



Preuzeto iz elektronske pravne baze **Paragraf Lex**



Ukoliko ovaj propis niste preuzeli sa Paragrafovog sajta ili niste sigurni da li je u pitanju važeća verzija propisa, poslednju verziju možete naći [OVDE](#).

PRAVILNIK

O USLOVIMA ZA IZRADU GALENSKIH LEKOVA

("Sl. glasnik RS", br. 10/2012)

I UVODNE ODREDBE

1. Sadržina Pravilnika

Član 1

Ovim pravilnikom propisuju se uslovi u pogledu prostora, opreme, kadra, drugi uslovi za izradu galenskih lekova u galenskoj laboratoriji apoteke, odnosno u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke, kao i Dobra praksa u izradi galenskih lekova.

2. Izrada galenskih lekova

Član 2

Izrada galenskih lekova u galenskoj laboratoriji zdravstvene ustanove - apoteke u malim serijama, najviše do 300 gotovih pojedinačnih pakovanja po seriji, koji su namenjeni za izdavanje, prodaju, odnosno upotrebu i primenu za pacijente te apoteke, odnosno apoteke koja je u sastavu druge zdravstvene ustanove, odnosno apoteke koja obavlja delatnost na primarnom nivou zdravstvene zaštite, odnosno apoteke osnovane kao privatna praksa, ne smatra se proizvodnjom lekova u smislu zakona kojim se uređuje oblast lekova i medicinskih sredstava.

Izrada galenskih lekova u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke koja obavlja zdravstvenu delatnost na sekundarnom, odnosno tercijarnom nivou zdravstvene zaštite, u količini koja je potrebna za obezbeđivanje zdravstvene zaštite pacijenata te zdravstvene ustanove, ne smatra se proizvodnjom lekova u smislu zakona kojim se uređuje oblast lekova i medicinskih sredstava.

3. Galenska laboratorija

Član 3

Izradu galenskih lekova može da obavlja samo ona zdravstvena ustanova-apoteka, odnosno organizacioni deo stacionarne zdravstvene ustanove (bolnička apoteka), koja u svom sastavu ima galensku laboratoriju za koju je nadležno ministarstvo izdalo dozvolu za izradu galenskih lekova, a koja se odnosi na određeni farmaceutski oblik galenskog leka i određeni galenski lek.

Član 4

Galenska laboratorija apoteke, odnosno bolničke apoteke obavlja izradu galenskih lekova u skladu sa zakonom kojim se uređuje oblast lekova i medicinskih sredstava, odredbama ovog pravilnika, kao i dozvolom za izradu galenskih lekova izdatom od nadležnog ministarstva.

4. Polazne supstance za izradu galenskih lekova

Član 5

Galenska laboratorija apoteke, odnosno bolničke apoteke za izradu galenskih lekova upotrebljava polazne supstance koje odgovaraju monografiji iz važećih farmakopeja (kada one postoje), odnosno one aktivne supstance koje su proizvedene u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance.

Dokaz da je aktivna supstanca proizvedena u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance jeste sertifikat Dobre proizvođačke prakse (GMP sertifikat) za mesto proizvodnje aktivne supstance, izdat od nadležnog organa iz zemlje Evropske unije ili druge zemlje koja ima zahteve u pogledu Dobre proizvođačke prakse iste ili slične onima koji su propisani u Evropskoj uniji.

Sertifikat Dobre proizvođačke prakse (GMP sertifikat) za mesto proizvodnje aktivne supstance nije neophodan ako proizvođač poseduje važeći sertifikat o usklađenosti aktivne supstance sa monografijom Evropske farmakopeje (CEP).

5. Galenski lekovi koji sadrže psihoaktivne kontrolisane supstance

Član 6

Izrada galenskih lekova koji sadrže psihoaktivne kontrolisane supstance, kao i prekursore, obavlja se u skladu sa zakonom kojim se uređuje oblast lekova, ovim pravilnikom, kao i propisima kojima je uređena oblast psihoaktivnih kontrolisanih supstanci i prekursora.

6. Značenje izraza upotrebljenih u ovom pravilniku

Član 7

Izrazi upotrebljeni u ovom pravilniku imaju sledeće značenje:

- 1) **Galenski lek** je lek izrađen u galenskoj laboratoriji apoteke, odnosno bolničke apoteke na osnovu važećih farmakopeja ili važećih magistralnih formula i namenjen je za izdavanje ili prodaju pacijentima - korisnicima te apoteke, odnosno za lečenje pacijenata te stacionarne zdravstvene ustanove;
- 2) **Izrada galenskog leka** podrazumeva sve operacije u postupku izrade, pakovanja i obeležavanja galenskog leka u skladu sa važećim farmakopejama i magistralnim formulama;
- 3) **Apoteka ovlašćena za izradu galenskih lekova** je zdravstvena ustanova-apoteka, odnosno organizacioni deo stacionarne zdravstvene ustanove (bolnička apoteka), koja u svom sastavu ima galensku laboratoriju kojoj je nadležno ministarstvo izdalo dozvolu za izradu galenskih lekova;
- 4) **Kontrola kvaliteta** obuhvata sistem uzorkovanja, specifikacije i ispitivanja, kao i postupak organizacije dokumentovanja i odobravanja, koji obezbeđuje vršenje neophodnih i odgovarajućih ispitivanja koja se sprovedu pre odobravanja za upotrebu svih polaznih materijala, međuproizvoda, kao i izrađenih galenskih lekova.
Kontrola kvaliteta se vrši tokom izrade (na početku i tokom procesa izrade), na gotovom proizvodu (na serijama galenskog leka) i na uzorcima uzetim iz prometa;
- 5) **Obezbeđenje kvaliteta** predstavlja sledivi proces kojim se kvalitet uvodi u sve faze izrade, uključujući i sistem dokumentovanog praćenja svih sastojaka i svake faze procesa izrade, odnosno kontrolu kvaliteta galenskog leka;
- 6) **Dobra praksa u izradi galenskih lekova** predstavlja sistem smernica za obezbeđenje kvaliteta koji se odnosi na organizovanje i sprovođenje nadzora izrade i kontrole kvaliteta galenskog leka;
- 7) **Smernice Dobre proizvođačke prakse** jesu sistem smernica za obezbeđenje kvaliteta koji se odnosi na organizovanje proizvodnje lekova, kontrolu kvaliteta lekova i sprovođenje nadzora. Smernice Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance su deo Smernica Dobre proizvođačke prakse;
- 8) **Smernice Dobre prakse u distribuciji** (GDP) jesu sistem smernica za obezbeđenje kvaliteta koji se odnosi na organizovanje i sprovođenje nadzora u distribuciji lekova od proizvođača do krajnjeg korisnika;
- 9) **Nadležno ministarstvo** je ministarstvo nadležno za poslove zdravlja, za lekove koji se upotrebljavaju u humanoj medicini;
- 10) **Farmakopeja** je zbirka propisanih normi i standarda za supstance i izradu lekova kojima se određuje njihova identifikacija, karakteristike, kvalitet, način pripremanja i analiza;
- 11) **Serijski** je definisana količina polaznih materijala (polaznih supstanci i materijala za pakovanje) ili proizvoda izrađenih u toku jednog procesa izrade ili u seriji procesa, a koja iz tog razloga treba da bude homogena;

Pod serijom galenskog leka podrazumeva se ukupna količina leka (finalnog farmaceutskeg oblika) koja je izrađena od iste početne količine polaznih materijala, odnosno izrađena u toku jednog procesa izrade ili jednog postupka sterilizacije;

