

Tumačenje EU obrasca za GMP sertifikat

1. Uvod

Svrha ovog dokumenta je da pruži smjernice industriji i regulatorima o tumačenju aktivnosti definisanih u GMP sertifikatu izdatu od strane nadležnih tijela u EGP. Gdje je potrebno, pojašnjenja su u boksevima. Smjernice u ovim tekstualnim okvirima odnose se na humane lijekove, veterinarske lijekove i lijekove za klinička ispitivanja (IMP). Sve specifične smjernice koje se odnose samo na IMP su navedene gdje je potrebno. Iako ne postoji evropski zakonski zahtjev za dozvolu za proizvodnju aktivnih supstanci, GMP sertifikati se mogu se izdati nakon inspekcije ovih lokacija unutar EEA-a ili u trećim zemljama. Detalji o GMP sertifikaciji proizvođača aktivnih supstanci dati su u odjeljcima 3 i 4 ovog dokumenta.

Smjernice su date i u određenim drugim EudraGMDP Q&A dokumentima u vezi sa informacijama koje je potrebno dostaviti u Dijelu 1 EU formata za GMP sertifikat, te se u ovom dokumentu ne pružaju dodatne smjernice u odnosu na Dio 1. Sljedeće smjernice se odnose isključivo na Dio 2.

1. PROIZVODNI PROCESI – LJEKOVI

1.

Opseg proizvodnih procesa sertifikovanih na lokaciji definiše se kroz sljedeće faze proizvodnog procesa. Svaka od njih se, prema potrebi, navodi.

* proizvodni proces: bilo koja od faza u proizvodnji farmaceutskog oblika.

* primarno pakovanje: stavljanje i zatvaranje lijeka unutar materijala za pakovanje gotovog proizvoda koji je u direktnom kontaktu s proizvodom.

Sekundarno pakovanje: stavljanje lijeka koji je već u svom primarnom materijalu za pakovanje, unutar spoljnog materijala za pakovanje. Ovo takođe uključuje procese obilježavanja ili sastavljanja drugih komponenti koje su navedene u dozvoli za stavljanje lijeka u promet (ili u specifikaciji proizvoda kada su u pitanju IMP) kako bi se formiralo pakovanje gotovog proizvoda.

Puštanje lijeka u promet: sertifikovanje serije gotovog lijeka od strane kvalifikovane osobe na odobrenom mjestu proizvodnje unutar EEA prije njegovog puštanja u promet ili prije izvoza serije. Za IMP, ovo se odnosi na sertifikovanje QP serije IMP-a prije stavljanja na raspolaganje sponzoru kliničkog ispitivanja ili prije izvoza.

Kontrola kvaliteta: odnosi se na vrste laboratorijskih ispitivanja za koje je proizvodno mjesto sertifikovano

*Vodeći se poglavljima 3 i 5 EU GMP Smjernica, Tom 4 EudraLex-a, Dio I, proizvođači procjenjuju materijale kojima se rukuje na lokaciji s obzirom na rizik koji predstavljaju u smislu njihove potentnosti, toksičnosti ili potencijala senzibilizacije. Ako je lokacija GMP certificirana za obavljanje operacija prerade ili aktivnosti u vezi sa unutrašnjim pakovanjem supstanci ili proizvoda sa visokim potencijalom senzibilizacije, visokim stepenom potencije ili toksičnosti ili imaju specifičnu opasnost (npr. radiofarmaceutici), to treba da bude navedeno u odnosu na određeni oblik doziranja koristeći relevantne stavke iz opadajuće liste na EudraGMDP. Sva ograničenja (npr. zahtjev za proizvodnju u namjenskom pogonu) koja se mogu primjenjivati u vezi sa ovim proizvodima treba uključiti u pojašnjenja sa referencom na relevantni farmaceutski oblik.

