

Okvir sistema kvaliteta za GMP inspektorate

Sadržaj

1. Uvod
2. Svrha
3. Opseg
4. Definicije
5. Poslovnik kvaliteta
6. Administrativna struktura
7. Organizacija i upravljanje
8. Dokumentacija i kontrola izmjena
9. Zapisi
10. Inspeksijske procedure
11. Inspeksijski resursi
12. Interne provjere
13. Poboljšanje kvaliteta i korektivne/preventivne radnje
14. Reklamacije
15. Izdavanje i ukidanje dozvola i GMP sertifikata
16. Postupanje u slučaju sumnji na defekt kvaliteta i sistem za brzo obavješćavanje
17. Veza sa OMCL
18. Podugovaranje i procjena
19. Publikacije

Naziv	Okvir sistema kvaliteta za GMP inspektorate
Datum usvajanja	Novembar 2007
Datum stupanja na snagu	April 2008
Zamjenjuje	Verzija koja je bila na snazi od marta 2004
Razlog revizije	Nakon implementacije ICH Q9 smjernica tekst je izmijenjen da bi se uveo pristup upravljanja rizikom kvaliteta i zbog manjih tehničkih izmjena
Napomene	Nije primjenljivo
Posljednji datum objavljivanja	01.08.2024.
Verzija dokumenta	1

Okvir sistema kvaliteta za GMP inspektorate

1. Uvod

- 1.1. Važno je uspostaviti i održavati sistem za međusobno priznavanje nacionalnih inspekcija u pogledu proizvodnje i, po potrebi, prometa na veliko lijekova, i za administrativnu saradnju između država članica Evropske unije i Evropskog ekonomskog prostora (EEA). Opšti zahtjevi za nacionalne farmaceutske inspektorate su da se ispune zahtjevi nacionalnog zakonodavstva kao i relevantnih evropskih direktiva za zemlje EEA. Specifične obaveze inspektorata utvrđene nacionalnim zakonom ili bilo kojom evropskom direktivom moraju biti uvrštene u sisteme kvaliteta nacionalnog inspektorata.
- 1.2. Ovaj dokument navodi zahtjeve sistema kvaliteta za GMP inspektorate. Predviđeno je da svaki inspektorat koristi ovaj dokument kao osnovu za razvoj i implementaciju sopstvenog sistema kvaliteta i za pripremu poslovnika kvaliteta. Pored toga što predstavlja osnovu za samoprocjenu i referentni dokument koji će koristiti spoljni ocjenjivači, uspostavljanje i održavanje efikasnog sistema kvaliteta će stvoriti povjerenje unutar i između GMP nacionalnih inspektorata u procjeni usaglašenosti sa dobrom proizvođačkom i/ili distributivnom praksom.
- 1.3. Nacionalni GMP inspektorati, Evropska komisija, Evropska agencija za lijekove (EMA) i *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme* – (PIC/S) treba da razmjenjuju iskustva o održavanju i radu sistema kvaliteta i daljem razvoju ovog dokumenta.
- 1.4. Samo na dobrovoljnoj osnovi, ovaj dokument bi mogao biti koristan za (druge) inspektorate koji procjenjuju usaglašenost sa dobrim praksama, ili za inspekciju apoteka.
- 1.5. Prilikom pripreme ovog dokumenta konsultovano je sljedeće:

EN ISO/IEC 17020:2005	Opšti kriterijumi za rad različitih tijela koja vrše inspekcijski nadzor;
EN ISO/IEC 17023:2006	Opšti zahtevi za tijela koja vrše procjenu i sertifikaciju/registraciju sistema kvaliteta;
ISO 9001-2000	Sistemi upravljanja kvalitetom-Zahtjevi;
ISO 9004-2000	Sistemi upravljanja kvalitetom: smjernice za poboljšanje performansi;
ISO 19011: 2002	Smjernice za reviziju sistema upravljanja kvalitetom i/ili životnom sredinom;
PI 002-1: 2000	Preporuke o zahtjevima sistema kvaliteta za inspektorate;
Maj 2001	Revidirana Kompilacija procedura Zajednice o administrativnoj saradnji i harmonizaciji inspekcija;
1998	Zbornik sa PIC-PIC/S seminara o sistemima kvaliteta za farmaceutske inspektorate.