- 12) **Broj serije** je određena kombinacija brojeva, odnosno slova, kojom se na jedinstven način identifikuje serija;
- 13) **Polazni materijal** je celokupan materijal - polazne supstance i materijal za pakovanje koji se koristi u izradi galenskog leka;
- 14) **Polazna supstanca**, odnosno sirovina za farmaceutske upotrebu, je svaka supstanca koja se koristi u izradi galenskog leka (aktivna supstanca i pomoćna supstanca);
- 15) **Aktivna supstanca** je bilo koja supstanca ili kombinacija supstanci koja se koristi u izradi leka i koja tako postaje aktivni sastojak izrađenog leka, a namena joj je da utiče na farmakološku aktivnost ili da na drugi način direktno utiče u dijagnostici, lečenju, ublažavanju, nezi, prevenciji bolesti ili da utiče na strukturu ili funkcije organizma;
- 16) **Pomoćna supstanca** (ekscipijens) je supstanca koja se koristi u izradi leka, a nije njegov aktivni sastojak već pomaže u farmaceutskom oblikovanju leka, koja štiti, potpomaže ili poboljšava stabilnost, biološku raspoloživost ili podnošljivost leka i pomaže pri identifikaciji leka;
- 17) **Materijal za pakovanje** je bilo koji materijal koji se koristi za unutrašnje i spoljne pakovanje leka, a koji može biti primarni ili sekundarni u zavisnosti od toga da li je u direktnom kontaktu sa proizvodom, odnosno nije u direktnom kontaktu sa proizvodom;
- 18) **Međuproizvod** je supstanca ili materijal koji mora da se podvrgne nekom od delova procesa izrade pre nego što postane poluproizvod;
- 19) **Poluproizvod** je svaki proizvod koji je prošao sve faze procesa izrade uključujući i pakovanje u unutrašnje pakovanje, osim pakovanja leka u spoljne pakovanje;
- 20) **Gotov galenski lek** je galenski lek koji je prošao sve faze procesa izrade uključujući i pakovanje leka u spoljne pakovanje kada ono postoji;
- 21) **Procesna kontrola** je kontrola koja se sprovodi u toku procesa izrade kako bi se pratio i po potrebi prilagodio proces izrade, kako bi se postiglo da lek odgovara zahtevima iz specifikacije. Kontrola radne sredine i opreme takođe se može smatrati delom procesne kontrole;
- 22) **Pakovanje** je postupak koji uključuje sve operacije, uključujući punjenje i obeležavanje, kojima se podvrgava proizvod da bi postao gotov proizvod;
- 23) **Procedura** je detaljan opis svih aktivnosti koje treba izvršiti, mere opreza koje treba da se preduzmu i druge mere koje se direktno ili indirektno primenjuju pri izradi galenskog leka;
- 24) **Uputstvo** je pisana instrukcija koja opisuje način na koji mora da se uradi neka operacija.
- Uputstvo se razlikuje od procedure po tome što se odnosi samo na jednu operaciju, uslugu, mašinu, deo opreme;
- 25) **Dokumentacija o seriji galenskog leka** je dokumentacija koja sadrži sve informacije, podatke, odnosno evidencije koje se odnose na korišćene polazne materijale, izradu, obeležavanje, kontrolu kvaliteta, odluku o odobravanju ili odbijanju, čuvanje, izdavanje, reklamacije, kao i povlačenje serije galenskog leka iz prometa;
- 26) **Specifikacija** predstavlja parametre sa granicama prihvatljivosti (specifikacijske granice) za svaki pojedinačni parametar, sa navedenom metodom ispitivanja, odnosno pozivom na metode;
- 27) **Kalibracija** je niz operacija kojima se, pod određenim uslovima utvrđuje odnos između vrednosti dobijenih na osnovu merenja mernim instrumentom ili mernim sistemom ili vrednosti predstavljenih merenjem materijala i odgovarajućih poznatih vrednosti referentnog standarda;
- 28) **Kvalifikacija** je dokumentovan postupak dokazivanja da oprema, odnosno pomoćni sistemi pravilno funkcionišu i da će dati očekivane rezultate;
- 29) **Validacija** je dokumentovan postupak kojim se potvrđuje da metode, sistemi, oprema, procesi, određeni postupak izrade ili sveukupne aktivnosti u izradi nekog leka dovode konzistentno do očekivanih rezultata;
- 30) **Validacija čišćenja** je dokumentovan postupak kojim se potvrđuje da se primenom odobrenog postupka čišćenja obezbeđuje oprema pogodna za ponovnu upotrebu;
- 31) **Unakrsna kontaminacija** je kontaminacija materijala ili proizvoda sa drugim materijalom ili proizvodom;
- 32) **Odobranje** je jasna odluka o prijemu ili odbijanju polaznih materijala, materijala za pakovanje ili galenskog leka;
- 33) **Povlačenje** je postupak koji se sprovodi radi povlačenja iz prometa jedne ili više serija galenskog leka;
- 34) **Karantin** je status polaznih supstanci, materijala za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda, odnosno gotovih galenskih lekova, koji su fizički ili na neki drugi odgovarajući način odvojeni, tokom perioda kada se odlučuje o njihovom odobravanju za dalju upotrebu, odnosno za promet;
- 35) **Odstupanje od standarda kvaliteta galenskog leka** je svaka razlika u izgledu, fizičko-hemijskim, mikrobiološkim i farmaceutsko-tehnološkim osobinama između galenskog leka i propisanog standarda kvaliteta galenskog leka, odnosno specifikacije. Odstupanje od standarda kvaliteta je i neusklađenost spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka i uputstva za lek u odnosu na podatke iz specifikacije;

36) **Odstupanje od standarda kvaliteta klase I** obuhvata odstupanje od standarda kvaliteta galenskog leka koje može da prouzrokuje opasnost po život ili predstavlja ozbiljnu opasnost po zdravlje ljudi;

37) **Odstupanje od standarda kvaliteta klase II** obuhvata odstupanje od standarda kvaliteta galenskog leka koje može da prouzrokuje stanje bolesti ili neodgovarajuće lečenje, a nije obuhvaćeno odstupanjem od standarda kvaliteta klase I;

38) **Odstupanje od standarda kvaliteta klase III** obuhvata odstupanje od standarda kvaliteta galenskog leka koje ne može da izazove ozbiljne posledice po zdravlje ljudi, ali galenski lek može da se povuče iz prometa iz drugih razloga;

39) **Lažni galenski lek**, je lek koji se izrađuje, odnosno stavlja u promet, odnosno nalazi u prometu s namerom da se obmanu lica koja ih upotrebljavaju ili na bilo koji način rukuju lekom, koji imaju lažne podatke o identifikaciji (galenskoj laboratoriji, sertifikatu analize, kao i druge podatke i dokumentaciju koja se odnosi na lek), odnosno koji može da sadrži ispravne ili pogrešne sastojke u odnosu na deklarisan sastav, odnosno da ne sadrži aktivne supstance, odnosno da ne sadrži dovoljnu količinu aktivnih supstanci, odnosno da ima lažno pakovanje, kao i drugi lek koji se smatra lažnim lekom prema standardima zemalja Evropske unije ili Svetske zdravstvene organizacije.

