



LEKARNIŠKA
ZBORNICA
SLOVENIJE

SLOVENE
CHAMBER
OF PHARMACY

PRAVILA DOBRE
LEKARNIŠKE PRAKSE
PRAVILA DOBRE
PROIZVODNE PRAKSE

LEKARNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE

**PRAVILA DOBRE
LEKARNIŠKE PRAKSE**

**PRAVILA DOBRE
PROIZVODNE PRAKSE**

Ljubljana, 2015

PRAVILA DOBRE LEKARNIŠKE PRAKSE PRAVILA DOBRE PROIZVODNE PRAKSE

Izdal in založil:

Lekarniška zbornica Slovenije, Vojkova cesta 48, Ljubljana

Uredila: Lidija Savnik, mag. farm., spec.

Lektorirali: Tea Kačar in Špela Zupan

Oblikovanje naslovnice: Maj Klemenčič

Prelom: Studio Signum d.o.o.

Tisk: Tiskarna Para d.o.o.

Naklada: 1200 izvodov

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

615.1(082)

PRAVILA dobre lekarniške prakse. Pravila dobre proizvodne prakse / [uredila Lidija Savnik]. - Ljubljana : Lekarniška zbornica Slovenije, 2015

ISBN 978-961-6196-41-3

1. Savnik, Lidija 2. Pravila dobre proizvodne prakse
279619840

KAZALO

PREDGOVOR	5
PRAVILA DOBRE LEKARNIŠKE PRAKSE (DLP)	7
Uvod.....	7
I. Splošne določbe	8
II. Farmacevtski strokovni delavci	8
III. Prostor	10
IV. Oprema	11
V. Strokovna dokumentacija	12
VI. Strokovna odgovornost delavcev	13
VII. Končne določbe	15
PRAVILA DOBRE PROIZVODNE PRAKSE (DPP)	17
1 Sistem kakovosti	17
2 Osebe	20
3 Prostor in oprema	22
4 Dokumentacija	25
5 Izdelava	31
6 Kontrola kakovosti	40
7 Reklamacije in odpoklic	43
8 Pogodbena proizvodnja in analize	44
9 Interni nadzor	45
10 Shranjevanje galenskih zdravil in distribucija	45

PREDGOVOR

Spoštovani!

Dobra lekarniška in dobra proizvodna praksa sta nastali zaradi potrebe po poenotenju kakovosti pri vseh izvajalcih lekarniške dejavnosti. Skrb za dobrobit pacienta je osnovno vodilo vsakega farmacevta ne glede na to ali deluje na področju izdelave zdravil ali je v neposrednem stiku s pacientom. Kakovost nam mora biti vedno na prvem mestu.

Skrbna priprava velikega števila strokovnjakov in sprejem dobrih praks na skupščini kot našega najvišjega organa je velik dogodek. Sprejete so bile enoglasno, kar kaže na zavedanje vsakega od nas, da le preko kakovostnega strokovnega delovanja lahko dosegamo naše poslanstvo, to je čim boljše pomagati pacientu. Knjižica, ki je pred vami, naj vam bo v pomoč za doseganje najvišjih možnih standardov, ki si jih postavljamo v lekarniški dejavnosti.

Zahvaljujem se članom delovnih skupin, ki sta pripravili praksi, še posebej obema predsednicama delovnih skupin Marini Urbanc, mag. farm., spec., za pripravo dobre lekarniške prakse in mag. Liljani Zwittinig Čop, mag. farm., spec. za pripravo dobre proizvodne prakse ter mag. Andreju Ferlanu, mag. farm., spec. za pregled in usmeritve pri pripravi dobre proizvodne prakse.

Miran Golub, mag. farm.

