

На основу члана 24. став 11. Закона о лековима и медицинским средствима („Службени гласник РС”, број 30/10),
Министар здравља доноси

**ПРАВИЛНИК
о условима за израду галенских лекова**

"Службени гласник РС", број 10 од 10. фебруара 2012.

I. УВОДНЕ ОДРЕДБЕ

1. Садржина Правилника

Члан 1.

Овим правилником прописују се услови у погледу простора, опреме, кадра, други услови за израду галенских лекова у галенској лабораторији апотеке, односно у галенској лабораторији болничке апотеке, као и Добра пракса у изради галенских лекова.

2. Израда галенских лекова

Члан 2.

Израда галенских лекова у галенској лабораторији здравствене установе – апотеке у малим серијама, највише до 300 готових појединачних паковања по серији, који су намењени за издавање, продају, односно употребу и примену за пацијенте те апотеке, односно апотеке која је у саставу друге здравствене установе, односно апотеке која обавља делатност на примарном нивоу здравствене заштите, односно апотеке основане као приватна пракса, не сматра се производњом лекова у смислу закона којим се уређује област лекова и медицинских средстава.

Израда галенских лекова у галенској лабораторији болничке апотеке која обавља здравствену делатност на секундарном, односно терцијарном нивоу здравствене заштите, у количини која је потребна за обезбеђивање здравствене заштите пацијената те здравствене установе, не сматра се производњом лекова у смислу закона којим се уређује област лекова и медицинских средстава.

3. Галенска лабораторија

Члан 3.

Израду галенских лекова може да обавља само она здравствена установа-апотека, односно организациони део стационарне здравствене установе (болничка апотека), која у свом саставу има галенску лабораторију за коју је надлежно министарство издало дозволу за израду галенских лекова, а која се односи на одређени фармацеутски облик галенског лека и одређени галенски лек.

Члан 4.

Галенска лабораторија апотеке, односно болничке апотеке обавља израду галенских лекова у складу са законом којим се уређује област лекова и медицинских средстава, одредбама овог правилника, као и дозволом за израду галенских лекова издатом од надлежног министарства.

4. Полазне супстанце за израду галенских лекова

Члан 5.

Галенска лабораторија апотеке, односно болничке апотеке за израду галенских лекова употребљава полазне супстанце које одговарају монографији из важећих фармакопеја (када оне постоје), односно оне активне супстанце које су произведене у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце.

Доказ да је активна супстанца произведена у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце јесте сертификат Добре произвођачке праксе (GMP сертификат) за место производње активне супстанце, издат од надлежног органа из земље Европске уније или друге земље која има захтеве у погледу Добре произвођачке праксе исте или сличне онима који су прописани у Европској унији.

Сертификат Добре произвођачке праксе (GMP сертификат) за место производње активне супстанце није неопходан ако произвођач поседује важећи сертификат о усклађености активне супстанце са монографијом Европске фармакопеје (СЕР).

5. Галенски лекови који садрже психоактивне контролисане супстанце

Члан 6.

Израда галенских лекова који садрже психоактивне контролисане супстанце, као и прекурсоре, обавља се у складу са законом којим се уређује област лекова, овим правилником, као и прописима којима је уређена област психоактивних контролисаних супстанци и прекурсора.

6. Значење израза употребљених у овом правилнику

Члан 7.

Изрази употребљени у овом правилнику имају следеће значење:

1) **Галенски лек** је лек израђен у галенској лабораторији апотеке, односно болничке апотеке на основу важећих фармакопеја или важећих магистралних формула и намењен је за издавање или продају пацијентима – корисницима те апотеке, односно за лечење пацијената те стационарне здравствене установе;

2) **Израда галенског лека** подразумева све операције у поступку израде, паковања и обележавања галенског лека у складу са важећим фармакопејама и магистралним формулама;

3) **Апотека овлашћена за израду галенских лекова је** здравствена установа-апотека, односно организациони део стационарне здравствене установе (болничка аптека), која у свом саставу има галенску лабораторију којој је надлежно министарство издало дозволу за израду галенских лекова;

4) **Контрола квалитета** обухвата систем узорковања, спецификације и испитивања, као и поступак организације документовања и одобравања, који обезбеђује вршење неопходних и одговарајућих испитивања која се спроводе пре одобравања за употребу свих полазних материјала, међупроизвода, као и израђених галенских лекова.

Контрола квалитета се врши током израде (на почетку и током процеса израде), на готовом производу (на серијама галенског лека) и на узорцима узетим из промета;

5) **Обезбеђење квалитета** представља следиви процес којим се квалитет уводи у све фазе израде, укључујући и систем документованог праћења свих састојака и сваке фазе процеса израде, односно контролу квалитета галенског лека;

6) **Добра пракса у изради галенских лекова** представља систем смерница за обезбеђење квалитета који се односи на организовање и спровођење надзора израде и контроле квалитета галенског лека;

7) **Смернице Добре произвођачке праксе** јесу систем смерница за обезбеђење квалитета који се односи на организовање производње лекова, контролу квалитета лекова и спровођење надзора. Смернице Добре произвођачке праксе за активне супстанце су део Смерница Добре

произвођачке праксе;

8) **Смернице Добре праксе у дистрибуцији** (GDP) јесу систем смерница за обезбеђење квалитета који се односи на организовање и спровођење надзора у дистрибуцији лекова од произвођача до крајњег корисника;

9) **Надлежно министарство** је министарство надлежно за послове здравља, за лекове који се употребљавају у хуманој медицини;

10) **Фармакопеја** је збирка прописаних норми и стандарда за супстанце и израду лекова којима се одређује њихова идентификација, карактеристике, квалитет, начин припремања и анализа;

11) **Серија** је дефинисана количина полазних материјала (полазних супстанци и материјала за паковање) или производа израђених у току једног процеса израде или у серији процеса, а која из тог разлога треба да буде хомогена;

Под серијом галенског лека подразумева се укупна количина лека (финалног фармацеутског облика) која је израђена од исте почетне количине полазних материјала, односно израђена у току једног процеса израде или једног поступка стерилизације;

12) **Број серије** је одређена комбинација бројева, односно слова, којом се на јединствен начин идентификује серија;

13) **Полазни материјал** је целокупан материјал – полазне супстанце и материјал за паковање који се користи у изради галенског лека;