II USLOVI U POGLEDU PROSTORA GALENSKE LABORATORIJE

1. Prostor galenske laboratorije

Član 8

Galenska laboratorija apoteke, odnosno bolničke apoteke, u zavisnosti od vrste galenskih lekova, odnosno farmaceutskih oblika galenskih lekova koji se u njoj izrađuju može da ima:

- 1) skladišni prostor, odnosno prostorije za prijem, smeštaj i čuvanje polaznih supstanci, sa obezbeđenim uslovima karantina dok traje postupak kontrole kvaliteta;
- 2) skladišni prostor, odnosno prostorije za prijem, smeštaj i čuvanje materijala za pakovanje proizvoda (ambalaže), sa obezbeđenim uslovima karantina, dok traje postupak kontrole kvaliteta;
- 3) skladišni prostor, odnosno prostorije za smeštaj i čuvanje galenskih lekova pod propisanim uslovima čuvanja, sa obezbeđenim uslovima karantina, dok traje postupak kontrole kvaliteta;
- 4) prostor, odnosno prostorije za izradu i pakovanje galenskih lekova;
- 5) prostor, odnosno prostoriju za privremeni smeštaj i čuvanje poluproizvoda;
- 6) posebne prostorije, odnosno bezbedan i obezbeđen prostor, ako je primenljivo, za skladištenje i čuvanje:
 - a) polaznih supstanci, odnosno poluproizvoda koji pripadaju grupi penicilinskih antibiotika,
 - b) polaznih supstanci, odnosno poluproizvoda koji pripadaju grupi cefalosporinskih antibiotika,
 - v) polaznih supstanci, odnosno poluproizvoda koji pripadaju grupi citostatika,
 - g) zapaljivih i eksplozivnih materija,
 - d) polaznih supstanci koje pripadaju grupi psihoaktivnih kontrolisanih supstanci i prekusora, kao i galenskih lekova koji sadrže psihoaktivne kontrolisane supstance,
 - đ) polaznih supstanci koje pripadaju grupi otrova,
 - z) polaznih materijala i proizvoda koji nisu odobreni u postupku kontrole kvaliteta, odnosno povučeni i vraćeni iz prometa;
- 7) prostor, odnosno prostorije za kontrolu kvaliteta polaznih supstanci, materijala za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda i gotovih galenskih lekova;
- 8) prostor, odnosno prostoriju za pranje opreme, laboratorijskog posuđa i ambalaže;
- 9) prostor, odnosno prostoriju za ekspediciju galenskih lekova;
- 10) sanitarne prostorije;
- 11) garderobu;
- 12) kancelariju.

Prostor, odnosno prostorije iz stava 1. ovog člana moraju da imaju odgovarajuću površinu u zavisnosti od planiranog obima izrade, kao i vrste galenskih lekova, odnosno farmaceutskih oblika koji se izrađuju, a najmanje površinu od 70 m².

Prostor, odnosno prostorije za izradu galenskih lekova treba da budu namenske i prilagođene vrstama galenskih lekova, odnosno farmaceutskim oblicima koji se izrađuju.

2. Prostor za izradu sterilnih galenskih lekova

Član 9

Izrada sterilnih galenskih lekova obavlja se u prostoru, odnosno prostorijama odvojenom od onih u kojima se vrši izrada nesterilnih galenskih lekova.

Za izradu sterilnih galenskih lekova pored prostora, odnosno prostorija iz člana 8. ovog pravilnika, galenska laboratorija apoteke, odnosno bolničke apoteke treba da obezbedi i poseban prostor, odnosno prostorije koje ispunjavaju sledeće uslove:

1) da su snabdevene filtriranim vazduhom laminarnog strujanja pod pritiskom višim od pritiska u susednim prostorijama, a za slučaj pada nadpritiska - kontrolnim i signalnim uređajima;

2) da je obezbeđen potreban nivo hermetičkog zatvaranja prozora, vrata i ostalih otvora i da je pristup u te prostorije moguć samo kroz:

- (1) prostoriju za presvlačenje i odlaganje odeće i obuće sa obezbeđenim uređajem za pranje ruku i dezinfekciju,
- (2) prostoriju za oblačenje sterilnog radnog odela, kapa, maski, rukavica i navlaka za obuću,
- (3) ulaz za unošenje polaznog materijala i pribora.

3. Prostor kontrolne laboratorije

Član 10

U slučaju kada galenska laboratorija apoteke, odnosno bolničke apoteke, samostalno obavlja i kontrolu kvaliteta polaznih materijala, odnosno galenskih lekova, galenska laboratorija ima i odgovarajuću kontrolnu laboratoriju.

Kontrolna laboratorija, u zavisnosti od vrste galenskog leka koji se kontroliše, odnosno vrste kontrole, može da ima:

- 1) prostoriju za hemijsku, odnosno fizičko-hemijsku kontrolu;
- 2) prostoriju za mikrobiološku kontrolu;
- 3) prostor, odnosno prostoriju za farmaceutsko-tehnološku kontrolu;
- 4) prostoriju za kontrolu sterilnosti i pirogena;
- 5) prostor, odnosno prostoriju za suhu i vlažnu sterilizaciju, depirogenizaciju i aseptičan rad;
- 6) prostor, odnosno prostoriju za pranje laboratorijskog posuđa i pribora;
- 7) prostor, odnosno prostoriju za smeštaj kontrolnih uzoraka, kao i uzoraka kojima se ispituje stabilnost i utvrđuje rok trajanja, u skladu sa propisanim uslovima čuvanja;
- 8) prostor, odnosno prostoriju za smeštaj standarda, hemikalija i drugog materijala, kao i izdvojen prostor za čuvanje lako zapaljivih i eksplozivnih materijala;
- 9) sanitarne prostorije;
- 10) garderobu;
- 11) kancelariju.

4. Uslovi u pogledu prostora u kome se izrađuju galenski lekovi

Član 11

Prostor, odnosno prostorije za izradu galenskih lekova treba da ispunjava sledeće uslove:

1) da je izrađen od čvrstog materijala i građevinsko-tehnički pogodan za određenu namenu, odnosno zidovi, podovi i plafoni su glatkih površina, izrađeni od materijala koji nije podložan pucanju i osipanju, kao i da može brzo i lako da se čisti, a po potrebi i dezinfikuje;

2) da su osvetljenje, temperatura, vlažnost i ventilacija odgovarajući, odnosno bez štetnog direktnog ili indirektnog uticaja na nesmetano odvijanje procesa izrade galenskih lekova i ispravan rad uređaja, kao i da su odgovarajući za propisan i bezbedan prijem, smeštaj i čuvanje polaznih supstanci, poluproizvoda, gotovih galenskih lekova i materijala za pakovanje;

3) da prostorno i rasporedom opreme i uređaja zadovoljava potrebe nesmetanog obavljanja procesa rada u svim fazama, bez rizika i mogućnosti zamene ili mešanja različitih galenskih lekova, polaznih materijala, međuproizvoda i poluproizvoda;

4) da je priključen na komunalnu infrastrukturu (vodovod, kanalizacija, električna mreža i dr.).

III USLOVI U POGLEDU OPREME GALENSKE LABORATORIJE

Član 12

Galenska laboratorija apoteke, odnosno bolničke apoteke, raspolaže odgovarajućom opremom za izradu galenskih lekova u skladu sa tehnološkim postupkom izrade, a u zavisnosti od vrste galenskih lekova, odnosno farmaceutskih oblika koji se izrađuju.

Galenska laboratorija raspolaže i odgovarajućom opremom za procesnu kontrolu.

Oprema galenske laboratorije ispunjava sledeće uslove:

- 1) pogodna je za upotrebu, prema tehničkim karakteristikama i kapacitetu;
- 2) može redovno da se održava, kalibriše, čisti, i po potrebi, dezinfikuje ili steriliše po propisanim postupcima;
- 3) instalirana je na način koji sprečava svaki rizik od greške ili kontaminacije.