Predsednik lekarniške zbornice Slovenije

Na podlagi določil 4. točke 39. člena Zakona o lekarniški dejavnosti (Ur. l. RS, št. 36/2004) ter 5. alineje 9. člena statuta je Lekarniška zbornica Slovenije na skupščini 15. novembra 2012 sprejela

PRAVILA DOBRE LEKARNIŠKE PRAKSE (DLP)

UVOD

Namen dobre lekarniške prakse je zagotavljati, da vsi farmacevtski strokovni delavci v lekarni vsakemu pacientu ponudijo storitev primerne kakovosti. Poudarek mora biti na delovanju in svetovanju o pravilni uporabi zdravil in preostalih izdelkov za varovanje zdravja. Celovita lekarniška oskrba je usmerjena v aktivnosti za zagotavljanje zdravja in preprečevanje obolenosti populacije. Pri zdravljenju z zdravili mora biti storitev farmacevtskega strokovnega delavca usmerjena v doseganje največje možne koristi predpisanega zdravila ob sočasnem zmanjšanju neželenih učinkov. Zagotoviti je treba delitev odgovornosti za izid zdravljenja med pacientom in vsem vpletenim strokovnim osebjem.

Poslanstvo lekarniške prakse je zagotavljati zdravila ter druge izdelke in storitve za varovanje zdravja ter pomagati ljudem in družbi, da jih najbolje uporabijo. Vsi farmacevtski strokovni delavci, zaposleni v lekarni, morajo zagotoviti, da je storitev, ki jo zagotavljajo vsakemu pacientu, primerne kakovosti.

Zato dobra lekarniška praksa zahteva, da:

- je pri vseh dejanjih dobro pacientov prva skrb,
- so jedro lekarniške dejavnosti preskrba z zdravili in drugimi izdelki za varovanje zdravja, primerne informacije in nasvet za pacienta ter spremljanje učinkov uporabe,
- farmacevtski strokovni delavci promovirajo ustrezno uporabo zdravil,
- je cilj vsake lekarniške storitve jasno opredeljen in učinkovito posredovan vsem vpletenim.

I. SPLOŠNE DOLOČBE

1. člen

Pravila dobre lekarniške prakse določajo potek strokovnega dela v javnih in bolnišničnih lekarnah ter v njihovih organizacijskih enotah (v nadaljevanju: lekarna).

Ta pravila obravnavajo:

- farmacevtske strokovne delavce
- prostore
- opremo
- strokovno dokumentacijo
- strokovno odgovornost delavcev

II. FARMACEVTSKI STROKOVNI DELAVCI

2. člen

Farmaceutski strokovni delavci v lekarni so:

- magistri farmacije
- inženirji farmacije
- farmacevtski tehniki

Pri splošnih zahtevah glede lekarniških strokovnih delavcev morajo lekarne upoštevati veljavne predpise.

Nosilec lekarniške dejavnosti je magister farmacije, ki ima pomembno vlogo pri odločanju o uporabi zdravil. Zato potrebuje neodvisne, celovite, objektivne in sodobne informacije o terapijah in zdravilih, ki so v uporabi. Pri opravljanju poklica morajo farmacevtski strokovni delavci nenehno skrbeti za stalno strokovno usposobljenost na svojem delovnem področju, za kar so tudi osebno odgovorni.

3. člen

Lekarna oziroma delodajalec mora skrbeti za nenehno strokovno izpopolnjevanje strokovnih delavcev, najmanj toliko, kot je določeno v veljavnih predpisih. Strokovne vsebine izpopolnjevanj morajo biti prilagojene delovnemu področju strokovnih delavcev in kakovostno izvedene.

Lekarna o strokovnem izpopolnjevanju vodi ustrezno evidenco, iz katere sta razvidna udeležba na izpopolnjevanju in uspeh pri morebitnem preverjanju strokovnega znanja delavcev.

4. člen

Poleg organiziranih oblik strokovnega izpopolnjevanja se mora vsak farmacevtski strokovni delavec tudi sam sprotno strokovno izpopoljevati s spremljanjem domače in tuje strokovne literature in predpisov s področja svojega dela, kar mu mora lekarna oziroma delodajalec zagotoviti.

Magister farmacije mora svoje znanje v primerni obliki posredovati sodelavcem.

Farmaceutski strokovni delavci v okviru svojih kompetenc neodvisno strokovno svetujejo in posredujejo informacije tudi drugim zdravstvenim delavcem. Magister farmacije sodeluje v zdravstvenem timu pri obravnavi pacienta na vseh ravneh zdravstvene dejavnosti.