14) **Полазна супстанца**, односно сировина за фармацеутску употребу, је свака супстанца која се користи у изради галенског лека (активна супстанца и помоћна супстанца);

15) **Активна супстанца** је било која супстанца или комбинација супстанци која се користи у изради лека и која тако постаје активни састојак израђеног лека, а намена јој је да утиче на фармаколошку активност или да на други начин директно утиче у дијагностици, лечењу, ублажавању, нези, превенцији болести или да утиче на структуру или функције организма;

16) **Помоћна супстанца** (ексципијенс) је супстанца која се користи у изради лека, а није његов активни састојак већ помаже у фармацеутском обликовању лека, која штити, потпомаже или побољшава стабилност, биолошку расположивост или подношљивост лека и помаже при идентификацији лека;

17) **Материјал за паковање** је било који материјал који се користи за унутрашње и спољне паковање лека, а који може бити примарни или секундарни у зависности од тога да ли је у директном контакту са производом, односно није у директном контакту са производом;

18) **Међупроизвод** је супстанца или материјал који мора да се подвргне неком од делова процеса израде пре него што постане полупроизвод;

19) **Полупроизвод** је сваки производ који је прошао све фазе процеса израде укључујући и паковање у унутрашње паковање, осим паковања лека у спољне паковање;

20) **Готов галенски лек** је галенски лек који је прошао све фазе процеса израде укључујући и паковање лека у спољне паковање када оно постоји;

21) **Процесна контрола** је контрола која се спроводи у току процеса израде како би се пратио и по потреби прилагодио процес израде, како би се постигло да лек одговара захтевима из спецификације. Контрола радне средине и опреме такође се може сматрати делом процесне контроле;

22) **Паковање** је поступак који укључује све операције, укључујући пуњење и обележавање, којима се подвргава производ да би постао готов производ;

23) **Процедура** је детаљан опис свих активности које треба извршити, мере опреза које треба да се предузму и друге мере које се директно или индиректно примењују при изради галенског лека;

24) **Упутство** је писана инструкција која описује начин на који мора да се уради нека операција.

Упутство се разликује од процедуре по томе што се односи само на једну операцију, услугу, машину, део опреме;

25) **Документација о серији галенског лека** је документација која садржи све информације, податке, односно евиденције које се односе на коришћене полазне материјале, израду, обележавање, контролу квалитета, одлуку о одобравању или одбијању, чување, издавање, рекламације, као и повлачење серије галенског лека из промета;

- 26) **Спецификација** представља параметре са границама прихватљивости (спецификацијске границе) за сваки појединачни параметар, са наведеном методом испитивања, односно позивом на методе;
- 27) **Калибрација** је низ операција којима се, под одређеним условима утврђује однос између вредности добијених на основу мерења мерним инструментом или мерним системом или вредности представљених мерењем материјала и одговарајућих познатих вредности референтног стандарда;
- 28) **Квалификација** је документован поступак доказивања да опрема, односно помоћни системи правилно функционишу и да ће дати очекиване резултате;
- 29) **Валидација** је документован поступак којим се потврђује да методе, системи, опрема, процеси, одређени поступак израде или свеукупне активности у изради неког лека доводе конзистентно до очекиваних резултата;
- 30) **Валидација чишћења** је документован поступак којим се потврђује да се применом одобреног поступка чишћења обезбеђује опрема погодна за поновну употребу;
- 31) **Унакрсна контаминација** је контаминација материјала или производа са другим материјалом или производом;
- 32) **Одобравање** је јасна одлука о пријему или одбијању полазних материјала, материјала за паковање или галенског лека;
- 33) **Повлачење** је поступак који се спроводи ради повлачења из промета једне или више серија галенског лека;
- 34) **Карантин** је статус полазних супстанци, материјала за паковање, међупроизвода, полупроизвода, односно готових галенских лекова, који су физички или на неки други одговарајући начин одвојени, током периода када се одлучује о њиховом одобравању за даљу употребу, односно за промет;
- 35) **Одступање од стандарда квалитета галенског лека** је свака разлика у изгледу, физичко-хемијским, микробиолошким и фармацеутско-технолошким особинама између галенског лека и прописаног стандарда квалитета галенског лека, односно спецификације. Одступање од стандарда квалитета је и неусклађеност спољњег и унутрашњег паковања лека и упутства за лек у односу на податке из спецификације;
- 36) **Одступање од стандарда квалитета класе I** обухвата одступање од стандарда квалитета галенског лека које може да проузрокује опасност по живот или представља озбиљну опасност по здравље људи;
- 37) **Одступање од стандарда квалитета класе II** обухвата одступање од стандарда квалитета галенског лека које може да проузрокује стање болести или неодговарајуће лечење, а није обухваћено одступањем од стандарда квалитета класе I;
- 38) **Одступање од стандарда квалитета класе III** обухвата одступање од стандарда квалитета галенског лека које не може да изазове озбиљне последице по здравље људи, али галенски лек може да се повуче из промета из других разлога;
- 39) **Лажни галенски лек**, је лек који се израђује, односно ставља у промет, односно налази у промету с намером да се обману лица која их употребљавају или на било који начин рукују леком, који имају лажне податке о идентификацији (галенској лабораторији, сертификату анализе, као и друге податке и документацију која се односи на лек), односно који може да садржи исправне или погрешне састојке у односу на декларисани састав, односно да не садржи активне супстанце, односно да не садржи довољну количину активних супстанци, односно да има лажно паковање, као и други лек који се сматра лажним леком према стандардима земаља Европске уније или Светске здравствене организације.

II. УСЛОВИ У ПОГЛЕДУ ПРОСТОРА ГАЛЕНСКЕ ЛАБОРАТОРИЈЕ

1. Простор галенске лабораторије

Члан 8.