Oprema treba da je projektovana i smeštena i da se održava na način koji odgovara njenoj nameni.

U slučaju kada se u galenskoj laboratoriji apoteke, odnosno bolničke apoteke obavlja i kontrola kvaliteta polaznih materijala, odnosno galenskih lekova, kontrolna laboratorija galenske laboratorije raspolaže i odgovarajućom opremom za kontrolu kvaliteta, u zavisnosti od vrste kontrole.

IV USLOVI U POGLEDU KADRA GALENSKE LABORATORIJE

Član 13

Galenska laboratorija apoteke, odnosno bolničke apoteke treba da ima dovoljan broj zaposlenih stručnih lica sa kojima je zaključen ugovor o radu s punim radnim vremenom na neodređeno vreme, kao i sa potrebnim kvalifikacijama, i to:

- 1) najmanje jednog diplomiranog farmaceuta, specijalistu iz oblasti farmaceutске tehnologije (u daljem tekstu: odgovorni farmaceut), sa radnim iskustvom od najmanje tri godine u struci;
- 2) najmanje dva farmaceutska tehničara sa srednjom stručnom spremom, odnosno strukovna ili viša farmaceutska tehničara, sa radnim iskustvom od najmanje tri godine u struci;
- 3) ako zdravstvena ustanova, odnosno galenska laboratorija apoteke, odnosno bolničke apoteke obavlja samostalno i kontrolu kvaliteta galenskih lekova, ima i najmanje jednog diplomiranog farmaceuta, specijalistu iz oblasti ispitivanja i kontrole kvaliteta lekova, odgovornog za kontrolu kvaliteta, sa radnim iskustvom od najmanje tri godine u struci;
- 4) ako zdravstvena ustanova, odnosno galenska laboratorija apoteke, odnosno bolničke apoteke obavlja samostalno i kontrolu kvaliteta galenskih lekova, ima najmanje jednog farmaceutskog tehničara sa srednjom stručnom spremom, odnosno strukovnog ili višeg farmaceutskog tehničara, sa radnim iskustvom od najmanje tri godine u struci.

Galenska laboratorija apoteke, odnosno bolničke apoteke dostavlja nadležnom ministarstvu ime lica iz stava 1. tač. 1) - 4) ovog člana.

V DRUGI USLOVI ZA IZRADU GALENSKIH LEKOVA U GALENSKOJ LABORATORIJI

1. Kontrola kvaliteta galenskog leka

Član 14

Galenska laboratorija je dužna da obezbedi da se pre puštanja u promet izvrši kontrola kvaliteta svake serije galenskog leka, kao i da poseduje potvrdu o izvršenoj kontroli kvaliteta za svaku seriju galenskog leka.

2. Sertifikat analize galenskog leka

Član 15

Potvrda o izvršenoj kontroli kvaliteta galenskog leka, odnosno sertifikat analize, sadrži najmanje sledeće podatke:

- 1) ime galenskog leka;
- 2) farmaceutski oblik, jačinu i veličinu pakovanja galenskog leka;
- 2) broj serije galenskog leka;
- 3) veličinu serije galenskog leka;
- 4) datum izrade;
- 5) rok upotrebe (mesec, godina) galenskog leka;
- 6) naziv i adresu galenske laboratorije koja je izradila galenski lek;
- 7) podatke o izvršenoj kontroli kvaliteta galenskog leka, i to:

- ispitivane parametre,
- specifikacijske granice,
- rezultate ispitivanja,

- zaključak da galenski lek odgovara propisanom standardu kvaliteta;

8) datum izvršene kontrole kvaliteta galenskog leka;

9) ime i potpis odgovornog lica za kontrolu kvaliteta.

Za svaku seriju galenskog leka odgovorni farmaceut potvrđuje da su ispunjeni uslovi za puštanje u promet serije galenskog leka, sa datumom i potpisom.

3. Ugovorna kontrola kvaliteta galenskih lekova

Član 16

Galenska laboratorija koja nema sopstvenu kontrolnu laboratoriju koristi usluge druge laboratorije koja za obavljanje delatnosti kontrole kvaliteta lekova ima dozvolu, odnosno ovlašćenje nadležnog ministarstva, a sa kojom galenska laboratorija zaključuje pismeni ugovor o ugovornoj kontroli kvaliteta.

4. Ugovor o ugovornoj kontroli kvaliteta galenskih lekova

Član 17

Ugovor iz člana 16. ovog pravilnika sačinjava se u pismenoj formi kojim su jasno utvrđene obaveze svake ugovorne strane (davalac i primalac ugovorne kontrole kvaliteta) u pogledu kontrole kvaliteta.

a) Davalac ugovorne kontrole kvaliteta galenskih lekova

Član 18

Davalac ugovorne kontrole kvaliteta odgovoran je za procenu kompetentnosti primaoca ugovorne kontrole kvaliteta za uspešno obavljanje posla ugovorne kontrole kvaliteta.

Davalac ugovorne kontrole kvaliteta obezbeđuje primaocu sve informacije potrebne za ispravno obavljanje ugovorenih postupaka u skladu sa svim uslovima propisanim zakonom i ovim pravilnikom.

b) Primalac ugovorne kontrole kvaliteta galenskih lekova

Član 19

Primalac ugovorne kontrole kvaliteta treba da ima odgovarajuće prostorije i opremu, znanje i iskustvo, kao i kadar potreban za uspešno obavljanje posla koji je naručio davalac.

VI DOBRA PRAKSA U IZRADI GALENSKIH LEKOVA

1. Zaposleni

Član 20

Zaposleni u galenskoj laboratoriji apoteke, odnosno bolničke apoteke treba da imaju utvrđene odgovornosti sa kojima su upoznati.

Odgovorni farmaceut obezbeđuje da su pre puštanja u promet serije galenskog leka, ispunjeni najmanje sledeći zahtevi:

1) da je svaka serija galenskog leka izrađena i da je izvršena kontrola kvaliteta u skladu sa važećom farmakopejom, odnosno Magistranim formulama, odnosno specifikacijom;

2) da je izrada, odnosno kontrola kvaliteta galenskog leka sprovedena u skladu sa Dobrom praksom u izradi galenskih lekova;

3) da su proces izrade i metode ispitivanja galenskog leka validirani;

4) da su bilo koje neusaglašenosti ili planirane izmene u izradi ili kontroli kvaliteta odobrene od strane odgovornih lica u skladu sa utvrđenim odgovornostima, a bilo koje izmene koje zahtevaju izmenu dozvole za izradu galenskih lekova, prijavljene i odobrene od strane nadležnog ministarstva;

5) da su sve neophodne provere i ispitivanja urađeni, uključujući i bilo kakvo dodatno uzorkovanje, da su urađeni testovi ili provere zbog neusaglašenosti ili planiranih izmena;

6) da je sva neophodna dokumentacija o izradi galenskog leka i dokumentacija o kontroli kvaliteta potpuna i odobrena od strane za to odgovornog lica;

7) da su uzete u obzir i druge činjenice koje su poznate, a koje su od značaja za kvalitet serije galenskog leka.

a) Obuka zaposlenih

Član 21

Svim zaposlenim licima u galenskoj laboratoriji obezbeđuje se obuka za sprovođenje dobre prakse u izradi galenskih lekova u zavisnosti od poslova koji se obavljaju, kao i Smernica Dobre prakse u distribuciji i praćenje svih naučno-tehničkih dostignuća u oblasti izrade galenskih lekova.