5. člen

Magister farmacije in drugi farmacevtski strokovni delavci v lekarni morajo svoje znanje primerno in razumljivo posredovati pacientom ter tako opravljati zdravstveno prosvetno dejavnost.

Posebno pozornost morajo posvečati zlasti:

- podajanju informacij o odmerjanju in uporabi zdravil, ki so predpisana na zdravniški oziroma veterinarski recept, ali zdravil, za katera zdravniški ali veterinarski recept ni potreben; način podajanja informacij in nasvetov mora biti prilagojen posameznemu uporabniku,
- primernosti zdravila za posameznika,
- zagotavljanju, da bo pacient razumel ustno in pisno navodilo,
- spodbujanju pacienta, da bo dosledno upošteval navodila za optimalen terapevtski izid zdravljenja,
- preprečevanju, odkrivanju in reševanju z zdravili povezanih problemov,
- svetovanju o varovanju zdravja in preprečevanju bolezni,
- svetovanju pri samozdravljenju.

Magister farmacije mora poleg terapevtskega upoštevati tudi socialni, pravni in ekonomski vidik posameznika ter predpise s področja varovanja osebnih podatkov.

6. člen

Farmacevtski strokovni delavci v lekarni morajo upoštevati kodeks lekarniške etike. Odnos med njimi mora biti kolegialen, ne pa tekmovalen; prizadevati si morajo za izboljšanje lekarniških storitev. Upoštevati morajo tudi veljavne predpise, ki preprečujejo oziroma zmanjšujejo verjetnost posrednega ali neposrednega ogrožanja zdravja pacientov.

III. PROSTORI

7. člen

Lekarniški prostori morajo ustrezati določbam predpisov, ki urejajo področje pogojev za opravljanje lekarniške dejavnosti, in dobri proizvodni praksi za galenske laboratorije.

8. člen

Prostori in njihova urejenost morajo omogočati:

- funkcionalnost
- preprečevanje zamenjave zdravil in drugih izdelkov
- pogoje za pripravo sterilnih izdelkov
- pogoje za varno opravljanje za zdravje nevarnih in škodljivih del
- zagotavljanje zasebnosti pri opravljanju lekarniške storitve

9. člen

Funkcionalnost pomeni, da so prostori zgrajeni tako, da ustrezajo svojemu namenu. Njihova namembnost je ustrezno označena v načrtu.

Če se zahteva, da je prostor svetel, morajo biti delovne površine osvetljene po veljavnih predpisih.

Temperatura in relativna vlaga v prostorih morata ustrezati predpisom veljavne farmakopeje in dobri proizvodni praksi za galenske laboratorije.

Čistost prostora se zagotavlja s postopki in metodami čiščenja za vse prostore in jih predpiše izvajalec lekarniške dejavnosti.

Za zagotavljanje mikrobiološke kakovosti farmacevtskih izdelkov pri pripravi, pakiranju, shranjevanju in prometu veljajo za prostore predpisi veljavne farmakopeje in dobra proizvodna praksa za galenske laboratorije.

Glede na namembnost prostorov je treba redno nadzorovati in evidentirati parametre okolja, to so temperatura, relativna vlaga, tlak, mikrobiološka kakovost in drugi.

Prostori morajo biti razporejeni na način, ki preprečuje križanje čistih in nečistih poti, medsebojno onesnaževanje pri izvajanju strokovnih del in zamenjavo uporabnih in neuporabnih zdravil.

IV. OPREMA

10. člen

Minimalno opremo določa predpis, ki ureja področje pogojev za opravljanje lekarniške dejavnosti.

Če lekarna opravlja dodatna dela, za katera je verificirana, mora imeti za to ustrezno opremo.

Oprema mora zagotavljati, da ne pride do zamenjave, kontaminacije zdravil in drugih izdelkov. Ustrezati mora zakonskim in internim predpisom. Zato mora biti narejena iz materialov, ki se dobro čistijo. Opremljena mora biti z navodilom za uporabo.

11. člen

Za delo s stroji in aparati morajo biti izdelana jasna in dostopna navodila. Za stroje in aparate je treba voditi evidenco o čiščenju, vzdrževanju in servisiranju.

