sporazuma	Nizak/Srednji	Srednji	A/B		Srednji	+1
	Nizak/Srednji	Srednji			Nizak	+1.5
	Nizak/Srednji	Nizak	A		Srednji	+1.5
	Nizak/Srednji	Nizak			Nizak	+2
LOKACIJA U TREĆOJ ZEMLJI i proizvod NIJE u operativnom opsegu sporazuma ili pravni sporazum nije uspostavljen	Nizak/Srednji	Nizak	A		Srednji	+1
	Nizak/Srednji	Nizak			Nizak	+1.5

² Treća zemlja = izvan EU/EEA