Opadajući meni iz EudraGMDP

Opadajući meni iz EudraGMDP

- β-Laktamski antibiotici
- ostali materijali sa visokim potencijalom senzibilizacije
- Žive ćelije
- Patogeni organizmi (biološka bezbjednosti 3 ili 4)
- Radiofarmaceutici
- Ektoparazitici
- Drugi (slobodan unos teksta)

primjeri proizvoda koji spadaju u "Drugi":

- visokopotentni proizvodi
- visokotoksični proizvodi

Skladištenje: Za svako mjesto koje sprovodi operacije prerade i pakovanja lijekova se podrazumijeva da je GMP certificirano za skladištenje. Ako lokacija obavlja druge proizvodne operacije gdje se skladištenje ne podrazumijeva automatski, kao što je gore opisano, tada se u odjeljku 1.4.3 <Drugo> navodi aktivnost skladištenja.

Distribucija

Svako mjesto koje ima dozvolu za proizvodnju ili uvoz u EEA i u okviru kojeg se sprovode proizvodne operacije na serijama lijekova takođe je ovlašteno za distribuciju tih serija lijekova, osim ako u pojašnjenjima nije drugačije navedeno. Ta mjesta su GMP certificirana u vezi sa pomenutim aktivnostima, izuzev u slučaju da je drugačije navedeno u pojašnjenjima.

Sprovođenje ispitivanja u realnom vremenu za puštanje u promet

Ako se proizvođač smatra GMP certificiranim u pogledu sprovođenja ispitivanja u stvarnom vremenu za puštanje lijeka umjesto jednog ili više ispitivanja gotovog proizvoda, to treba navesti kao pojašnjenje u vezi sa postupcima obrade za određeni farmaceutski oblik. Vrsta ispitivanja u stvarnom vremenu za puštanje u promet koja je odobrena takođe treba biti navedena u pojašnjenju. Primjena ispitivanja u stvarnom vremenu za puštanje u promet treba da odražava sve relevantne zahtjeve opisane u dozvoli za stavljanje lijeka u promet ili zahtjevu za sprovođenje kliničkog ispitivanja.

Napomena: kada je odabrana kategorija koja uključuje slobodan unos teksta, onda se relevantni opis mora unijeti u odgovarajuće polje <slobodan unos teksta>.

1.1 Sterilni proizvodi

1.1.1 Aseptično pripremljeni lijekovi (proizvodne aktivnosti odnose se na sljedeće farmaceutske oblike)

- | | |
|---------|---|
| 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 |
| 1.1.1.6 | ☐ drugi aseptično pripremljeni lijekovi <slobodan unos teksta> |

Primjeri aktivnosti za polje 1.1.1.6 'drugi aseptično pripremljeni lijekovi'

„Proizvodnja sterilne aktivne supstance“ - (gdje je ova aktivnost obično odobrena kao proizvodnja gotovog proizvoda od strane nadležnog organa koji izdaje GMP sertifikat).

1.1.1 Terminalno sterilisani lijekovi (proizvodne aktivnosti odnose se na sljedeće farmaceutske oblike)

Kada se terminalna sterilizacija ne obavlja na mjestu sertifikovanog proizvođača, već je na osnovu ugovora povjerena drugoj lokaciji, to se kao komentar unosi u dio za napomene

- | | |
|---------|--|
| 1.1.1.1 | ☐ tečnosti velike zapremine |
| 1.1.1.2 | ☐ polučvrsti oblici |
| 1.1.1.3 | ☐ tečnosti male zapremine |
| 1.1.1.4 | ☐ čvrsti oblici i implantati |
| 1.1.1.5 | ☐ Drugi terminalno sterilisani lijekovi <slobodan unos tekst> |

1.1.2 Puštanje lijeka u promet

Podrazumijeva se da se ovo odnosi na sve sterilne farmaceutske oblike, osim ako u pojašnjenjima nijesu navedena ograničenja.