2. Svrha

- 2.1. Primarna svrha sistema kvaliteta je da obezbijedi da se adekvatni i ekvivalentni standardi kvaliteta održavaju u svim državama članicama. Svrha usvajanja zajedničkog standarda za zahtjeve sistema kvaliteta je da se postigne dosljednost standarda inspekcije među nacionalnim GMP inspektoratima i na taj način se olakša međusobno priznavanje tih inspektorata. Ovaj standard bi trebalo da olakša implementaciju Evropskog zajedničkog programa nadzora i PIC/S zajedničkog programa ponovne procjene. Svaka GMP nacionalna inspekcijska služba treba da koristi ovaj dokument kao osnovu za razvoj sopstvenog sistema kvaliteta, tako da se inspekcijske

aktivnosti unutar svake inspekcijske službe obavljaju u skladu sa sistemom koji je kompatibilan sa sistemima drugih država članica.

3. Opseg

- 3.1. Ovaj dokument utvrđuje zahtjeve sistema kvaliteta za nacionalne farmaceutske inspekcijske službe koje se odnose na dobru proizvođačku praksu.
- 3.2. Kada prema nacionalnom zakonodavstvu inspekciju veleprodaja mora da obavlja GMP nacionalna farmaceutska inspekcijska služba, ovaj dokument precizira zahtjeve sistema kvaliteta za nacionalne farmaceutske inspekcijske službe koje se bave dobrom praksom u distribuciji lijekova.
- 3.3. Sistem kvaliteta treba da obuhvati sve aktivnosti uključene u proces inspekcije.

4. Definicije

4.1. Sistem kvaliteta:

Zbir svega što je neophodno za sprovođenje politike kvaliteta organizacije i postizanje ciljeva kvaliteta. Uključuje organizacionu strukturu, odgovornosti, procedure, sisteme, procese i resurse. Obično se ove karakteristike obrađuju u različitim vrstama dokumenata, poput poslovnika kvaliteta i dokumentovanih procedura, modus operandi.

4.2. Kvalitet:

Ukupnost karakteristika entiteta koje utiču na njegovu sposobnost da zadovolji navedene i podrazumijevane potrebe.

4.3. Farmaceutski inspektorat:

Nacionalno tijelo odgovorno za koordinaciju i sprovođenje GMP i GDP inspekcija, uključujući inspekcije proizvođača i/ili distributera. Po potrebi, to može uključivati donošenje odluka u vezi sa izdavanjem ili ukidanjem dozvola za njihove aktivnosti, izdavanje ili ukidanje GMP i GDP sertifikata, pružanje savjeta i obrada prijave sumnji na kvalitet.

4.4. Licenca:

Za potrebe ovog dokumenta, licenca se definiše kao dozvola za proizvodnju ili distribuciju lijekova.

5. Poslovník kvaliteta

- 5.1. Farmaceutski inspektorat treba da pripremi i ažurira poslovnik kvaliteta koji uključuje elemente opisane u ovom dokumentu. Na svakom je inspektoratu da odluči o formatu i stilu svog poslovnika kvaliteta, ali on mora uključiti, ili upućivati na, procedure sistema kvaliteta koje definišu aktivnosti Inspektorata i aranžmane za održavanje sistema kvaliteta. Referenca koja se koristi za izradu (kao ISO ili EN norme) takođe mora biti navedena.