Галенска лабораторија апотеке, односно болничке апотеке, у зависности од врсте галенских лекова, односно фармацеутских облика галенских лекова који се у њој израђују може да има:

- 1) складишни простор, односно просторије за пријем, смештај и чување полазних супстанци, са обезбеђеним условима карантина док траје поступак контроле квалитета;

2) складишни простор, односно просторије за пријем, смештај и чување материјала за паковање производа (амбалаже), са обезбеђеним условима карантина, док траје поступак контроле квалитета;

3) складишни простор, односно просторије за смештај и чување галенских лекова под прописаним условима чувања, са обезбеђеним условима карантина, док траје поступак контроле квалитета;

4) простор, односно просторије за израду и паковање галенских лекова;

5) простор, односно просторију за привремени смештај и чување полупроизвода;

6) посебне просторије, односно безбедан и обезбеђен простор, ако је применљиво, за складиштење и чување:

а) полазних супстанци, односно полупроизвода који припадају групи пеницилинских антибиотика,

б) полазних супстанци, односно полупроизвода који припадају групи цефалоспоринских антибиотика,

в) полазних супстанци, односно полупроизвода који припадају групи цитостатика,

г) запаљивих и експлозивних материја,

д) полазних супстанци које припадају групи психоактивних контролисаних супстанци и прекурсора, као и галенских лекова који садрже психоактивне контролисане супстанце,

ђ) полазних супстанци које припадају групи отрова,

з) полазних материјала и производа који нису одобрени у поступку контроле квалитета, односно повучених и враћених из промета;

7) простор, односно просторије за контролу квалитета полазних супстанци, материјала за паковање, међупроизвода, полупроизвода и готових галенских лекова;

8) простор, односно просторију за прање опреме, лабораторијског посуђа и амбалаже;

9) простор, односно просторију за експедицију галенских лекова;

10) санитарне просторије;

11) гардеробу;

12) канцеларију.

Простор, односно просторије из става 1. овог члана морају да имају одговарајућу површину у зависности од планираног обима израде, као и врсте галенских лекова, односно фармацеутских облика који се израђују, а најмање површину од 70 m².

Простор, односно просторије за израду галенских лекова треба да буду наменске и прилагођене врстама галенских лекова, односно фармацеутским облицима који се израђују.

2. Простор за израду стерилних галенских лекова

Члан 9.

Израда стерилних галенских лекова обавља се у простору, односно просторијама одвојеном од оних у којима се врши израда нестерилних галенских лекова.

За израду стерилних галенских лекова поред простора, односно просторија из члана 8. овог правилника, галенска лабораторија апотеке, односно болничке апотеке треба да обезбеди и посебан простор, односно просторије које испуњавају следеће услове:

1) да су снабдевене филтрираним ваздухом ламинарног струјања под притиском вишим од притиска у суседним просторијама, а за случај пада надпритиска – контролним и сигналним уређајима;

2) да је обезбеђен потребан ниво херметичког затварања прозора, врата и осталих отвора и да је приступ у те просторије могућ само кроз:

- (1) просторију за пресвлачење и одлагање одеће и обуће са обезбеђеним уређајем за прање руку и дезинфекцију,
- (2) просторију за облачење стерилног радног одела, капа, маски, рукавица и навлака за обућу,
- (3) улаз за уношење полазног материјала и прибора.

3. Простор контролне лабораторије

Члан 10.

У случају када галенска лабораторија апотеке, односно болничке апотеке, самостално обавља и контролу квалитета полазних материјала, односно галенских лекова, галенска лабораторија има и одговарајућу контролну лабораторију.

Контролна лабораторија, у зависности од врсте галенског лека који се контролише, односно врсте контроле, може да има:

- 1) просторију за хемијску, односно физичко-хемијску контролу;
- 2) просторију за микробиолошку контролу;
- 3) простор, односно просторију за фармацеутско-технолошку контролу;
- 4) просторију за контролу стерилности и пирогена;
- 5) простор, односно просторију за суву и влажну стерилизацију, депирогенизацију и асептичан рад;
- 6) простор, односно просторију за прање лабораторијског посуђа и прибора;
- 7) простор, односно просторију за смештај контролних узорака, као и узорака којима се испитује стабилност и утврђује рок трајања, у складу са прописаним условима чувања;
- 8) простор, односно просторију за смештај стандарда, хемикалија и другог материјала, као и издвојен простор за чување лако запаљивих и експлозивних материјала;
- 9) санитарне просторије;
- 10) гардеробу;
- 11) канцеларију.

4. Услови у погледу простора у коме се израђују галенски лекови

Члан 11.

Простор, односно просторије за израду галенских лекова треба да испуњава следеће услове:

- 1) да је израђен од чврстог материјала и грађевинско-технички погодан за одређену намену, односно зидови, подови и плафони су глатких површина, израђени од материјала који није подложен пуцању и осипању, као и да може брзо и лако да се чисти, а по потреби и дезинфикује;
- 2) да су осветљење, температура, влажност и вентилација одговарајући, односно без штетног директног или индиректног утицаја на несметано одвијање процеса израде галенских лекова и исправан рад уређаја, као и да су одговарајући за прописан и безбедан пријем, смештај и чување полазних супстанци, полупроизвода, готових галенских лекова и материјала за паковање;
- 3) да просторно и распоредом опреме и уређаја задовољава потребе несметаног обављања процеса рада у свим фазама, без ризика и могућности замене или мешања различитих галенских лекова, полазних материјала, међупроизвода и полупроизвода;

4) да је прикључен на комуналну инфраструктуру (водовод, канализација, електрична мрежа и др.).

III. УСЛОВИ У ПОГЛЕДУ ОПРЕМЕ ГАЛЕНСКЕ ЛАБОРАТОРИЈЕ

Члан 12.

Галенска лабораторија апотеке, односно болничке апотеке, располаже одговарајућом опремом за израду галенских лекова у складу са технолошким поступком израде, а у зависности од врсте галенских лекова, односно фармацеутских облика који се израђују.

Галенска лабораторија располаже и одговарајућом опремом за процесну контролу.

Опрема галенске лабораторије испуњава следеће услове:

- 1) погодна је за употребу, према техничким карактеристикама и капацитету;
- 2) може редовно да се одржава, калибрише, чисти, и по потреби, дезинфикује или стерилише по прописаним поступцима;
- 3) инсталирана је на начин који спречава сваки ризик од грешке или контаминације.

Опрема треба да је пројектована и смештена и да се одржава на начин који одговара њеној намени.

У случају када се у галенској лабораторији апотеке, односно болничке апотеке обавља и контрола квалитета полазних материјала, односно галенских лекова, контролна лабораторија галенске лабораторије располаже и одговарајућом опремом за контролу квалитета, у зависности од врсте контроле.

IV. УСЛОВИ У ПОГЛЕДУ КАДРА ГАЛЕНСКЕ ЛАБОРАТОРИЈЕ

Члан 13.