12. člen

Merilna oprema mora biti overjena oziroma kalibrirana v skladu z veljavno zakonodajo.

V. STROKOVNA DOKUMENTACIJA

13. člen

Strokovna dokumentacija v lekarnah je primarna in sekundarna in je lahko v tiskani ali elektronski obliki. Biti mora overjena, ažurna in dostopna organom strokovnega nadzora in pooblaščenim osebam, določenim z zakonom.

14. člen

Primarna dokumentacija je verodostojen zapis strokovnih opravil.

Vanjo uvrščamo:

- zdravniške recepte
- veterinarske recepte
- evidence o izdaji zdravil na zdravniške in veterinarske recepte
- evidence o izdelavi in prometu zdravil, ki se predpisujejo na posebni zdravniški ali veterinarski recept
- dnevnik substanc za farmacevtsko uporabo
- evidenco o prometu in kupcih kemikalij
- knjigo reklamacij in odpoklicev
- evidenco podpisov in paraf vseh delavcev
- evidence strokovnih izobraževanj
- evidence, kot izhajajo iz poglavij III. Prostori in IV. Oprema
- dokumentacijo o umerjanju, overjanju, validaciji in vzdrževanju opreme
- druge potrebne evidence za izvajanje drugih strokovnih del, za katera je lekarna verificirana

15. člen

Sekundarna dokumentacija je predpis strokovnih opravil.

Vanjo uvrščamo:

- Kodeks magistralnih pripravkov
- Standardne operacijske postopke in Navodila za delo
- Varnostni list
- vso drugo dokumentacijo, ki jo zahtevajo veljavni predpisi

Lekarna mora imeti vse Standardne operacijske postopke, ki se nanašajo na dela, za katera je verificirana.

Seznam obveznih Standardnih operacijskih postopkov in priporočeno obliko in vsebino njihovih poglavij določa Lekarniška zbornica Slovenije.

VI. STROKOVNA ODGOVORNOST DELAVCEV

16. člen

Naloga farmacevtskih strokovnih delavcev v lekarnah je zagotavljati zdravila in druge izdelke ter kakovostne storitve pri preskrbi z zdravili in medicinskimi pripomočki, podajanje primernih informacij in nasvetov, spremljanje učinkov zdravljenja, promocijo zdravja, pacientovo skrb zase in optimizacijo predpisovanja in uporabe zdravil.

Lekarniška storitev vključuje dejavnosti, ki zagotavljajo dobre izide zdravljenja, in dejavnosti za preventivo.

Magister farmacije opravlja dejavnosti, ki se nanašajo na upravljanje z zdravili ob upoštevanju veljavne zakonodaje.

Magister farmacije je lahko del zdravstvenega tima in si v tem primeru deli odgovornost z drugimi zdravstvenimi strokovnjaki in pacienti za izid zdravljenja. Stalno razmerje z drugimi zdravstvenimi strokovnjaki se mora šteti za terapevtsko partnerstvo, ki vsebuje medsebojno zaupanje v vseh zadevah v zvezi s farmakoterapijo.

Magister farmacije nadzoruje in usmerja delo manj strokovno usposobljenih oseb v lekarni. Vodja lekarne je odgovoren za ustrezen potek strokovnega dela v lekarni.

17. člen

Strokovne odgovornosti vodstva morajo biti jasno določene in opredeljene ter v skladu z določili dobre lekarniške prakse. Če sta poslovodna funkcija in funkcija vodenja strokovnega dela ločeni, mora oseba, ki opravlja poslovodno funkcijo, zagotoviti pogoje za neodvisnost delovanja strokovnega vodenja in zagotavljati avtonomijo strokovnega vodja v smislu odločanja pri strokovnih vprašanjih.

Vodstvo mora zagotavljati napredek farmacevtske stroke in ustrezne lekarniške storitve ter skrbeti za:

- ustrezno kadrovsko pokritost, skladno z normativi v dejavnosti,
- predpisano izobraževanje in strokovno izpopolnjevanje zaposlenih strokovnih delavcev,
- zagotovitev strokovne integritete zaposlenih strokovnih delavcev, kar pomeni, da vodstvo ne sme zahtevati od magistra farmacije in drugih farmacevtskih strokovnih delavcev katerega koli dejanja, ki bi bilo v nasprotju z zahtevami veljavnih predpisov, kodeksa lekarniške etike, standardov dobre lekarniške prakse ali drugimi standardi, sprejetimi v okviru stanovskega združenja (zbornica, društvo).