1.2 Nesterilni proizvodi

1.2.1 Nesterilni proizvodi (proizvodne aktivnosti se odnose na sljedeće farmaceutske oblike)

- | | |
|----------|---|
| 1.2.1.1 | ☐ kapsule, tvrde |
| 1.2.1.2 | ☐ Kapsule, meke |
| 1.2.1.3 | ☐ Gume 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 | ☐ Intraruminalna sredstva |
| 1.2.1.16 | ☐ Veterinarski premiksi |
| 1.2.1.17 | ☐ Drugi nesterilni lijekovi <slobodan unos teksta> |

1.2.1.9 'Ljekovi pod pritiskom' definišu se kao preparati u specijalnim kontejnerima pod pritiskom gasa. Ako se, na primjer, tečni aerosol proizvodi mehaničkim djelovanjem pumpanja, a ne pomoću potisnog gasa, takvi farmaceutski oblici bi se klasifikovali kao "tečnosti za spoljašnju upotrebu" ili "Tečnosti za unutrašnju upotrebu", prema potrebi.

Primjeri aktivnosti koje se svrstavaju pod 1.2.1.17 'Drugi nesterilni lijekovi'

'Proizvodnja međuproizvoda' (ovo treba da bude precizirano, npr. prašak za dalju preradu)

'Prekapsulacija' (ova aktivnost se obično odnosi na lijekove za klinička ispitivanja; kontrola se može razlikovati od one koja se sprovodi pri punjenju standardnih tvrdih kapsula)

1.2.2 ☐ Puštanje u promet

Podrazumijeva se da se ovo odnosi na sve nesterilne farmaceutske oblike, osim ako u pojašnjenjima nijesu navedena ograničenja.

1.3 Biološki lijekovi

Definicija biološkog lijeka / Biološke supstance

Biološki lijek: lijek čija je aktivna supstanca biološka supstanca.

Biološka supstanca: supstanca koja se proizvodi ili ekstrahuje iz biološkog izvora i čija karakterizacija i određivanje kvaliteta zahtijeva kombinaciju fizičko-hemijsko-bioloških ispitivanja, zajedno sa proizvodnim procesom i njegovom kontrolom.

1.3.1 Biološki lijekovi (Lista tipova proizvoda)

Kategorizacija bioloških lijekova

Sljedeće kategorije proizvoda treba koristiti za navođenje informacije o tome da li se na lokaciji sprovode bilo koji koraci obrade koji se odnose na proizvodnju biološkog lijeka. Proizvodnja biološke supstance može biti dio kontinuuma koraka obrade u proizvodnji gotovog biološkog lijeka i ove operacije takođe, po potrebi, treba navesti u ovom odjeljku. Ako sertifikaciono tijelo korake obrade ne smatra djelimičnom proizvodnjom biološkog lijeka, tada te aktivnosti treba zabilježiti, prema potrebi, u odjeljcima 3 i 4 GMP sertifikata koji se odnose na proizvodne operacije za aktivne supstance.

Kada sertifikovane aktivnosti takođe uključuju proizvodnju gotovog farmaceutskog oblika za biološki lijek, onda se odgovarajući farmaceutski oblik bira u GMP sertifikatu (npr. 1.1.1.2 liofilizati).

Ljekovi iz krvi

Ova kategorija se bira kada se sprovode operacije obrade u vezi sa biološkim lijekom koji sadrže aktivnu supstancu izolovanu iz krvi. Primjeri takvih proizvoda uključuju albumin, faktor VIII iz plazme ili imunoglobuline koji su izolovani iz krvi. Obrada faktora VIII koji je proizveden korišćenjem biotehnoške metode nije uključena u ovu kategoriju. Kada su u pitanju humani lijekovi, koraci u proizvodnji lijekova koji su predmet GMP sertifikata su oni koraci obrade koji nijesu obuhvaćeni Direktivom 2002/98/EC.

Imunološki lijekovi

Ova kategorija se bira kada se sprovode operacije obrade u vezi sa proizvodnjom bioloških lijekova koji imaju imunološki način djelovanja (npr. vakcine, alergeni).

Ljekovi za somatsku ćelijsku terapiju

Ova kategorija se bira kada se sprovode operacije obrade u vezi sa proizvodnjom lijekova za somatsku ćelijsku terapiju. Koraci u proizvodnji lijekova za somatsku ćelijsku terapiju koji su predmet GMP sertifikata su oni koji nijesu obuhvaćeni Direktivom 2004/23/EC.