Галенска лабораторија апотеке, односно болничке апотеке треба да има довољан број запослених стручних лица са којима је закључен уговор о раду с пуним радним временом на неодређено време, као и са потребним квалификацијама, и то:

- 1) најмање једног дипломираног фармацеута, специјалисту из области фармацеутске технологије (у даљем тексту: одговорни фармацеут), са радним искуством од најмање три године у струци;
- 2) најмање два фармацеутска техничара са средњом стручном спремом, односно струковна или виша фармацеутска техничара, са радним искуством од најмање три године у струци;
- 3) ако здравствена установа, односно галенска лабораторија апотеке, односно болничке апотеке обавља самостално и контролу квалитета галенских лекова, има и најмање једног дипломираног фармацеута, специјалисту из области испитивања и контроле квалитета лекова, одговорног за контролу квалитета, са радним искуством од најмање три године у струци;
- 4) ако здравствена установа, односно галенска лабораторија апотеке, односно болничке апотеке обавља самостално и контролу квалитета галенских лекова, има најмање једног фармацеутског техничара са средњом стручном спремом, односно струковног или вишег фармацеутског техничара, са радним искуством од најмање три године у струци.

Галенска лабораторија апотеке, односно болничке апотеке доставља надлежном министарству име лица из става 1. тач. 1) – 4) овог члана.

V. ДРУГИ УСЛОВИ ЗА ИЗРАДУ ГАЛЕНСКИХ ЛЕКОВА У ГАЛЕНСКОЈ ЛАБОРАТОРИЈИ

1. Контрола квалитета галенског лека

Члан 14.

Галенска лабораторија је дужна да обезбеди да се пре пуштања у промет изврши контрола квалитета сваке серије галенског лека, као и да поседује потврду о извршеној контроли квалитета за сваку серију галенског лека.

2. Сертификат анализе галенског лека

Члан 15.

Потврда о извршеној контроли квалитета галенског лека, односно сертификат анализе, садржи најмање следеће податке:

- 1) име галенског лека;
- 2) фармацеутски облик, јачину и величину паковања галенског лека;
- 2) број серије галенског лека;
- 3) величину серије галенског лека;
- 4) датум израде;
- 5) рок употребе (месец, година) галенског лека;
- 6) назив и адресу галенске лабораторије која је израдила галенски лек;
- 7) податке о извршеној контроли квалитета галенског лека, и то:
 - испитиване параметре,
 - спецификацијске границе,
 - резултате испитивања,
 - закључак да галенски лек одговара прописаном стандарду квалитета;
- 8) датум извршене контроле квалитета галенског лека;
- 9) име и потпис одговорног лица за контролу квалитета.

За сваку серију галенског лека одговорни фармацеут потврђује да су испуњени услови за пуштање у промет серије галенског лека, са датумом и потписом.

3. Уговорна контрола квалитета галенских лекова

Члан 16.

Галенска лабораторија која нема сопствену контролну лабораторију користи услуге друге лабораторије која за обављање делатности контроле квалитета лекова има дозволу, односно овлашћење надлежног министарства, а са којом галенска лабораторија закључује писмени уговор о уговорној контроли квалитета.

4. Уговор о уговорној контроли квалитета галенских лекова

Члан 17.

Уговор из члана 16. овог правилника сачињава се у писменој форми којим су јасно утврђене обавезе сваке уговорне стране (давалац и прималац уговорне контроле квалитета) у погледу контроле квалитета.

а) Давалац уговорне контроле квалитета галенских лекова

Члан 18.

Давалац уговорне контроле квалитета одговоран је за процену компетентности примаоца уговорне контроле квалитета за успешно обављање посла уговорне контроле квалитета.

Давалац уговорне контроле квалитета обезбеђује примаоцу све информације потребне за исправно обављање уговорених поступака у складу са свим условима прописаним законом и овим правилником.

б) Прималац уговорне контроле квалитета галенских лекова

Члан 19.

Прималац уговорне контроле квалитета треба да има одговарајуће просторије и опрему, знање и искуство, као и кадар потребан за успешно обављање посла који је наручио давалац.

VI. ДОБРА ПРАКСА У ИЗРАДИ ГАЛЕНСКИХ ЛЕКОВА

1. Запослени

Члан 20.

Запослени у галенској лабораторији апотеке, односно болничке апотеке треба да имају утврђене одговорности са којима су упознати.

Одговорни фармацеут обезбеђује да су пре пуштања у промет серије галенског лека, испуњени најмање следећи захтеви:

- 1) да је свака серија галенског лека израђена и да је извршена контрола квалитета у складу са важећом фармакопејом, односно Магистралним формулама, односно спецификацијом;
- 2) да је израда, односно контрола квалитета галенског лека спроведена у складу са Добром праксом у изради галенских лекова;
- 3) да су процес израде и методе испитивања галенског лека валидирани;
- 4) да су било које неусаглашености или планиране измене у изради или контроли квалитета одобрене од стране одговорних лица у складу са утврђеним одговорностима, а било које измене које захтевају измену дозволе за израду галенских лекова, пријављене и одобрене од стране надлежног министарства;
- 5) да су све неопходне провере и испитивања урађени, укључујући и било какво додатно узорковање, да су урађени тестови или провере због неусаглашености или планираних измена;
- 6) да је сва неопходна документација о изради галенског лека и документација о контроли квалитета потпуна и одобрена од стране за то одговорног лица;
- 7) да су узете у обзир и друге чињенице које су познате, а које су од значаја за квалитет серије галенског лека.

а) Обука запослених

Члан 21.

Свим запосленим лицима у галенској лабораторији обезбеђује се обука за спровођење добре праксе у изради галенских лекова у зависности од послова који се обављају, као и Смерница Добре праксе у дистрибуцији и праћење свих научно-техничких достигнућа у области израде галенских

лекова.

Свим запосленим лицима обезбеђује се спровођење почетне и трајне, теоретске и практичне обуке, уз обавезну процену успешности спроведених обука за сваког запосленог.

б) Хигијена запослених

Члан 22.

Сви запослени у галенској лабораторији носе чисту, заштитну одећу која одговара задужењима које запослени обавља.

У просторијама галенске лабораторије у којима се врши израда галенских лекова забрањено је држање хране, пића и лекова за личну употребу.