Svim zaposlenim licima obezbeđuje se sprovođenje početne i trajne, teoretske i praktične obuke, uz obaveznu procenu uspešnosti sprovedenih obuka za svakog zaposlenog.

b) Higijena zaposlenih

Član 22

Svi zaposleni u galenskoj laboratoriji nose čistu, zaštitnu odeću koja odgovara zaduženjima koje zaposleni obavlja.

U prostorijama galenske laboratorije u kojima se vrši izrada galenskih lekova zabranjeno je držanje hrane, pića i lekova za ličnu upotrebu.

2. Prostor i oprema galenske laboratorije

Član 23

Prostor i oprema za izradu i kontrolu kvaliteta galenskih lekova projektovani su, odnosno funkcionalno povezani i izgrađeni tako da nema ukrštanja tokova materijala, ljudi i proizvoda, odnosno da se mogućnost greške u postupku izrade galenskih lekova svede na minimum, odnosno da se spreči kontaminacija, unakrsna kontaminacija i drugi negativni efekti koji mogu da utiču na kvalitet galenskog leka.

Prostor za skladištenje polaznih materijala i galenskih lekova dovoljnog je kapaciteta, sa obezbeđenim uslovima skladištenja. Kada su propisani posebni uslovi čuvanja (temperatura, vlažnost), oni su obezbeđeni, kontrolišu se i evidentiraju.

Kada je karantin obezbeđen čuvanjem u odvojenom prostoru, on je jasno obeležen. Bilo koji drugi sistem koji zamenjuje fizički karantin, treba da obezbeđuje istu sigurnost.

Ako se proces izrade galenskog leka obavlja u više prostorija, rad je organizovan na takav način da se izrada galenskih lekova odvija bez ikakvih opasnosti po kvalitet leka.

Odbijeni polazni materijali, vraćeni ili galenski lekovi povučeni iz prometa čuvaju se u odvojenom prostoru, obeleženi da nisu za upotrebu.

Odmeravanje polaznih supstanci vrši se u posebnim prostorijama, prilagođenim toj nameni.

U slučajevima kada se stvara prašina (tokom uzorkovanja, odmeravanja, mešanja, punjenja), preduzimaju se mere za sprečavanje unakrsne kontaminacije.

Raspored u prostorijama u kojima se vrši pakovanje je takav da ne može da dođe do greške, odnosno zabune.

Oprema za izradu galenskih lekova treba da se koristi u okviru radnog opsega utvrđenog u postupku kvalifikacije.

a) Sprečavanje unakrsne kontaminacije

Član 24

Radi sprečavanja čestične i mikrobiološke kontaminacije, a naročito unakrsne kontaminacije, kao i mogućih zabuna i grešaka u toku izrade galenskih lekova, potrebno je preduzeti sve mere organizacionog i stručnog karaktera.

Radi sprečavanja unakrsne kontaminacije u toku izrade galenskih lekova potrebno je da se obezbedi izrada različitih farmaceutskih oblika u odvojenim prostorijama. Ukoliko to nije moguće, izrada različitih farmaceutskih oblika ne obavlja se istovremeno.

Da bi se rizik od unakrsne kontaminacije lekova sveo na najmanju moguću meru, za izradu određenih vrsta lekova kod kojih se upotrebljavaju posebne vrste polaznih materijala, kao što su visoko senzibilizirajući materijali (npr. penicilin) potrebno je obezbediti prostorije određene samo za tu namenu odvojene od drugih prostorija.

Izradu određenih vrsta galenskih lekova, kao što su lekovi sa antibioticima, hormoni, citotoksični preparati, određeni visokoaktivni lekovi, kao i proizvodi koji nisu lekovi, ne treba obavljati u istim prostorijama u kojima se izrađuju druge vrste galenskih lekova. Za ove lekove, odnosno proizvode, u izuzetnim slučajevima može se prihvatiti princip izrade u kampanji (vremensko razdvajanje izrade različitih proizvoda) u istim prostorijama, pod uslovom da se preduzmu specifične mere opreza i izvrše potrebne validacije.

U postupku izrade galenskih lekova, odnosno proizvoda iz stava 4. ovog člana primenjuju se odgovarajuće i validirane metode čišćenja prostora i opreme kako bi se sprečila unakrsna kontaminacija.

b) Higijena prostora za izradu galenskih lekova

Član 25

Prostorije za izradu galenskih lekova redovno se peru, čiste, po potrebi dezinfikuju i kontrolišu, u zavisnosti od namene prostorije, i u njima postoje oznake zabrane pušenja, uzimanja hrane i pića, kao i druge zabrane koje mogu uticati na higijenske uslove.

v) Održavanje prostora za izradu galenskih lekova

Član 26

Prostorije u kojima se obavlja izrada galenskih lekova održavaju se tako da se polazni materijali potrebni za izradu galenskih lekova nalaze na označenom mestu, a ostali materijal (otpaci i ostaci polaznih supstanci, međuproizvoda, gotovih proizvoda i materijala za pakovanje, sredstva za čišćenje prostorija i opreme, odevni predmeti koji su van upotrebe, hrana i dr.), u drugim za tu svrhu određenim prostorijama.

Pre početka i u toku izrade galenskih lekova u prostorijama iz stava 1. ovog člana obavlja se rutinska kontrola čistoće površina, uređaja i opreme, u skladu sa standardnim operativnim procedurama.

g) Prostor kontrolne laboratorije

Član 27

Prostorije kontrolne laboratorije projektovane su tako da odgovaraju operacijama koje se u njoj obavljaju i imaju dovoljno prostora kako bi se izbegle zamene i unakrsna kontaminacija.

Kontrolna laboratorija ima odgovarajući prostor za čuvanje uzoraka i dokumentacije.

Za zaštitu osetljivih instrumenata od vibracija, elektointerferencija, vlažnosti itd. potrebno je da se obezbede odvojene prostorije.

d) Obeležavanje opreme za izradu galenskih lekova

Član 28

U toku procesa izrade galenskih lekova oprema treba da bude obeležena vidnim oznakama o nazivu galenskog leka koji se izrađuje, broju serije i drugim podacima o galenskom leku.

đ) Kvalifikacija opreme za izradu galenskih lekova

Član 29

Galenska laboratorija apoteke odnosno bolničke apoteke vrši odgovarajuću kvalifikaciju kritične opreme, uređaja i pomoćnih sistema, kalibraciju, odnosno baždarenje opreme koja se koristi za izradu i kontrolu galenskih lekova.

Potvrde o kvalifikacijama iz stava 1. ovog člana koje su urađene čuvaju se tokom čitavog životnog veka uređaja, opreme i sistema.

3. Dokumentacija o izradi i kontroli galenskog leka

Član 30

Galenska laboratorija vodi evidenciju i čuva dokumentaciju koja se odnosi na kvalitet galenskog leka, odgovarajuće specifikacije, proizvodne formulacije, metode, uputstva za izradu i pakovanje, procedure i evidencije o svakom izvršenom postupku izrade i ispitivanja.

Dokumentacija iz stava 1. ovog člana koja se odnosi na svaku seriju galenskog leka je jasna, verodostojna, odobrena i ažurirana.

Galenska laboratorija obezbeđuje praćenje postupaka izrade svake serije galenskog leka, sledivost svake serije galenskog leka (podaci o broju serije i sertifikat o izvršenoj kontroli kvaliteta leka).

Dokumentaciju o izradi i kontroli galenskog leka galenska laboratorija vodi na takav način da je omogućena sledivost.