Ljekovi za gensku terapiju

Ova kategorija se bira kada se sprovode operacije obrade u vezi sa proizvodnjom lijekova za gensku terapiju. Koraci u proizvodnji lijekova za gensku terapiju koji su predmet GMP sertifikata su oni koji nijesu obuhvaćeni Direktivom 2004/23/EC.

Biotehnološki lijekovi

Biotehnologija uključuje upotrebu genetski modificiranih ćelija sisara ili mikroorganizama (npr. bakterija ili gljivica), ili bioloških supstanci (npr. enzima), u proizvodnji bioloških lijekova. Ova kategorija se bira kada se sprovode operacije obrade u vezi sa proizvodnjom bioloških lijekova putem biotehnologije.

Lijekovi humanog ili životinjskog porijekla

Ova kategorija se bira kada se sprovode faze obrade u vezi sa proizvodnjom biološkog lijeka koji sadrži aktivne supstance dobijene iz humanih ili životinjskih izvora (ćelije, tkiva, tečnosti), osim krvi, ćelija i tkiva, u kojem slučaju bi bilo prikladnije ove lijekove klasifikovati kao "Lijekovi iz krvi", "Lijekovi za somatsku ćelijsku terapiju" ili "Lijekovi dobijeni tkivnim inženjeringom".

Lijekovi dobijeni tkivnim inženjeringom

Ova kategorija se bira kada se sprovode faze obrade u vezi sa proizvodnjom lijekova dobijenih tkivnim inženjeringom.

Drugi biološki lijekovi

Ova kategorija se bira kada se sprovode faze obrade u vezi sa proizvodnjom biološkog lijeka koji sadrži biološku aktivnu supstancu koja ne spada ni u jednu od prethodno navedenih kategorija

- | | |
|---------|---|
| 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 |
| 1.3.1.7 | ☐ Lijekovi dobijeni tkivnim inženjeringom |
| 1.3.1.8 | ☐ Drugi biološki lijekovi <slobodan unos teksta> |

1.3.2 Puštanje serije u promet (lista tipova proizvoda)

Ovaj odjeljak se popunjava u vezi sa završnom QP sertifikacijom gotovog farmaceutskog oblika biološkog lijeka. Unose se podaci pod tačkama 1.1.3 ili 1.2.2, prema potrebi, u cilju identifikacije tipa farmaceutskog oblika koji se pušta u promet.

- | | |
|---------|--|
| 1.2.1.1 | ☐ Lijekovi iz krvi |
| 1.2.1.2 | ☐ Imunološki lijekovi |
| 1.2.1.3 | ☐ Lijekovi za somatsku ćelijsku terapiju |
| 1.2.1.4 | ☐ Lijekovi za gensku terapiju |
| 1.2.1.5 | ☐ Biotehnološki proizvodi |
| 1.2.1.6 | ☐ Lijekovi humanog ili životinjskog porijekla |
| 1.2.1.7 | ☐ Lijekovi dobijeni tkivnim inženjeringom |
| 1.2.1.8 | ☐ Drugi biološki lijekovi <slobodan tekst> |

1.4 Ostali lijekovi ili proizvodne aktivnosti

Napomena: kada proizvođač sprovodi faze obrade u vezi sa biljnim ili homeopatskim farmaceutskim oblicima (npr. tabletama), pored popunjavanja donjeg odjeljka tada treba unijeti i odgovarajući farmaceutski oblik (odjeljci 1.1 do 1.2).

U slučaju kada je postrojenje ovlašteno isključivo za proizvodne operacije u vezi sa biljnim ili homeopatskim proizvodima, potrebno je unijeti napomenu („samo biljni proizvodi“ ili „samo homeopatski proizvodi“) u vezi sa farmaceutskim oblicima.