2. Простор и опрема галенске лабораторије

Члан 23.

Простор и опрема за израду и контролу квалитета галенских лекова пројектовани су, односно функционално повезани и изграђени тако да нема укрштања токова материјала, људи и производа, односно да се могућност грешке у поступку израде галенских лекова сведе на минимум, односно да се спречи контаминација, унакрсна контаминација и други негативни ефекти који могу да утичу на квалитет галенског лека.

Простор за складиштење полазних материјала и галенских лекова довољног је капацитета, са обезбеђеним условима складиштења. Када су прописани посебни услови чувања (температура, влажност), они су обезбеђени, контролишу се и евидентирају.

Када је карантин обезбеђен чувањем у одвојеном простору, он је јасно обележен. Било који други систем који замењује физички карантин, треба да обезбеђује исту сигурност.

Ако се процес израде галенског лека обавља у више просторија, рад је организован на такав начин да се израда галенских лекова одвија без икаквих опасности по квалитет лека.

Одбијени полазни материјали, враћени или галенски лекови повучени из промета чувају се у одвојеном простору, обележени да нису за употребу.

Одмеравање полазних супстанци врши се у посебним просторијама, прилагођеним тој намени.

У случајевима када се ствара прашина (током узорковања, одмеравања, мешања, пуњења), предузимају се мере за спречавање унакрсне контаминације.

Распоред у просторијама у којима се врши паковање је такав да не може да дође до грешке, односно забуне.

Опрема за израду галенских лекова треба да се користи у оквиру радног опсега утврђеног у поступку квалификације.

а) Спречавање унакрсне контаминације

Члан 24.

Ради спречавања честичне и микробиолошке контаминације, а нарочито унакрсне контаминације, као и могућих забуна и грешака у току израде галенских лекова, потребно је предузети све мере организационог и стручног карактера.

Ради спречавања унакрсне контаминације у току израде галенских лекова потребно је да се обезбеди израда различитих фармацеутских облика у одвојеним просторијама. Уколико то није могуће, израда различитих фармацеутских облика не обавља се истовремено.

Да би се ризик од унакрсне контаминације лекова свео на најмању могућу меру, за израду одређених врста лекова код којих се употребљавају посебне врсте полазних материјала, као што су високо сензибилизирајући материјали (нпр. пеницилин) потребно је обезбедити просторије одређене

само за ту намену одвојене од других просторија.

Израду одређених врста галенских лекова, као што су лекови са антибиотцима, хормони, цитотоксични препарати, одређени високоактивни лекови, као и производи који нису лекови, не треба обављати у истим просторијама у којима се израђују друге врсте галенских лекова. За ове лекове, односно производе, у изузетним случајевима може се прихватити принцип израде у кампањи (временско раздвајање израде различитих производа) у истим просторијама, под условом да се предузму специфичне мере опреза и изврше потребне валидације.

У поступку израде галенских лекова, односно производа из става 4. овог члана примењују се одговарајуће и валидиране методе чишћења простора и опреме како би се спречила унакрсна контаминација.

б) Хигијена простора за израду галенских лекова

Члан 25.

Просторије за израду галенских лекова редовно се перу, чисте, по потреби дезинфикују и контролишу, у зависности од намене просторије, и у њима постоје ознаке забране пушења, узимања хране и пића, као и друге забране које могу утицати на хигијенске услове.

в) Одржавање простора за израду галенских лекова

Члан 26.

Просторије у којима се обавља израда галенских лекова одржавају се тако да се полазни материјали потребни за израду галенских лекова налазе на означеном месту, а остали материјал (отпаци и остаци полазних супстанци, међупроизвода, готових производа и материјала за паковање, средства за чишћење просторија и опреме, одевни предмети који су ван употребе, храна и др.), у другим за ту сврху одређеним просторијама.

Пре почетка и у току израде галенских лекова у просторијама из става 1. овог члана обавља се рутинска контрола чистоће површина, уређаја и опреме, у складу са стандардним оперативним процедурама.

г) Простор контролне лабораторије

Члан 27.

Просторије контролне лабораторије пројектоване су тако да одговарају операцијама које се у њој обављају и имају довољно простора како би се избегле замене и унакрсна контаминација.

Контролна лабораторија има одговарајући простор за чување узорака и документације.

За заштиту осетљивих инструмената од вибрација, електроинтерференција, влажности итд. потребно је да се обезбеде одвојене просторије.

д) Обележавање опреме за израду галенских лекова

Члан 28.

У току процеса израде галенских лекова опрема треба да буде обележена видним ознакама о називу галенског лека који се израђује, броју серије и другим подацима о галенском леку.

ђ) Квалификација опреме за израду галенских лекова

Члан 29.

Галенска лабораторија апотеке односно болничке апотеке врши одговарајућу квалификацију критичне опреме, уређаја и помоћних система, калибрацију, односно баждарење опреме која се користи за израду и контролу галенских лекова.

Потврде о квалификацијама из става 1. овог члана које су урађене чувају се током читавог животног века уређаја, опреме и система.

3. Документација о изради и контроли галенског лека

Члан 30.

Галенска лабораторија води евиденцију и чува документацију која се односи на квалитет галенског лека, одговарајуће спецификације, производне формулације, методе, упутства за израду и паковање, процедуре и евиденције о сваком извршеном поступку израде и испитивања.

Документација из става 1. овог члана која се односи на сваку серију галенског лека је јасна, веродостојна, одобрена и ажурирана.

Галенска лабораторија обезбеђује праћење поступака израде сваке серије галенског лека, следивост сваке серије галенског лека (подаци о броју серије и сертификат о извршеној контроли квалитета лека).

Документацију о изради и контроли галенског лека галенска лабораторија води на такав начин да је омогућена следивост.

4. Процедуре и упутства

Члан 31.

Галенска лабораторија треба да има писане процедуре за различите процесе израде и контроле, а посебно за: чишћење простора и опреме, пресвлачење запослених, контролу радних услова, пријем полазних супстанци и материјала за паковање, узимање узорака, обележавање галенских лекова, одобравање за употребу полазних материјала, одобравање серије готовог галенског лека.

Галенска лабораторија треба да има писана упутства за поступке израде, паковања и контролу сваког галенског лека, употребу и одржавање апарата, опреме и помоћних система потребних за израду и контролу галенских лекова.