4. Procedure i uputstva

Član 31

Galenska laboratorija treba da ima pisane procedure za različite procese izrade i kontrole, a posebno za: čišćenje prostora i opreme, presvlačenje zaposlenih, kontrolu radnih uslova, prijem polaznih supstanci i materijala za pakovanje, uzimanje uzoraka, obeležavanje galenskih lekova, odobravanje za upotrebu polaznih materijala, odobravanje serije gotovog galenskog leka.

Galenska laboratorija treba da ima pisana uputstva za postupke izrade, pakovanja i kontrolu svakog galenskog leka, upotrebu i održavanje aparata, opreme i pomoćnih sistema potrebnih za izradu i kontrolu galenskih lekova.

Galenska laboratorija treba da dokumentuje detaljno ispitivanje svih odstupanja od propisanih procedura u postupku izrade, uz komentar i potpis odgovornog farmaceuta.

5. Evidentiranje podataka o izvršenoj kontroli kvaliteta

Član 32

Galenska laboratorija apoteke, odnosno bolničke apoteke evidentira podatke o izvršenoj kontroli kvaliteta galenskog leka i to najmanje sledeće podatke:

- 1) naziv polaznog materijala, odnosno galenskog leka, i gde je to primenljivo, oblik doziranja;
- 2) broj serije;
- 3) pozivanje na odgovarajuće specifikacije i metode ispitivanja;
- 4) rezultate ispitivanja, uključujući i primedbe i proračune, kao i poziv na odgovarajuće sertifikate analiza;
- 5) datum ispitivanja;
- 6) inicijale lica koja su izvršila ispitivanja;
- 7) inicijale lica koja su overila ispitivanja i proračune, kad to odgovara;
- 8) izjavu odgovornog farmaceuta da su ispunjeni uslovi za puštanje u promet sa datumom i potpisom određenog odgovornog lica.

6. Čuvanje i dostupnost dokumentacije

Član 33

Dokumentacija o svakoj izrađenoj seriji galenskog leka čuva se najmanje godinu dana posle isteka roka upotrebe galenskog leka.

Kada se koristi kompjuterizovani sistem galenska laboratorija obezbeđuje zaštitu podataka od neovlašćenog ulaska u bazu podataka, kao i neizbrisivi zapis svakog unosa ili pregleda baze sa podatkom o licu koji taj posao obavlja.

Podaci arhivirani u kompjuterizovanom sistemu zaštićeni su od oštećenja i gubitka izradom kopija ili prenosom u drugi siguran sistem čuvanja podataka.

Podaci koje čuva galenska laboratorija dostupni su i čitljivi, odnosno dostavljaju se na zahtev nadležnog ministarstva.

7. Prijem i čuvanje polaznih materijala i izrađenih galenskih lekova

Član 34

Kod prijema svake isporuke polaznih materijala vrši se kontrola celovitosti pakovanja i provera istovetnosti podataka sa dostavnice i etikete proizvođača za svako pakovanje polaznog materijala.

Polazne supstance čuvaju se u originalnom pakovanju, pod uslovom da je ono odgovarajuće. Ukoliko se vrši preračivanje iz originalnog pakovanja, različite serije polazne supstance se ne mešaju.

Prijem polaznih supstanci se evidentira.

Primljeni polazni materijali i izrađeni, gotovi galenski lekovi skladište se pod propisanim uslovima i na takav način da se omogući razdvajanje serija i rotacija zaliha.

Za primljene polazne materijale, kao i izrađene galenske lekove potrebno je obezbediti status karantina odmah nakon prijema i izrade, do njihovog odobravanja za upotrebu, skladištenja ili izdavanja.

Međuproizvodi, poluproizvodi, odnosno neupakovani galenski lekovi, kao i polazne supstance koje se koriste za izradu galenskih lekova čuvaju se obeleženi na odgovarajući način i u odgovarajućim uslovima u pogledu temperature, vlažnosti i svetlosti, propisanim od strane proizvođača, odnosno u skladu sa specifikacijom. Kontrola uslova čuvanja se evidentira.

8. Provera pre početka izrade galenskog leka

Član 35

Za svaki galenski lek, pre početka izrade, potrebno je da se izvrši provera da li su tehnološki postupak i kvalitet polaznih supstanci, materijala za pakovanje i gotovog galenskog leka definisani i potvrđeni, na osnovu propisane dokumentacije koja sadrži najmanje skraćeni postupak izrade, normativ za izradu i specifikaciju opreme koja se koristi u izradi.

Jedan primerak dokumentacije iz stava 1. ovog člana čuva odgovorni farmaceut za izradu galenskih lekova i taj primerak dostupan je nadležnom ministarstvu koje vrši nadzor.

9. Validacija

Član 36

Postupak izrade galenskog leka i metode analize validirani su. Izmene ovih postupaka i metoda prati nova validacija.

Postupak izrade galenskog leka izvodi se po unapred određenim pismenim uputstvima i postupcima.

Svaki novi postupak izrade galenskog leka ili njegova važnija promena, uključujući i značajnije promene opreme i polaznih materijala, su validirani.

Kritične faze postupka izrade (izrada sterilnih galenskih lekova) revalidiraju se u određenom vremenskom periodu.

10. Kontrola kvaliteta

Član 37

Za svaku dostavljenu seriju polazne supstance, dostupan je sertifikat analize dostavljen od dobavljača odnosno proizvođača, koji je datiran i potpisan i koji sadrži naziv i adresu originalnog proizvođača polazne supstance.

U nedostatku takvog dokumenta (sertifikata analize) galenska laboratorija, na osnovu odgovarajuće kontrole kvaliteta polazne supstance u skladu sa monografijom iz farmakopeje, ako postoji, ili u skladu sa propisima za opšta ispitivanja, odnosno specifikacijom, obezbeđuje kontrolu kvaliteta i sertifikat analize.

Laboratorija u kojoj se kontroliše kvalitet polaznih supstanci i materijala za pakovanje vrši kontrolu kvaliteta u skladu sa propisima važeće farmakopeje, kao i posebnih propisa, prema odobrenim metodama.

Svaka serija galenskog leka ima sertifikat analize koji izdaje laboratorija koja obavlja kontrolu kvaliteta, a koja je u sastavu galenske laboratorije, odnosno koji izdaje ugovorna kontrolna laboratorija koja ima dozvolu nadležnog ministarstva.

a) Vrste kontrole kvaliteta

Član 38

Kontrolna laboratorija može da vrši različite vrste kontrola i to: fizičko-hemijsku kontrolu polaznih supstanci, fizičko-hemijsku kontrolu galenskih lekova, mikrobiološku kontrolu galenskih lekova u skladu sa zahtevima farmakopeje, kontrolu kvaliteta polaznih supstanci u skladu sa zahtevima farmakopeje, farmaceutsko tehnološku kontrolu različitih farmaceutskih oblika u skladu sa zahtevima farmakopeje, kontrolu kvaliteta materijala za pakovanje, kontrolu uslova radne sredine, kao i sve druge kontrole koje su neophodne.