1.4.1 Proizvodnja:

- 1.4.1.1 ☐ Herbalni lijekovi
1.4.1.2 ☐ Homeopatski lijekovi
1.4.1.3 ☐ Drugi <slobodan tekst>

1.4.2 Sterilizacija aktivnih supstanci/pomoćnih supstanci/gotovih lijekova

Ovaj odjeljak se popunjava tamo gdje se ove aktivnosti sterilizacije ne sprovode kao dio proizvodnje farmaceutskog oblika, na primjer, gdje je nosilac sertifikata ugovorna strana za sterilizaciju gama zracima proizvoda u ime drugih proizvođača.

- 1.2.1.1 ☐ Filtracija
1.2.1.2 ☐ Suva sterilizacija
1.2.1.3 ☐ Sterilizacija parom
1.2.1.4 ☐ Hemijska sterilizacija
1.2.1.5 ☐ Sterilizacija gama zracima
1.2.1.6 ☐ Sterilizacija elektronskim zracima

1.4.3 ☐ Drugi <slobodan unos teksta>

Primjeri aktivnosti koje se navode u dijelu
1.4.3

‘Skladištenje’

Npr. skladištenje bi se ovdje navelo kada lokacija obavlja samo sertifikaciju serije i skladištenje lijekova. Skladištenje uzoraka za studije stabilnosti takođe može biti navedeno ovdje kada je to specifična aktivnost koja se sprovodi na sertifikovanoj lokaciji.

‘Proizvodnja pomoćnih supstanci’

Naziv pomoćne supstance obuhvaćene GMP sertifikatom takođe treba biti naveden. U odjeljku za napomene treba uključiti sažet opis prirode pomoćne supstance i vrste proizvodnih operacija koje su sertifikovane.

1.5 Pakovanje

1.5.1 Primarno pakovanje

Primarno pakovanje sterilnog proizvoda smatra se dijelom operacija obrade obuhvaćenih odjeljkom 1.1 u vezi sa sterilnim proizvodima, osim ako nije suprotno navedeno u pojašnjenju u vezi sa određenim farmaceutskim oblikom.

- | | |
|----------|---|
| 1.5.1.1 | ☐ Kapsule, tvde |
| 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 | ☐ Ostali 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 |
| 1.5.1.17 | ☐ Drugi nesterilni lijekovi <slobodan tekst> |

Primjeri aktivnosti koje se navode u odjeljku 1.5.1.17 'Drugi nesterilni lijekovi'

Ako sertifikovano mjesto vrši primarno pakovanje, ali ne i stvarnu proizvodnju farmaceutskog oblika (npr. implantata) koji se naknadno podvrgava terminalnoj sterilizaciji, pod „Drugi nesterilni lijekovi“ se unosi sljedeći tekst:

‘Primarno pakovanje (*naziv farmaceutskog oblika*) koje se podvrgava terminalnoj sterilizaciji”

1.5.2 ☐ Sekundarno pakovanje

Kada je sertifikovano sekundarno pakovanje, podrazumijeva se da se to odnosi na sve farmaceutske oblike, osim ako nije drugačije navedeno u pojašnjenjima.

1.6 Kontrola kvaliteta

Kontrolu kvaliteta obuhvaćenu GMP sertifikatom treba navesti korišćenjem kategorija opisanih u nastavku.

- | | |
|--------|---|
| 1.6.1 | ☐ Mikrobiološko ispitivanje: sterilnost |
| 1.6.2. | ☐ Mikrobiološko ispitivanje: mikrobiološka čistoća |
| 1.6.3 | ☐ Fizičko-hemijska ispitivanja |
| 1.6.4 | ☐ Biološka |

Bilo kakva ograničenja ili pojašnjenja u vezi s obimom ovih proizvodnih operacija

Osim ako pojašnjenje nije opšti komentar koji se odnosi na aktivnosti na lokaciji, treba navesti numeričku referencu, u skladu sa numeracijom stavki u obrascu GMP sertifikata, svugdje gdje se daje pojašnjenje ili ograničenje.

Napomene se mogu unijeti kao povjerljive ili javne. One koje su povjerljive mogu vidjeti samo nadležni organi (registrovani korisnici), dok javne napomene mogu vidjeti svi.