18. člen

Magister farmacije nosi odgovornost za kakovostno preskrbo z zdravili, medicinsko tehničnimi pripomočki in drugimi izdelki, ki jih izdajajo oziroma prodajajo v lekarni. Pri tem mora upoštevati ustrezne pravne in strokovne predpise, smernice in priporočila, ki urejajo promet z zdravili in sredstvi za ohranjanje zdravja.

19. člen

Magister farmacije je odgovoren za pravilno shranjevanje zdravil in drugih izdelkov, kot je to predpisano v strokovni literaturi ali označeno na ovojnini izdelka.

Upoštevati mora, da se zdravila in drugi izdelki s krajšim rokom uporabnosti izdajajo prej.

Vsa zdravila s krajšim rokom uporabnosti morajo biti evidentirana.

Magister farmacije mora pri izdelkih, ki zahtevajo posebne pogoje shranjevanja in transporta, upoštevati postopke in pogoje.

20. člen

Magister farmacije mora pri izdaji zdravila pacientu svetovati in mu posredovati vsa potrebna navodila za pravilno in varno uporabo.

Magister farmacije in drugi strokovni delavci v lekarnah v skladu s svojimi pristojnostmi svetujejo pacientom o uporabi izdelkov, ki jih prodajajo v lekarni.

Pri svojem delu uporabljajo in upoštevajo veljavne protokole in smernice.

Strokovni delavci v lekarni seznanjajo paciente in druge obiskovalce z dejavnostmi, povezanimi s promocijo zdravja, skrbjo za zdrav način življenja in preprečevanjem bolezni.

Magister farmacije je pristojen za strokovno presojo in izbor promocijskih materialov, ki so v lekarni na voljo pacientom kot informacija za pomoč pri obvladovanju problemov, povezanih z zdravili, ter pri skrbi za zdrav način življenja.

21. člen

Pri izvajanju farmacevtske skrbi mora magister farmacije upoštevati Pravila dobre lekarniške prakse pri izvajanju farmacevtske skrbi, ki jih sprejme Lekarniška zbornica Slovenije. Magistri farmacije v lekarnah izvajajo farmacevtsko skrb za obvladovanje problemov, povezanih z zdravili, za doseganje pozitivnih izidov zdravljenja in obvladovanje stroškov zdravljenja.

VII. KONČNE DOLOČBE

22. člen

Za razlago določil teh pravil in navedbo veljavnih predpisov je pristojna Komisija za farmacevtska vprašanja pri Lekarniški zbornici Slovenije.

23. člen

Pravila dobre lekarniške prakse začnejo veljati osmi dan po sprejetju na skupščini Lekarniške zbornice Slovenije.

24. člen

Z dnem uveljavitve prenehajo veljati Pravila dobre lekarniške prakse, sprejeta na skupščini Lekarniške zbornice Slovenije 27. maja 1993.

Datum: 15.11.2012

Predsednica skupščine:
Martina Klanjšček, mag. farm., l.r.

Na podlagi določil 4. točke 39. člena Zakona o lekarniški dejavnosti (Ur. l. RS, št. 36/2004) ter 5. alineje 9. člena statuta je Lekarniška zbornica Slovenije na skupščini 16. aprila 2015 sprejela

PRAVILA DOBRE PROIZVODNE PRAKSE (DPP)

Določila dobre proizvodne prakse se uporabljajo v galenskih laboratorijih.