Galenska laboratorija u postupku kontrole kvaliteta obezbeđuje:

- 1) da se uzorci polaznih supstanci, materijala za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda i galenskih lekova uzimaju odobrenim metodama;
- 2) da se kontrola kvaliteta galenskih lekova obavlja validiranim metodama;
- 3) da se vodi evidencija ručno, odnosno pomoću instrumenata, kao dokaz da su stvarno izvršeni svi potrebni postupci uzorkovanja, kontrole i ispitivanja, s tim da se svako odstupanje beleži i ispituje;
- 4) da galenski lekovi sadrže aktivne supstance koje odgovaraju kvalitativnom i kvantitativnom sastavu opisanom u specifikaciji, odnosno da polazne supstance odgovaraju zahtevima monografije farmakopeje kada one postoje;
- 5) da se vodi evidencija o rezultatima kontrole kvaliteta i o tome da li je kontrola kvaliteta polaznih supstanci, materijala za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda i gotovih galenskih lekova, pravilno procenjena prema specifikaciji, s tim da procena kvaliteta izrađenog galenskog leka obuhvata pregled i analizu dokumentacije o izradi i procenu odstupanja od odobrenih postupaka;
- 6) da ni jedna serija galenskog leka nije puštena u promet bez odobrenja odgovornog farmaceuta.

g) Oprema kontrolne laboratorije

Član 39

Kontrolna laboratorija raspolaže opremom pogodnom za izvođenje fizičko-hemijske, farmaceutsko-tehnološke i mikrobiološke kontrole kvaliteta.

Oprema iz stava 1. ovog člana servisirana je, odnosno atestirana, kvalifikovana, kalibrisana i baždarena o čemu se vodi evidencija

d) Rezultati kontrole kvaliteta

Član 40

Dobijeni rezultati izvršene kontrole kvaliteta galenskog leka evidentiraju se.

Potpisane i datirane evidencije predstavljaju sastavni deo dokumentacije o izradi serije galenskog leka.

d) Uzorci galenskog leka

Član 41

Uzorci svake serije galenskog leka čuvaju se najmanje godinu dana posle isteka roka upotrebe leka.

Galenska laboratorija čuva uzorke aktivnih supstanci koje su korišćene za izradu galenskog leka, najmanje godinu dana posle isteka roka upotrebe leka.

Uzorci iz stava 1. ovog člana moraju biti dostupni nadležnom ministarstvu radi kontrole.

11. Izrada sterilnih galenskih lekova

Član 42

U izradi sterilnih galenskih lekova potrebno je, osim opštih zahteva za izradu galenskih lekova, da se ispune i posebni zahtevi s ciljem smanjenja rizika od kontaminacije mikroorganizmima, česticama i pirogenima.

Izrada sterilnih galenskih lekova obavlja se u čistim prostorima, odnosno prostorima određene klase čistoće u zavisnosti od postupka izrade.

12. Polazne supstance za izradu sterilnih galenskih lekova

Član 43

Polazne supstance koje se koriste u izradi sterilnih galenskih lekova, osim opštih zahteva za polazne supstance u izradi galenskih lekova, odgovaraju i zahtevima važeće farmakopeje u pogledu mikrobiološke čistoće i sadržaja endotoksina.

Za aktivne supstance za koje postoji monografija u farmakopeji, potreban je dokaz da su one usklađene sa monografijom, odnosno sertifikat o usklađenosti sa monografijom farmakopeje, koji se dobija od proizvođača, odnosno dobavljača.

Voda za izradu sterilnih galenskih lekova redovno se kontroliše na hemijsku i mikrobiološku čistoću, a kada je to potrebno i na endotoksine.

13. Postupci izrade sterilnih galenskih lekova

Član 44

U izradi sterilnih galenskih lekova može da se primeni postupak:

- 1) završne sterilizacije,
- 2) sterilne, membranske filtracije,
- 3) aseptični postupak izrade.

1) Završna sterilizacija

Član 45

Sterilizacija vlažnom toplotom je metoda izbora završne sterilizacije, osim u slučaju kada su fizičko-hemijske osobine aktivne supstance takve da nije moguće primeniti ovu metodu sterilizacije.

Uslovi sterilizacije vlažnom toplotom su predmet odgovarajuće validacije.

Parametri svakog ciklusa sterilizacije kontrolišu se i upisuju u odgovarajuću evidenciju.

U toku izrade galenskih lekova postupkom završne sterilizacije preduzimaju se sve mere za sprečavanje prisustva endotoksina u opremi koja se koristi, kao i unutrašnjem pakovanju koje je u neposrednom kontaktu sa sterilnim galenskim lekom.

Izrađen sterilan galenski lek puni se, odnosno pakuje u unutrašnje pakovanje čiji kvalitet odgovara zahtevima farmakopeje za sterilne proizvode.

2) Sterilna filtracija

Član 46

Postupak sterilne filtracije i čistoća radne sredine u kojoj se obavlja izrada, određuje se uzimajući u obzir rizik od mikrobiološke kontaminacije.

Sterilna filtracija obavlja se što je moguće bliže mestu punjenja u kontaktno pakovanje. Operacije posle sterilne filtracije, a koje mogu da ugroze sterilnost galenskog leka, vrše se u aseptičnim uslovima.

Rastvori se filtriraju sterilnim filterom čija je veličina pora jednaka ili manja od 0,22 µm (mikrometara). Osobine filtera su definisane procedurom. Usklađenost kvaliteta svake serije filtera garantuje sertifikat proizvođača, odnosno dobavljača filtera.

Integritet filtera treba proveriti neposredno pre upotrebe, kada je to moguće, kao i neposredno nakon upotrebe.

3) Aseptičan postupak izrade

Član 47

Aseptičan postupak izrade primenjuje se uvek kada je završna sterilizacija neizvodljiva.

Cilj aseptičnog postupka izrade je da se održi sterilnost galenskog leka izrađenog od sterilnih polaznih supstanci i kontaktnog, unutrašnjeg pakovanja, upotrebom sterilisane opreme i materijala za izradu prema metodama opisanim u farmakopeji.

a) Aseptičan postupak izrade u zatvorenom sistemu

Član 48

Aseptičan postupak izrade u zatvorenom sistemu je postupak koji omogućava uzimanje i prenos sterilnog međuproizvoda iz jednog u drugi deo sterilne opreme, u kome sistem zatvaranja opreme i međuproizvod, odnosno materijal za prenos ostaju na mestu tokom celog trajanja procesa prenosa. Prenos sterilnog međuproizvoda vrši se tako da on nije pod neposrednim uticajem okolnog radnog prostora.

Ovakav postupak izrade obavlja se isključivo sterilnim materijalom i opremom (špricevi, igle, sistem za prenos, sistem za filtraciju, kontejneri) i sterilnim polaznim supstancama.

b) Aseptičan postupak izrade u otvorenom sistemu

Član 49

Aseptičan postupak izrade smatra se kao otvoren sistem kada jedna od faza u izradi nije izvršena u zatvorenom sistemu.

Posebnu pažnju treba obratiti na mikrobiološku čistoću opreme i eventualno prisustvo bakterijskih endotoksina.

Aseptična izrada u otvorenom sistemu povezana je sa sterilnom filtracijom.

14. Prostor i oprema za izradu sterilnih galenskih lekova

Član 50

Izrada sterilnih galenskih lekova u galenskoj laboratoriji apoteke, odnosno bolničke apoteke obavlja se u zonama koje su klasifikovane prema stepenu čistoće.

Klasifikacija prostora prema veličini čestica, kao i preporučene granične vrednosti mikrobiološke kontaminacije propisane su u Aneksu 1 Smernica Dobre proizvođačke prakse koje objavljuje ministarstvo nadležno za poslove zdravlja u "Službenom glasniku Republike Srbije".

Kada je u postupku validacije procesa izrade sterilnog galenskog leka utvrđeno da je potrebno, pre početka i u toku izrade galenskih lekova u prostorijama u kojima se vrši izrada sterilnih galenskih lekova, obavlja se rutinska kontrola mikrobiološke čistoće vazduha, površina, uređaja i opreme u skladu sa procedurom, pri čemu se dobijeni rezultati upoređuju sa utvrđenim standardima.