6. Administrativna struktura

- 6.1. Struktura, članstvo i rad GMP inspektorata treba da budu takvi da mu omogućuju da ispuni ciljeve upravljanja kvalitetom i da obezbijede da je nepristrasnost zaštićena.
- 6.2. Zaposleni u inspekcijskoj službi, uključujući podugovoreno osoblje i eksperte, treba da budu bez ikakvih komercijalnih, finansijskih i drugih pritisaka koji bi mogli uticati na njihovo rasuđivanje i slobodu djelovanja. Inspektorat treba da obezbijedi da lica ili organizacije van inspekcijske organizacije ne mogu uticati na rezultat inspekcije. Sistem za dobijanje naknada ne smije da na

nepримjeren način utiče na proceduru inspekcije. Pravila za deontologiju, etiku i sukob interesa treba da budu jasno definisana.

- 6.3. Odnos Inspektorata prema drugim agencijama i drugim organizacijama unutar i van Inspektorata treba da bude opisan tamo gdje je to relevantno.
- 6.4. Inspektorat treba da implementira politiku koja pravi razliku između procesa inspekcije i procesa izdavanja dozvole za proizvodnju.
- 6.5. Prema potrebi, Inspektorat sprovodi politiku koja pravi razliku između procesa inspekcije i procesa pružanja savjetodavnih usluga klijentima. Ova usluga treba da bude od koristi za cijelu industriju, a ne samo za pojedinačne organizacije.

7. Organizacija i upravljanje

- 7.1. Više rukovodstvo Inspektorata treba se formalno obavezati na preporučene principe sadržane u ovom dokumentu tako što će obezbijediti da je politika kvaliteta Inspektorata dokumentovana, da je relevantna za ciljeve te organizacije i da se sprovodi.
- 7.2. Odgovornost, ovlašćenja i struktura izvještavanja Inspektorata moraju biti jasno definisani i dokumentovani. Struktura treba biti definisana u organizacionim šemama i podržana pisanim opisima poslova za svakog zaposlenog.
- 7.3. Potrebno je imenovati osobu/e odgovarajuće kvalifikacije i sa potrebnim iskustvom koja je odgovorna za obavljanje funkcije obezbjeđenja kvaliteta, uključujući implementaciju i održavanje sistema kvaliteta. Ova osoba će imati direktan pristup višem rukovodstvu.
- 7.4. Više rukovodstvo nadležnog tijela će obezbijediti da Inspektorat ima dovoljno resursa na svim nivoima kako bi mu omogućio da ispuni svoje ciljeve. Više rukovodstvo Inspektorata će obezbijediti da svi zaposleni budu kompetentni i kvalifikovani za obavljanje svojih zadataka i adekvatno obučeni. Takva obuka će biti dokumentovana, a njena efikasnost procijenjena.
- 7.5. Mora postojati sistem za periodično preispitivanje sistema kvaliteta od strane rukovodstva. Takva preispitivanja treba da budu dokumentovana i zapisi čuvani tokom definisanog perioda.

8. Dokumentacija i kontrola izmjena

- 8.1. Inspektorat uspostavlja i održava sistem kontrole cijele dokumentacije koja se odnosi na sistem inspekcije. Ovo uključuje politike, procedure, smjernice i sve dokumente vanjskog porijekla, kao što su uredbe i direktive koje mogu da usmjeravaju aktivnosti Inspektorata ili utiču na kvalitet njegovog rada.
- 8.2. Sistem kontrole dokumenata će osigurati da dokumente odobravaju odgovarajuća lica prije izdavanja i da samo važeće verzije čuvaju imenovana lica. Vodi se evidencija o svim relevantnim dokumentima i onima koji ih čuvaju. Sistem će obezbijediti da se zamijenjeni dokumenti povuku iz upotrebe. Zamijenjeni dokumenti se čuvaju na definisani period.
- 8.3. Sistem dokumentacije treba da obezbijedi da se sve promjene u dokumentima vrše na kontrolisan način i da budu propisno odobrene. Mora postojati način da se identifikuju promjene u pojedinačnim dokumentima.