Pojašnjenja koja produžavaju ili ograničavaju rok važenja GMP sertifikata treba unijeti u odjeljak koji se koristi za javne napomene.

2. UVOZ LJEKOVA

2.1 Kontrola kvaliteta uvezenih lijekova

Kada se kontrola kvaliteta uvezenih lijekova sprovodi na lokaciji unutar EEA, sertifikovane kategorije ispitivanja treba navesti u nastavku. Ovaj odjeljak se popunjava, gdje je primjenjivo, čak i ako se popunjavao dio 1.6.

- 2.1.1 ☐ *Mikrobiološko ispitivanje: sterilnost*
- 2.1.2 ☐ *Mikrobiološko ispitivanje: mikrobiološka čistoća*
- 2.1.3 ☐ *Fizičko-hemijska ispitivanja*
- 2.1.4 ☐ *Biološka*

2.2 Puštanje uvezenih serija lijeka u promet

Ovaj odjeljak se popunjava kada sertifikovane aktivnosti koje se sprovode na lokaciji unutar EEA uključuju puštanje u promet uvezenog gotovog lijeka ili farmaceutskog oblika u bulk-u koji se pakuje nakon uvoza. Ako je sertifikovana lokacija ujedno i mjesto fizičkog uvoza, tada se popunjava dio 2.3.1.

Za proizvođače IMP-a (Prilog 2), puštanje u promet uvezenih komparativnih lijekova se navodi odabirom relevantne kategorije proizvoda navedene u nastavku.

2.2.1 Sterilni lijekovi

- 2.2.1.1 ☐ Aseptično propremljeni lijekovi
- 2.2.1.2 ☐ Terminalno strilisani lijekovi

2.2.2 ☐ Nesterilni lijekovi

2.2.3 Biološki lijekovi

Relevantni farmaceutski oblik pod tačkama 2.2.1 ili 2.2.2 se takođe navodi uz kategoriju bioloških lijekova koje su date u nastavku.

- 2.2.3.1 ☐ Lijekovi iz krvi
- 2.2.3.2 ☐ Imunološki lijekovi
- 2.2.3.3 ☐ Lijekovi za somatsku ćelijsku terapiju
- 2.2.3.4 ☐ Lijekovi za gensku terapiju
- 2.2.3.5 ☐ Biotehnološki lijekovi
- 2.2.3.6 ☐ Lijekovi humanog ili životinjskog porijekla
- 2.2.3.7 ☐ Lijekovi dobijeni tkivnim inženjeringom
- 2.2.3.8 ☐ Drugi biološki lijekovi <slobodan unos teksta>

2.3 Druge uvozne aktivnosti (bilo koja druga relevantna uvozna aktivnost koja nije obuhvaćena gore navedenim)

2.3.1 ☐ Mjesto fizičkog uvoza

Popunjavanje ovog polja znači da je lokacija certificirana za prijem i skladištenje uvezenog lijeka koji čeka QP certifikaciju. Certifikacija mora biti posebno identifikovana u odnosu na relevantne kategorije proizvoda u dijelu 2.2.

2.3.2 ☐ Uvoz intermedijera koji se dalje prerađuju

Navodi se vrsta intermedijera, npr. granulati, sterilna aktivna supstanca, djelimično proizvedeni biološki lijek. Ova tačka obuhvata ne samo intermedijer gotovog proizvoda, nego i proizvode u bulk-u.

2.3.3 ☐ Biološki aktivne supstance

2.3.4 ☐ Drugo <slobodan unos teksta>

Sva ograničenja ili pojašnjenja u vezi sa područjem primjene ovog sertifikata

Osim ako pojašnjenje nije opšti komentar koji se odnosi na aktivnosti na lokaciji, treba navesti numeričku referencu, u skladu sa numeracijom stavki u obrascu za GMP sertifikat, svugdje gdje se daje pojašnjenje ili ograničenje.