Oprema za prečišćavanje vode validira se i kontroliše uz uspostavljanje graničnih vrednosti za preduzimanje odgovarajućih mera.

Pomoćni sistemi u izradi, a koji mogu da utiču na kvalitet sterilnog galenskog leka (npr. sterilna para, gasovi, komprimovani vazduh), kvalifikovani su i na odgovarajući način kontrolisani, a u slučaju prekoračenja uspostavljenih graničnih vrednosti preduzimaju se odgovarajuće mere.

15. Zone kontrolisanog pritiska opremljene laminarnim strujanjem vazduha

Član 51

Zona kontrolisanog pritiska sastoji se od prostorija za koje je obnavljanje, odnosno izmena vazduha povezana sa sistemom filtracije visoke efikasnosti za čestice vazduha (NERA). Prostorije su pod pritiskom većim u odnosu na okolne prostorije različite klase čistoće. Razlike u pritisku susednih prostorija koje pripadaju različitim klasama čistoće su od 10 do 15 Pa. Zone između kojih je važno održavanje razlike u pritiscima opremljene su instrumentima za merenje pritiska koji se redovno

beleži. Ovi instrumenti su povezani sa alarmnim sistemom, ili se obezbeđuje drugi siguran način upozorenja u slučaju pada pritiska.

Rutinska kontrola zona kontrolisanog pritiska podrazumeva kontrolu laminarnosti, brzine strujanja vazduha, protoka i integriteta filtera.

Ulazak u ove zone omogućen je preko propusnika za materijale i osoblje.

Čišćenje zona kontrolisanog pritiska vrši se u skladu sa validiranim postupkom.

Mikrobiološka kontrola zona kontrolisanog pritiska vrši se redovno.

16. Kriterijumi izbora klase čistoće

Član 52

Svaka operacija u postupku izrade sterilnog galenskog leka zahteva odgovarajući stepen čistoće radne sredine u cilju smanjenja rizika od kontaminacije česticama ili mikroorganizmima.

U slučaju završne sterilizacije sa neuobičajenim rizikom od mikrobiološke kontaminacije:

	Radna sredina	Neposredno okruženje
Izrada	Klasa C	Klasa C
Punjenje	Klasa A	Klasa C*

* osim u slučaju izrade u izolatoru sa povišenim pritiskom

Neuobičajeni rizik od mikrobiološke kontaminacije postoji kada je priroda proizvoda takva da on predstavlja sredinu povoljnu za rast mikroorganizama, a nije moguće izvršiti sterilnu filtraciju pre punjenja, odnosno kada postupak izrade podrazumeva period čekanja pre završne sterilizacije.

U slučaju završne sterilizacije bez neuobičajenog rizika od mikrobiološke kontaminacije:

	Radna sredina	Neposredno okruženje
Izrada	Klasa D	Klasa D
Punjenje	Klasa C	Klasa D

U slučaju aseptičnog postupka i sterilne filtracije sa visokim rizikom od mikrobiološke kontaminacije:

	Radna sredina	Neposredno okruženje
Izolator sa povišenim pritiskom	Klasa A	Klasa D
Prostorija kontrolisanog pritiska sa laminarom	Klasa A	Klasa B

Ako se najmanje dve etape u izradi sterilnog galenskog leka obavljaju u otvorenom sistemu, smatra se da je rizik od mikrobiološke kontaminacije visok.

U slučaju aseptičnog postupka i sterilne filtracije sa malim rizikom od mikrobiološke kontaminacije:

	Radna sredina	Neposredno okruženje
Izolator sa povišenim pritiskom	Klasa A	Klasa D
Prostorija kontrolisanog pritiska sa laminarom	Klasa A	Klasa D

Ako se izrada sterilnog galenskog leka vrši u zatvorenom sistemu, sa sterilnim materijalom koji se ne koristi ponovo (špricevi, igle) i sa sterilnim polaznim supstancama i punjenjem u sterilno kontaktno pakovanje, rizik od mikrobiološke kontaminacije je mali.

U slučaju aseptičnog postupka i sterilne filtracije za opasne supstance:

	Radna sredina	Neposredno okruženje
--	---------------	----------------------

Izolator sa sniženim pritiskom	Klasa A	Klasa C
Prostorija kontrolisanog pritiska sa laminarom	Klasa A	Klasa B* Klasa C**

* u slučaju povišenog rizika od mikrobiološke kontaminacije

** u slučaju slabog rizika od mikrobiološke kontaminacije

Član 53

Broj lica prisutnih u zonama u kojima se vrši izrada sterilnih galenskih lekova je minimalan.

Svi zaposleni, uključujući i zaposlene zadužene za čišćenje i održavanje, imaju obezbeđenu obuku.

Zaposleni koji učestvuju u izradi sterilnih galenskih lekova nose odgovarajuću odeću, u zavisnosti od klase čistoće.

17. Izrada sterilnog galenskog leka

Član 54

Pribor i materijali koji oslobađaju čestice ne unose se u zonu kontrolisanog pritiska, u meri u kojoj je to moguće.

Prilikom aseptičnog postupka izrade, pribor, materijal i sve što je neophodno za rad u zoni kontrolisanog pritiska, unosi se prethodno sterilisano, na način koji onemogućava unošenje kontaminanata.

Vremenski interval između pranja, sušenja i sterilizacije opreme i pribora, kao i između sterilizacije i upotrebe, treba da je što kraći.

Vremenski interval između početka izrade rastvora, njegove filtracije i sterilizacije treba da je što kraći.

U slučaju kada se za izradu galenskog leka ne koriste sterilne polazne supstance, početna kontaminacija polaznih supstanci je minimalna.

Sterilizacioni procesi se validiraju.

Validacija aseptičnog postupka izrade vrši se simulacijom postupka izrade uz korišćenje hranjive podloge.

18. Kontrola kvaliteta sterilnog galenskog leka

Član 55

Sterilnost i drugi propisani zahtevi u pogledu kvaliteta sterilnog galenskog leka ne procenjuju se samo na osnovu rezultata kontrole kvaliteta na kraju procesa izrade, odnosno nije dovoljan samo rezultat završne kontrole kvaliteta gotovog galenskog leka.

Bez obzira na veličinu serije, garancija sterilnosti obezbeđuje se poštovanjem zahteva u pogledu kvaliteta opreme, polaznih supstanci i pakovnog materijala, validacijom postupka izrade i sterilizacije, mikrobiološkom kontrolom i kontrolom čestica u radnoj sredini, kao i odgovarajućom obukom zaposlenih.

Test sterilnosti na gotovom galenskom leku predstavlja poslednju u nizu kontrola koje omogućavaju da se garantuje sterilnost.

Uzorci za test sterilnosti su reprezentativni za seriju.

Sterilni galenski lekovi za parenteralnu primenu, u postupku kontrole kvaliteta, ispituju se na pirogenost u skladu sa zahtevima farmakopeje.

Prestanak važenja ranijeg propisa

Član 56

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi odredba člana 9 - u delu koji se odnosi na uslove u pogledu kadra u galenskoj laboratoriji, kao i odredbe člana 21. tačka 9) rečenica druga, člana 45. tačka 10) i člana 46. tačka 5) Pravilnika o bližim uslovima za obavljanje zdravstvene delatnosti u zdravstvenim ustanovama i drugim oblicima zdravstvene službe ("Službeni glasnik RS", br. 43/06, 112/09, 50/10 i 79/11).

Stupanje na snagu

Član 57

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenom glasniku Republike Srbije".