Dobra proizvodna praksa pokriva vsa področja, ki so kakorkoli povezana z izdelavo galenskih zdravil. Sem uvrščamo področja, kot so:

1. Sistem kakovosti
2. Osebj
3. Prostor in oprema
4. Dokumentacija
5. Izdelava
6. Kontrola kakovosti
7. Reklamacije in odpoklic
8. Pogodbena proizvodnja
9. Interni nadzor
10. Shranjevanje in distribucija

1 SISTEM KAKOVOSTI

Za sistem kakovosti je odgovorno najvišje vodstvo pravne osebe in vključuje tudi sodelovanje vodij posameznih enot. V procesu izdelave zdravil se morajo vsi sodelujoči zavedati pomena zagotavljanja kakovosti, ga razumeti in izvajati. Sistem zagotavljanja kakovosti mora biti v skladu z načeli in smernicami, ki zajemajo dobro proizvodno prakso, kontrolo kakovosti in dobro distribucijsko prakso. Galenski laboratorij mora imeti izdelan dokument, ki opredeljuje osnovne podatke in aktivnosti izdelave galenskih zdravil. Vzpostavljen mora biti tudi formalni postopek za redno pregledovanje sistema kakovosti. Pregled sistema kakovosti se izvaja periodično in se mora dokumentirati. Za zagotavljanje kakovosti moramo imeti kvalificirano strokovno osebje, ustrezne prostore, opremo in pripomočke.

Za galensko izdelavo zdravil moramo imeti vpeljan sistem obvladovanja tveganj.

1.1 ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI

Zagotavljanje kakovosti vključuje vse procese, ki lahko vplivajo na kakovost galenskih zdravil. Sistem zagotavljanja kakovosti mora opredeljevati:

- I. Načrtovanje in razvoj galenskih zdravil.
- II. Jasno določeno proizvodnjo in kontrolo kakovosti.
- III. Jasno določene odgovornosti osebja.
- IV. Predpisane proizvodne postopke, dobavo in uporabo ustreznih substanc za farmacevtsko uporabo in ovojnine.
- V. Predpisane postopke za kontrolo polizdelkov oziroma gotovih izdelkov vključno z validacijami.
- VI. Pravilno izvedbo procesa izdelave in preverjanja gotovih izdelkov glede na predpisane postopke.
- VII. Način karantene, ki onemogoča prodajo oziroma izdajo galenskih zdravil pred zaključkom končne kontrole posamezne serije galenskega zdravila in sproščanjem, ki jo izvede pooblaščen oseba.
- VIII. Predpisane pogoje shranjevanja galenskih zdravil in njihovo distribucijo, s čimer je zagotovljena kakovost izdelka do konca roka uporabnosti.
- IX. Predpisane postopke interne presoje kakovosti, ki omogoča redno ocenjevanje učinkovitosti in uporabnosti sistema zagotavljanja kakovosti.

1.2 DOBRA PROIZVODNA PRAKSA ZA GALENSKA ZDRAVILA

Dobra proizvodna praksa je del procesa za doseganje kakovosti, ki zagotavlja dosledno izdelavo in kontrolo kakovosti glede na specifikacijo izdelka. Osnovne zahteve dobre proizvodne prakse:

- I. Vse faze izdelave morajo biti jasno definirane in sistematično nadzorovane. Lastnoročni zapisi ali parafirani izpisi instrumentov faz izdelave dokazujejo, da so bile vse faze opravljene v skladu z zahtevami. Zabeleženi in raziskani morajo biti vsi odstopi.
- II. Definiranje kritičnih faz izdelave posameznega izdelka in validacija.
- III. Kvalificirano in usposobljeno osebje, ki mora biti usposobljeno za pravilno izvajanje postopkov.
- IV. Ustrezni prostori.
- V. Ustrezna oprema in servisiranje.
- VI. Substance za farmacevtsko uporabo.
- VII. Odobreni postopki in navodila, ki morajo biti napisani jasno in nedvoumno.

- VIII. Shranjevanje in distribucija, ki zagotavljata kakovost izdelka skozi celoten rok uporabnosti izdelka.
- IX. Zapisi o izdelavi in distribuciji izdelkov omogočajo sledljivost posamezne serije galenskega zdravila.
- X. Sistem za odpoklic katerekoli serije galenskega zdravila.
- XI. Urejen sistem reklamacij, s katerim lahko raziščemo in ugotovimo vzrok napak v kakovosti ter jih odpravimo.