Napomene se mogu unijeti kao povjerljive ili javne. One koje su povjerljive mogu vidjeti samo nadležni organi (registrovani korisnici), dok javne napomene mogu vidjeti svi. Pojašnjenja koja produžavaju ili ograničavaju rok važenja GMP sertifikata treba unijeti u odjeljak koji se koristi za javne napomene.

3. PROIZVODNE AKTIVNOSTI – AKTIVNE SUPSTANCE

Aktivna supstanca:

Nazive aktivne supstance proizvedene na lokaciji treba unijeti gore, a primjenjive proizvodne operativne aktivnosti koje se sertifikuju u vezi sa tom aktivnom supstancom treba navesti u odjeljcima 3.1 – 3.5 u nastavku. Ovo treba ponoviti za svaku aktivnu supstancu proizvedenu na lokaciji. Ako lokacija proizvodi intermedijer aktivne supstance, tada tekst "intermedijer(i) aktivne supstance" treba unijeti gore i relevantne proizvodne operativne aktivnosti navesti kako je prethodno opisano. Naziv intermedijera aktivne supstance se unosi kao pojašnjenje.

Sprovođenje ispitivanja u realnom vremenu za puštanje u promet

Ako se proizvođač aktivne supstance smatra GMP sertifikovanim u pogledu sprovođenja ispitivanja u stvarnom vremenu za puštanje lijeka umjesto jednog ili više postupaka kontrole kvaliteta proizvoda, to treba navesti kao pojašnjenje u vezi sa relevantnom aktivnom supstancom. Vrsta ispitivanja u stvarnom vremenu za puštanje u promet koja je odobrena takođe treba biti navedena u pojašnjenju.

3.1.1 uključuje sve korake od proizvodnje definisanih početnih materijala do koraka koji prethodi proizvodnji sirove aktivne supstance

- 3.1.1 ☐ Proizvodnja intermedijera aktivne supstance
- 3.1.2 ☐ Proizvodnja sirove aktivne supstance
- 3.1.3 ☐ Formiranje soli / Koraci prečišćavanja: <slobodan unos teksta> (npr. kristalizacija)
- 3.1.4 ☐ Drugo <slobodan unos teksta>

Polja 3.2.1, 3.2.2 and 3.2.3 se popunjavaju u nastavku tamo gdje sertifikaciono tijelo ne smatra aktivnosti djelimičnom proizvodnjom lijeka i stoga nisu obuhvaćene odjeljkom 1.3 GMP sertifikata. Polje 3.2.5 se odnosi na fizičku ili hemijsku modifikaciju ekstrahovane aktivne supstance. Aktivnosti poput sušenja ili mljevenja obuhvaćene su odjeljkom o opštim koracima završne obrade (3.5).

Termin "ekstrakcija" korišćen u naslovu ovog odjeljka je opšti termin koji obuhvata niz metoda kojima se aktivna supstanca može izdvojiti iz prirodnog izvora. Neki od primjera su dati u nastavku:

- ekstrakcija biljne supstance iz biljaka treba da bude navedena u dijelu 3.2.1.
- prečišćavanje biljnog ekstrakta destilacijom ili frakcionisanjem se unosi u dio 3.2.6 i potrebno je navesti referencu na biljni izvor iz kojeg je ekstrakt dobijen (3.2.1.).
- proizvodnja aktivne supstance u obliku gasa postupkom odvajanja vazduha se navodi u dijelu 3.2.7.

- 3.2.1 ☐ Ekstrakcija supstance iz biljnog izvora
- 3.2.2 ☐ Ekstrakcija supstance iz životinjskog izvora
- 3.2.3 ☐ Ekstrakcija supstance iz humanog izvora
- 3.2.4 ☐ Ekstrakcija supstance iz mineralnog izvora
- 3.2.5 ☐ Modifikacija ekstrahovane supstance <navesti izvor>
- 3.2.6 ☐ Prečišćavanje ekstrahovane supstance <navesti izvor>
- 3.2.7 ☐ Drugo <slobodan unos teksta>

3.3 Proizvodnja aktivne supstance biološkim procesima

Ovaj odjeljak se popunjava kada se proizvodne aktivnosti u vezi sa biološki aktivnom supstancom ne smatraju obuhvaćenim odjeljkom 1.3 GMP sertifikata.