9. Zapisi

- 9.1. Inspektorat treba da uspostavi i održava sistem zapisa o svojim aktivnostima u skladu sa postojećim propisima. Ukoliko je primjenljivo, sistem treba da uključi dokumente primljene od podnosilaca zahtjeva za dozvolu i nosilaca dozvole.
- 9.2. Zapisi treba da pruže detaljne informacije o planiranju inspekcija, načinu na koji je svaka inspekcija sprovedena, opis procesa inspekcije, *follow-up* aktivnosti i preporuke organu nadležnom za izdavanje dozvola.

- 9.3. Sa svim zapisima treba postupati na način da se spriječi njihovo oštećenje ili gubitak i čuvati ih odgovarajući period u skladu sa zahtjevima propisanim zakonom. Svi zapisi o inspektovanoj strani su povjerljivi, osim ako se drugačije ne zahtijeva u skladu sa zakonom o slobodi informacija, ili ako to zahtijevaju procedure razmjene informacija i sporazumi između nacionalnih farmaceutskih inspektorata, EU/EEA, EMA i partnera iz Sporazuma o međusobnom priznavanju (MRA).

10. Inspekcijske procedure

- 10.1. Inspektorat treba da sprovodi ponovljene inspekcije proizvođača i/ili distributera i da izdaje izvještaje o inspekciji u skladu sa nacionalnim zahtjevima ili zahtjevima Evropske unije, kako je primjenljivo.
- 10.2. Inspektorat treba da ima dokumentovane procedure i resurse koji omogućuju da se inspekcije aktivnosti proizvodnje i distribucije obavljaju u skladu sa zvaničnim smjernicama, EU zakonodavstvom i nacionalnim zakonodavstvom i u skladu sa formalnim planom inspekcije. Sva uputstva, standardi ili pisane procedure, radne liste, kontrolne liste i referentni podaci relevantni za rad farmaceutske inspekcije moraju se redovno ažurirati i biti lako dostupni zaposlenima.
- 10.3. Kada inspekciju obavlja više inspektora, za koordinaciju inspekcijskih aktivnosti imenuje se vodeći inspektor. Izvještaj o inspekciji obično priprema vodeći inspektor i sa njim treba da se slože svi inspektori koji učestvuju u procesu.
- 10.4. Format izvještaja o inspekciji treba da bude u skladu sa evropskim modelom.
- 10.5. Izvještaj treba poslati odgovornom licu inspektovane strane (po mogućnosti kvalifikovanom licu). Vodeći inspektor i svi relevantni inspektori treba da učestvuju u procjeni odgovora.
- 10.6. Zapažanja i/ili podaci dobijeni tokom inspekcijskog nadzora treba da budu blagovremeno evidentirani kako bi se spriječio gubitak relevantnih informacija.
- 10.7. Završene inspekcije treba da budu pregledane kako bi se osigurala ispunjenost svih uslova.

11. Inspekcijski resursi

11.1. Osoblje

- 11.1.1. Inspektorat treba da posjeduje potrebno osoblje, stručnost i druge resurse za vršenje inspekcije proizvođača i/ili distributera kako bi utvrdio njihovu usaglašenost sa principima i smjernicama dobrih praksi i relevantnim zakonodavstvom.
- 11.1.2. Zaposleni odgovorni za inspekcije moraju biti odgovarajuće kvalifikovani, obučeni, da imaju iskustvo i znanje o procesu inspekcije. Potrebno je da imaju sposobnost da profesionalno procijene usaglašenost inspektovane strane sa zahtjevima dobrih praksi i relevantnog zakonodavstva i da su u stanju da primijene odgovarajući stepen procjene rizika. Potrebno je da imaju znanje o aktuelnoj tehnologiji, uključujući kompjuterizovane sisteme i informacione tehnologije.
- 11.1.3. Inspektorat treba da uspostavi dokumentovani sistem za regrutovanje i obuku svojih zaposlenih i da vrši redovnu procjenu sprovedene obuke i potreba za obukom za svakog zaposlenog. Vodi se evidencija o individualnoj obuci i kvalifikacijama.