Галенска лабораторија треба да документује детаљно испитивање свих одступања од прописаних процедура у поступку израде, уз коментар и потпис одговорног фармацеута.

5. Евидентирање података о извршеној контроли квалитета

Члан 32.

Галенска лабораторија апотеке, односно болничке апотеке евидентира податке о извршеној контроли квалитета галенског лека и то најмање следеће податке:

- 1) назив полазног материјала, односно галенског лека, и где је то применљиво, облик дозирања;
- 2) број серије;
- 3) позивање на одговарајуће спецификације и методе испитивања;
- 4) резултате испитивања, укључујући и примедбе и прорачуне, као и позив на одговарајуће сертификате анализа;
- 5) датум испитивања;
- 6) иницијале лица која су извршила испитивања;
- 7) иницијале лица која су оверила испитивања и прорачуне, кад то одговара;

8) изјаву одговорног фармацута да су испуњени услови за пуштање у промет са датумом и потписом одређеног одговорног лица.

6. Чување и доступност документације

Члан 33.

Документација о свакој израђеној серији галенског лека чува се најмање годину дана после истека рока употребе галенског лека.

Када се користи компјутеризовани систем галенска лабораторија обезбеђује заштиту података од неовлашћеног уласка у базу података, као и неизбрисиви запис сваког уноса или прегледа базе са податком о лицу који тај посао обавља.

Подаци архивирани у компјутеризованом систему заштићени су од оштећења и губитка израдом копија или преносом у други сигуран систем чувања података.

Подаци које чува галенска лабораторија доступни су и читљиви, односно достављају се на захтев надлежног министарства.

7. Пријем и чување полазних материјала и израђених галенских лекова

Члан 34.

Код пријема сваке испоруке полазних материјала врши се контрола целовитости паковања и провера истоветности података са доставнице и етикете произвођача за свако паковање полазног материјала.

Полазне супстанце чувају се у оригиналном паковању, под условом да је оно одговарајуће. Уколико се врши преручивање из оригиналног паковања, различите серије полазне супстанце се не мешају.

Пријем полазних супстанци се евидентира.

Примљени полазни материјали и израђени, готови галенски лекови складиште се под прописаним условима и на такав начин да се омогући раздвајање серија и ротација залиха.

За примљене полазне материјале, као и израђене галенске лекове потребно је обезбедити статус карантина одмах након пријема и израде, до њиховог одобравања за употребу, складиштења или издавања.

Међупроизводи, полупроизводи, односно неупаковани галенски лекови, као и полазне супстанце које се користе за израду галенских лекова чувају се обележени на одговарајући начин и у одговарајућим условима у погледу температуре, влажности и светлости, прописаним од стране произвођача, односно у складу са спецификацијом. Контрола услова чувања се евидентира.

8. Провера пре почетка израде галенског лека

Члан 35.

За сваки галенски лек, пре почетка израде, потребно је да се изврши провера да ли су технолошки поступак и квалитет полазних супстанци, материјала за паковање и готовог галенског лека дефинисани и потврђени, на основу прописане документације која садржи најмање скраћени поступак израде, норматив за израду и спецификацију опреме која се користи у изради.

Један примерак документације из става 1. овог члана чува одговорни фармацеут за израду галенских лекова и тај примерак доступан је надлежном министарству које врши надзор.

9. Валидација

Члан 36.

Поступак израде галенског лека и методе анализе валидирани су. Измене ових поступака и метода прати нова валидација.

Поступак израде галенског лека изводи се по унапред одређеним писменим упутствима и поступцима.

Сваки нови поступак израде галенског лека или његова важнија промена, укључујући и значајније промене опреме и полазних материјала, су валидирани.

Критичне фазе поступка израде (израда стерилних галенских лекова) ревалидирају се у одређеном временском периоду.

10. Контрола квалитета

Члан 37.

За сваку достављену серију полазне супстанце, доступан је сертификат анализе достављен од добављача односно произвођача, који је датиран и потписан и који садржи назив и адресу оригиналног произвођача полазне супстанце.

У недостатку таквог документа (сертификата анализе) галенска лабораторија, на основу одговарајуће контроле квалитета полазне супстанце у складу са монографијом из фармакопеје, ако постоји, или у складу са прописима за општа испитивања, односно спецификацијом, обезбеђује контролу квалитета и сертификат анализе.

Лабораторија у којој се контролише квалитет полазних супстанци и материјала за паковање врши контролу квалитета у складу са прописима важеће фармакопеје, као и посебних прописа, према одобреним методама.

Свака серија галенског лека има сертификат анализе који издаје лабораторија која обавља контролу квалитета, а која је у саставу галенске лабораторије, односно који издаје уговорна контролна лабораторија која има дозволу надлежног министарства.

а) Врсте контроле квалитета

Члан 38.

Контролна лабораторија може да врши различите врсте контрола и то: физичко-хемијску контролу полазних супстанци, физичко-хемијску контролу галенских лекова, микробиолошку контролу галенских лекова у складу са захтевима фармакопеје, контролу квалитета полазних супстанци у складу са захтевима фармакопеје, фармацевтско технолошку контролу различитих фармацевтских облика у складу са захтевима фармакопеје, контролу квалитета материјала за паковање, контролу услова радне средине, као и све друге контроле које су неопходне.

Галенска лабораторија у поступку контроле квалитета обезбеђује:

- 1) да се узорци полазних супстанци, материјала за паковање, међупроизвода, полупроизвода и галенских лекова узимају одобреним методама;
- 2) да се контрола квалитета галенских лекова обавља валидираним методама;
- 3) да се води евиденција ручно, односно помоћу инструмената, као доказ да су стварно извршени сви потребни поступци узорковања, контроле и испитивања, с тим да се свако одступање бележи и испитује;
- 4) да галенски лекови садрже активне супстанце које одговарају квалитативном и квантитативном саставу описаном у спецификацији, односно да полазне супстанце одговарају захтевима монографије фармакопеје када оне постоје;
- 5) да се води евиденција о резултатима контроле квалитета и о томе да ли је контрола квалитета полазних супстанци, материјала за паковање, међупроизвода, полупроизвода и готових галенских лекова, правилно процењена према спецификацији, с тим да процена квалитета израђеног галенског лека обухвата преглед и анализу документације о изради и процену одступања од одобрених поступака;
- 6) да ни једна серија галенског лека није пуштена у промет без одобрења одговорног фармацеута.