- 3.3.1 ☐ Fermentacija
- 3.3.2 ☐ Kultura ćelija <navesti tip ćelije> (npr. od sisara / bakterijske)
- 3.3.3 ☐ Izolacija/prečišćavanje
- 3.3.4 ☐ Modifikacija
- 3.3.5 ☐ Drugo <slobodan unos teksta>

3.4 Proizvodnja sterilne aktivne supstance (djelove 3.1, 3.1, 3.2, 3.3 popuniti kako je primjenljivo)

Ovaj odjeljak se popunjava u vezi sa sertifikacijom onih koraka u proizvodnom procesu koji čine aktivnu supstancu sterilnom. Ako nadležni organ smatra korake koji čine aktivnu supstancu sterilnom djelimičnom proizvodnjom lijeka, tada bi relevantne informacije unose u dio 1.1. GMP sertifikata.

- 3.4.1 ☐ Aseptično pripremljena aktivna supstanca
- 3.4.2 ☐ Terminalno sterilisana aktivna supstanca

3.5 Opšte završne faze

- 3.5.1 ☐ Faze fizičke obrade < navesti > (npr. sušenje, mljevenje / mikronizacija, prosijavanje)
- 3.5.2 ☐ Primarno pakovanje (zatvaranje / zaptivanje aktivne supstance u pakovnom materijalu koji je u direktnom kontaktu sa supstancom)
- 3.5.3 ☐ Sekundarno pakovanje (stavljanje zatvorenog primarnog pakovanja u materijal za spoljnje pakovanje ili kontejner. To takođe uključuje svako označavanje materijala koje bi se moglo koristiti za identifikaciju ili sledljivost (numeracija serija) aktivne supstance)
- 3.5.4 ☐ Drugo <slobodan unos teksta> (za operative aktivnosti koje nisu opisane iznad)

3.6 Kontrola kvaliteta

Ovaj dio se popunjava u vezi sa kontrolom kvaliteta aktivnih supstanci ili intermedijera koji se proizvode na lokaciji. Ovaj odjeljak treba popuniti čak i kada su se popunjavali dijelovi 1.6 i 2.1 koji se odnose na lijekove proizvedene na istoj lokaciji.

Lokacija koja je GMP certificirana prema 3.6.3 također se smatra GMP certificiranom u vezi sa aktivnostima mikrobiološkog ispitivanja osim ispitivanja sterilnosti (tj. aktivnosti prema 3.6.2), osim ako je u pojašnjenjima navedeno suprotno.

- 3.6.1 ☐ Fizičko-hemijska ispitivanja
- 3.6.2 ☐ Mikrobiološko ispitivanje (isključujući sterilnost)
- 3.6.3 ☐ Mikrobiološko ispitivanje (uključujući sterilnost)
- 3.6.4 ☐ Biološko ispitivanje

4. DRUGE AKTIVNOSTI – AKTIVNE SUPSTANCE

Ovaj dio se popunjava u vezi sa aktivnostima koje nijesu opisane gore. Opis aktivnosti se unose ispod.

<slobodan tekst>

Sva ograničenja ili pojašnjenja u vezi sa područjem primjene ovog sertifikata:

Osim ako pojašnjenje nije opšti komentar koji se odnosi na aktivnosti na lokaciji, treba navesti numeričku referencu, u skladu sa numeracijom stavki u obrascu za GMP sertifikat, svugdje gdje se daje pojašnjenje ili ograničenje. Tamo gdje se napomene odnose na određenu aktivnu supstancu, tada se navodi naziv aktivne supstance, pored numeričke reference za relevantne aktivnosti.

Napomene se mogu unijeti kao povjerljive ili javne. One koje su povjerljive mogu vidjeti samo nadležni organi (registrovani korisnici), dok javne napomene mogu vidjeti svi. Pojašnjenja koja produžavaju ili ograničavaju rok važenja GMP sertifikata treba unijeti u odjeljak koji se koristi za javne napomene.