11.2. Resursi i oprema

- 11.2.1. Inspektorat treba da na raspolaganju ima neophodne resurse i opremu kako bi mogao efektivno i efikasno izvršavati svoje obaveze.

11.3. Upravljanje rizikom

- 11.3.1. Inspektorat treba da primijeni upravljanje rizikom prilikom raspoređivanja resursa i određivanja prioriteta kada su u pitanju zadaci i aktivnosti kako bi izvršio svoje obaveze (npr. planiranje inspekcija).

- 11.3.2. Inspektorat takođe treba da primjenjuje pristup zasnovan na riziku u sprovođenju inspekcijskog nadzora.

12. Interne provjere

- 12.1. Farmaceutski inspektorat treba da sprovodi i dokumentuje periodične interne provjere svog poslovanja kako bi procijenio usaglašenost sa zahtjevima sistema kvaliteta. Rezultati internih provjera i prateće korektivne mjere se pregledaju kao dio procesa preispitivanja od strane rukovodstva.
- 12.2. Procesi i dokumenti internih provjera i kvalifikacije provjerivača treba da budu jasno definisani (npr. ISO 19011: 2002).
- 12.3. Zapisi o internim provjerama treba da se čuvaju tokom definisanog perioda.

13. Poboljšanje kvaliteta i korektivne/preventivne radnje

- 13.1. Indikatori kvaliteta:
- 13.1.1. Inspektorat treba da uspostavi i održava indikatore kvaliteta u vezi sa svojim aktivnostima, uključujući vremenske okvire navedene u postojećim propisima EU ili nacionalnim propisima (npr. sistem izdavanja dozvola za proizvodnju ili promet) i/ili dokumentaciji (npr. pisanje izvještaja).
- 13.1.2. Indikatore kvaliteta je potrebno pregledati kao dio procesa preispitivanja od strane rukovodstva.
- 13.2. Korektivne/preventivne radnje:
- 13.2.1. Inspektorat uspostavlja i održava proceduru za istragu neusaglašenosti sa sistemom kvaliteta koje se konstatuju prilikom internih ili eksternih provjera njegovih aktivnosti. Procedura obuhvata određivanje, sprovođenje i verifikaciju korektivnih radnji. Procedura takođe obuhvata i korektivne radnje koje proizilaze iz istrage reklamacija i drugih zapažanja u vezi sa radom Inspektorata.
- 13.2.2. Sistem uključuje opis koraka koje treba preduzeti prilikom procjene potrebe za poboljšanjem kvaliteta i preventivnim djelovanjem.
- 13.2.3. Korektivne i preventivne radnje se dokumentuju, a zapisi se čuvaju tokom definisanog vremena.

14. Reklamacije

- 14.1. Inspektorat treba da uspostavi i održava proceduru za postupanje po reklamacijama koje se odnose na njegove aktivnosti, odnosno na aktivnosti njegovih zaposlenih, i bilo koje angažovane osobe ili organizacije. U proceduri se opisuje primjena i verifikacija korektivnih radnji koje proizilaze iz istrage reklamacije.
- 14.2. O svim primljenim reklamacijama i preduzetim radnjama vodi se evidencija koja se čuva tokom definisanog vremena.

15. Izdavanje i ukidanje dozvola i GMP sertifikata

- 15.1. Inspektorat treba da uspostavi i održava sistem za izdavanje i ukidanje dozvola i GMP sertifikata, odnosno za savjetovanje o ovim pitanjima, po potrebi.
- 15.2. Zahtjevi za izdavanje dozvola i GMP sertifikata treba da budu procijenjeni blagovremeno u vremenskom roku propisanom nacionalnom ili EU regulativom. Kada postoje vremenski rokovi, inspekcijske aktivnosti treba da budu uključene u ukupno vrijeme potrebno za procjenu zahtjeva.
- 15.3. Mora postojati dokumentovani sistem za preduzimanje odgovarajućih radnji protiv dozvola ili GMP sertifikata, posebno u slučaju negativnog izvještaja o inspekciji i za obavještanje drugih

država članica. Sistem treba da se zasniva na upravljanju rizikom kvaliteta i uključivati opise radnji koje Inspektorat ima na raspolaganju; takve radnje mogu uključivati suspenziju, izmjenu ili ukidanje dozvola i/ili GMP sertifikata. Potrebno je da postoji sistem za procjenu usaglašenosti organizacije sa mjerama koje su određene.