г) Опрема контролне лабораторије

Члан 39.

Контролна лабораторија располаже опремом погодном за извођење физичко-хемијске, фармацеутско-технолошке и микробиолошке контроле квалитета.

Опрема из става 1. овог члана сервисирана је, односно атестирана, квалификована, калибрисана и баждарена о чему се води евиденција

д) Резултати контроле квалитета

Члан 40.

Добијени резултати извршене контроле квалитета галенског лека евидентирају се.

Потписане и датиране евиденције представљају саставни део документације о изради серије галенског лека.

ђ) Узорци галенског лека

Члан 41.

Узорци сваке серије галенског лека чувају се најмање годину дана после истека рока употребе лека.

Галенска лабораторија чува узорке активних супстанци које су коришћене за израду галенског лека, најмање годину дана после истека рока употребе лека.

Узорци из става 1. овог члана морају бити доступни надлежном министарству ради контроле.

11. Израда стерилних галенских лекова

Члан 42.

У изради стерилних галенских лекова потребно је, осим општих захтева за израду галенских лекова, да се испуне и посебни захтеви с циљем смањења ризика од контаминације микроорганизмима, честицама и пирогенима.

Израда стерилних галенских лекова обавља се у чистим просторима, односно просторима одређене класе чистоће у зависности од поступка израде.

12. Полазне супстанце за израду стерилних галенских лекова

Члан 43.

Полазне супстанце које се користе у изради стерилних галенских лекова, осим општих захтева за полазне супстанце у изради галенских лекова, одговарају и захтевима важеће фармакопеје у погледу микробиолошке чистоће и садржаја ендотоксина.

За активне супстанце за које постоји монографија у фармакопеји, потребан је доказ да су оне усклађене са монографијом, односно сертификат о усклађености са монографијом фармакопеје, који се добија од произвођача, односно добављача.

Вода за израду стерилних галенских лекова редовно се контролише на хемијску и микробиолошку чистоћу, а када је то потребно и на ендотоксине.

13. Поступци израде стерилних галенских лекова

Члан 44.

У изради стерилних галенских лекова може да се примени поступак:

- 1) завршне стерилизације,
- 2) стерилне, мембранске филтрације,
- 3) асептични поступак израде.

1) Завршна стерилизација

Члан 45.

Стерилизација влажном топлотом је метода избора завршне стерилизације, осим у случају када су физичко-хемијске особине активне супстанце такве да није могуће применити ову методу стерилизације.

Услови стерилизације влажном топлотом су предмет одговарајуће валидације.

Параметри сваког циклуса стерилизације контролишу се и уписују у одговарајућу евиденцију.

У току израде галенских лекова поступком завршне стерилизације предузимају се све мере за спречавање присуства ендотоксина у опреми која се користи, као и унутрашњем паковању које је у непосредном контакту са стерилним галенским леком.

Израђен стерилан галенски лек пуни се, односно пакује у унутрашње паковање чији квалитет одговара захтевима фармакопеје за стерилне производе.

2) Стерилна филтрација

Члан 46.

Поступак стерилне филтрације и чистоћа радне средине у којој се обавља израда, одређује се узимајући у обзир ризик од микробиолошке контаминације.

Стерилна филтрација обавља се што је могуће ближе месту пуњења у контактном паковању. Операције после стерилне филтрације, а које могу да угрозе стерилност галенског лека, врше се у асептичним условима.

Раствори се филтрирају стерилним филтером чија је величина пора једнака или мања од 0,22 μm (микрометара). Особине филтера су дефинисане процедуром. Усклађеност квалитета сваке серије филтера гарантује сертификат произвођача, односно добављача филтера.

Интегритет филтера треба проверити непосредно пре употребе, када је то могуће, као и непосредно након употребе.

3) Асептичан поступак израде

Члан 47.

Асептичан поступак израде примењује се увек када је завршна стерилизација неизводљива.

Циљ асептичног поступка израде је да се одржи стерилност галенског лека израђеног од стерилних полазних супстанци и контактнег, унутрашњег паковања, употребом стерилисане опреме и материјала за израду према методама описаним у фармакопеји.

а) Асептичан поступак израде у затвореном систему

Члан 48.

Асептичан поступак израде у затвореном систему је поступак који омогућава узимање и пренос стерилног међупроизвода из једног у други део стерилне опреме, у коме систем затварања опреме и међупроизвод, односно материјал за пренос остају на месту током целог трајања процеса преноса. Пренос стерилног међупроизвода врши се тако да он није под непосредним утицајем околног радног простора.

Овакав поступак израде обавља се искључиво стерилним материјалом и опремом (шприцеви, игле, систем за пренос, систем за филтрацију, контејнери) и стерилним полазним супстанцама.

б) Асептичан поступак израде у отвореном систему

Члан 49.

Асептичан поступак израде сматра се као отворен систем када једна од фаза у изради није извршена у затвореном систему.

Посебну пажњу треба обратити на микробиолошку чистоћу опреме и евентуално присуство бактеријских ендотоксина.

Асептична израда у отвореном систему повезана је са стерилном филтрацијом.

14. Простор и опрема за израду стерилних галенских лекова

Члан 50.

Израда стерилних галенских лекова у галенској лабораторији апотеке, односно болничке апотеке обавља се у зонама које су класификоване према степену чистоће.

Класификација простора према величини честица, као и препоручене граничне вредности микробиолошке контаминације прописане су у Анексу 1 Смерница Добре произвођачке праксе које објављује министарство надлежно за послове здравља у „Службеном гласнику Републике Србије”.

Када је у поступку валидације процеса израде стерилног галенског лека утврђено да је потребно, пре почетка и у току израде галенских лекова у просторијама у којима се врши израда стерилних галенских лекова, обавља се рутинска контрола микробиолошке чистоће ваздуха, површина, уређаја и опреме у складу са процедуром, при чему се добијени резултати упоређују са утврђеним стандардима.

Опрема за пречишћавање воде валидира се и контролише уз успостављање граничних вредности за предузимање одговарајућих мера.

Помоћни системи у изради, а који могу да утичу на квалитет стерилног галенског лека (нпр. стерилна пара, гасови, компримовани ваздух), квалификовани су и на одговарајући начин контролисани, а у случају прекорачења успостављених граничних вредности предузимају се одговарајуће мере.