- 15.4. Sistem treba da uključi opis žalbenog postupka koji nosioci dozvola imaju na raspolaganju.
- 15.5. Ako sistem izdavanja dozvola nije dio Inspektorata, potrebno je uspostaviti i održavati definisanu vezu među njima kako bi se ostvarili i garantovali gore pomenuti ciljevi.

Dozvola za stavljanje lijeka u promet

- 15.6. Inspektorat treba da uspostavi i održava vezu sa jedinicama odgovornim za izdavanje dozvola za stavljanje lijeka u promet kako bi se olakšale radnje protiv dozvole za lijek nakon inspekcije, ukoliko se za tim ukaže potreba.
- 15.7. Po potrebi, ostale države članice treba da budu obaviještene o takvim radnjama.

16. Postupanje u slučaju sumnji na defekt kvalitet i sistem za brzo obavješćavanje

- 16.1. Inspektorat treba da uspostavi i održava sistem za postupanje po prijavama na sumnju u kvalitet lijekova kako je definisano u odgovarajućoj proceduri Unije. Ovaj sistem treba da bude zasnovan na upravljanju rizikom kvaliteta.
- 16.2. Inspektorat treba da uspostavi i održava sistem za izdavanje brzih upozorenja kako je definisano u odgovarajućoj proceduri Unije.
- 16.3. Inspektorat treba da uspostavi i održava listu svih izvršenih povlačenja.
- 16.4. Ako organizacija zadužena za postupanje po prijavama na sumnju u kvalitet lijeka i sistem brzog obavješćavanja nije dio Inspektorata, potrebno je uspostaviti i održavati definisanu vezu među njima kako bi se ostvarili i garantovali gore pomenuti ciljevi.

17. Veza sa zvaničnom laboratorijom za kontrolu lijekova (OMCL)

- 17.1. Inspektorat treba da uspostavi i održava definisanu vezu sa članicama OMCL u cilju razmjene informacija o kvalitetu lijekova na nacionalnom tržištu. Naročito, validirana procedura treba da definiše procese uzorkovanja polaznih materijala i lijekova.

18. Podugovaranje i procjena

- 18.1. Inspektorat uobičajeno treba da sprovodi inspekcije za koje je odgovoran i dok neke od svojih poslova može povjeriti podizvođačima, ne može podugovarati svaku od aktivnosti za koje je odgovoran. Osoblje ili eksperti koji su angažovani podugovorom mogu biti angažovani kao dio inspeksijskog tima da pomognu ili savjetuju u tehničkom kapacitetu, ali taj tim obično treba da vodi GMP vodeći inspektor. Podizvođačko osoblje treba biti vezano zahtjevima sistema kvaliteta i između strana treba postojati pisani ugovorni sporazum.
- 18.2. Lica ili organizacije kojima se povjeravaju inspeksijske aktivnosti i eksperti moraju biti oslobođeni bilo kakvih komercijalnih ili finansijskih pritisaka koji bi mogli uticati na slobodu djelovanja. Moraju se držati definisanih pravila kako bi izbjegli sukob interesa i u pogledu etike i deontologije. Više rukovodstvo Inspektorata treba da obezbijedi da ove osobe posjeduju adekvatne kvalifikacije i iskustvo i da su nezavisne od bilo koje organizacije koju se od njih može zatražiti da inspektuju.

19. Publikacije

- 19.1. Inspektorat treba da ima na raspolaganju ažuriranu listu proizvođača i/ili distributera koji imaju dozvolu. Spisak se stavlja na raspolaganje na zahtjev ovlašćenih organa.