15. Зоне контролисаног притиска опремљене ламинарним струјањем ваздуха

Члан 51.

Зона контролисаног притиска састоји се од просторија за које је обнављање, односно измена ваздуха повезана са системом филтрације високе ефикасности за честице ваздуха (HEPA). Просторије су под притиском већим у односу на околне просторије различите класе чистоће. Разлике у притиску суседних просторија које припадају различитим класама чистоће су од 10 до 15 Pa. Зоне између којих је важно одржавање разлике у притисцима опремљене су инструментима за мерење притиска који се редовно бележи. Ови инструменти су повезани са алармним системом, или се обезбеђује други сигуран начин упозорења у случају пада притиска.

Рутинска контрола зона контролисаног притиска подразумева контролу ламинарности, брзине струјања ваздуха, протока и интегритета филтера.

Улазак у ове зоне омогућен је преко пропусника за материјале и особље.

Чишћење зона контролисаног притиска врши се у складу са валидираним поступком.

Микробиолошка контрола зона контролисаног притиска врши се редовно.

16. Критеријуми избора класе чистоће

Члан 52.

Свака операција у поступку израде стерилног галенског лека захтева одговарајући степен чистоће радне средине у циљу смањења ризика од контаминације честицама или микроорганизмима.

У случају завршне стерилизације са неуобичајеним ризиком од микробиолошке контаминације:

	Радна средина	Непосредно окружење
Израда	Класа С	Класа С
Пуњење	Класа А	Класа С*

* осим у случају израде у изолатору са повишеним притиском

Неуобичајени ризик од микробиолошке контаминације постоји када је природа производа таква да он представља средину повољну за раст микроорганизама, а није могуће извршити стерилну филтрацију пре пуњења, односно када поступак израде подразумева период чекања пре завршне стерилизације.

У случају завршне стерилизације без неуобичајеног ризика од микробиолошке контаминације:

	Радна средина	Непосредно окружење
Израда	Класа D	Класа D
Пуњење	Класа С	Класа D

У случају асептичног поступка и стерилне филтрације са високим ризиком од микробиолошке контаминације:

	Радна средина	Непосредно окружење
Изолатор са повишеним притиском	Класа А	Класа D
Просторија контролисаног притиска са ламинаром	Класа А	Класа В

Ако се најмање две етапе у изради стерилног галенског лека обављају у отвореном систему, сматра се да је ризик од микробиолошке контаминације висок.

У случају асептичног поступка и стерилне филтрације са малим ризиком од микробиолошке контаминације:

	Радна средина	Непосредно окружење
Изолатор са повишеним притиском	Класа А	Класа D
Просторија контролисаног притиска са ламинаром	Класа А	Класа D

Ако се израда стерилног галенског лека врши у затвореном систему, са стерилним материјалом који се не користи поново (шприцеви, игле) и са стерилним полазним супстанцама и пуњењем у стерилно контактано паковање, ризик од микробиолошке контаминације је мали.

У случају асептичног поступка и стерилне филтрације за опасне супстанце:

	Радна средина	Непосредно окружење

	Радна средина	Непосредно окружење
Изолатор са сниженим притиском	Класа А	Класа С
Просторија контролисаног притиска са ламинаром	Класа А	Класа В* Класа С**

* у случају повишеног ризика од микробиолошке контаминације

** у случају слабог ризика од микробиолошке контаминације

Члан 53.

Број лица присутних у зонама у којима се врши израда стерилних галенских лекова је минималан.

Сви запослени, укључујући и запослене задужене за чишћење и одржавање, имају обезбеђену обуку.

Запослени који учествују у изради стерилних галенских лекова носе одговарајућу одећу, у зависности од класе чистоће.

17. Израда стерилног галенског лека

Члан 54.

Прибор и материјали који ослобађају честице не уносе се у зону контролисаног притиска, у мери у којој је то могуће.

Приликом асептичног поступка израде, прибор, материјал и све што је неопходно за рад у зони контролисаног притиска, уноси се претходно стерилисано, на начин који онемогућава уношење контаминаната.

Временски интервал између прања, сушења и стерилизације опреме и прибора, као и између стерилизације и употребе, треба да је што краћи.

Временски интервал између почетка израде раствора, његове филтрације и стерилизације треба да је што краћи.

У случају када се за израду галенског лека не користе стерилне полазне супстанце, почетна контаминација полазних супстанци је минимална.

Стерилизациони процеси се валидирају.

Валидација асептичног поступка израде врши се симулацијом поступка израде уз коришћење хранљиве подлоге.

18. Контрола квалитета стерилног галенског лека

Члан 55.

Стерилност и други прописани захтеви у погледу квалитета стерилног галенског лека не процењују се само на основу резултата контроле квалитета на крају процеса израде, односно није довољан само резултат завршне контроле квалитета готовог галенског лека.

Без обзира на величину серије, гаранција стерилности обезбеђује се поштовањем захтева у погледу квалитета опреме, полазних супстанци и паковног материјала, валидацијом поступка израде и стерилизације, микробиолошком контролом и контролом честица у радној средини, као и одговарајућом обуком запослених.

Тест стерилности на готовом галенском леку представља последњу у низу контрола које омогућавају да се гарантује стерилност.

Узорци за тест стерилности су репрезентативни за серију.

Стерилни галенски лекови за парентералну примену, у поступку контроле квалитета, испитују се на пирогеност у складу са захтевима фармакопеје.

Престанак важења ранијег прописа

Члан 56.

Даном ступања на снагу овог правилника престаје да важи одредба члана 9 – у делу који се односи на услове у погледу кадра у галенској лабораторији, као и одредбе члана 21. тачка 9) реченица друга, члана 45. тачка 10) и члана 46. тачка 5) Правилника о ближим условима за обављање здравствене делатности у здравственим установама и другим облицима здравствене службе („Службени гласник РС”, бр. 43/06, 112/09, 50/10 и 79/11).

Ступање на снагу

Члан 57.

Овај правилник ступа на снагу осмог дана од дана објављивања у „Службеном гласнику Републике Србије”.

Број 110-00-00112/2011-03

У Београду, 27. децембра 2011. године

Министар,

проф. др **Зоран Станковић**, с.р.