1.3 KONTROLA KAKOVOSTI

Kontrola kakovosti je del dobre proizvodne prakse. Zajema vzorčenje, specifikacije, preizkušanje, organizacijo, dokumentacijo in postopek sproščanja za vstopne materiale, polizdelke in gotove izdelke. Osnovne zahteve za kontrolo kakovosti:

- I. Primerni prostori, usposobljeno osebje, odobreni postopki za vzorčenje, preizkušanje in pregled vstopnih materialov, polizdelkov in gotovih izdelkov.
- II. Vzorčenje vstopnih materialov, polizdelkov in gotovih izdelkov za kontrolo kakovosti.
- III. Validirane metode za preizkušanje.
- IV. Lastnoročni zapisi ali parafirani izpisi instrumentov dokazujejo, da so bila izvedena zahtevana vzorčenja in preizkušanja ter da so bili pregledi opravljeni v skladu z zahtevami. Zabeleženi in raziskani morajo biti vsi odstopi od zahtev.
- V. Gotovi izdelki morajo ustrezati specifikacijam in biti pravilno označeni.
- VI. Zapisi pregledov in preizkušanj substanc za farmacevtsko uporabo, polizdelkov in gotovih izdelkov morajo biti ocenjeni glede na specifikacijo. V pregled je zajeta tudi proizvodna dokumentacija, vključno z ocenjevanjem odstopov od specificiranih postopkov.
- VII. Način karantene, ki onemogoča prodajo oziroma izdajo galenskih zdravil pred zaključkom končne kontrole posamezne serije galenskega zdravila in sproščanjem, ki jo izvede pooblaščen oseba.
- VIII. Shranjevanje zadostne količine referenčnih vzorcev za preiskavo v primeru reklamacij. Referenčne vzorce praviloma shranjujemo v končni ovojnini, razen v primeru velikih pakiranj.

2 OSEBJE

Za izvajanje vseh predpisanih nalog moramo imeti dovolj strokovno usposobljenega osebja. Osebne odgovornosti posameznika morajo biti zapisane in jasno razumljive. Osebje se mora zavedati načel in smernic dobre proizvodne prakse, izvedena morajo biti začetna in nadaljevalna usposabljanja.

Organizacijska shema z jasnimi opisi nalog in pooblastili za odgovorne osebe mora biti potrjena v skladu z internimi akti. Te naloge odgovorna oseba lahko prenese na namestnika, ki je ustrezno strokovno usposobljen.

2.1 KLJUČNO OSEBJE

Med ključno osebje uvrščamo vodjo proizvodnje, vodjo kontrole kakovosti in odgovorno osebo za sproščanje. Vodja proizvodnje in vodja kontrole kakovosti morata biti neodvisna drug od drugega. Odgovorna oseba za sproščanje je lahko vodja kontrole kakovosti. Če sistemizacija omogoča, je odgovorna oseba za sproščanje neodvisna od kontrole kakovosti in proizvodnje.

Odgovornosti vodje proizvodnje:

- I. Zagotavlja proizvodnjo, shranjevanje in distribucijo galenskih zdravil v skladu s predpisi, ki zagotavljajo galenska zdravila predpisane kakovosti.
- II. Odobri proizvodno dokumentacijo in zagotovi njeno dosledno izvajanje.
- III. Zagotavlja, da zapisnike o proizvodnji pred posredovanjem v službo za kontrolo kakovosti pregleda, oceni in podpiše pooblaščen osebja.
- IV. Nadzoruje vzdrževanje prostorov za izdelavo galenskih zdravil in opreme.
- V. Načrtuje in zagotavlja izvedbo validacij.
- VI. Načrtuje in omogoči izobraževanje osebja.

Odgovornosti odgovorne osebe za sproščanje:

- I. Odobri ali zavrne substance za farmacevtsko uporabo, ovojnino, polizdelke in gotove izdelke glede na specifikacije.
- II. Oceni zapisnike o proizvodnji.
- III. Zagotovi izvedbo vseh potrebnih preizkusov.
- IV. Odobri specifikacije, navodila za vzorčenje, metode preizkusov in druge postopke kontrole kakovosti.
- V. Nadzoruje vzdrževanje prostorov za izdelavo galenskih zdravil in opreme.

- VI. Načrtuje in zagotavlja izvedbo validacij.
- VII. Načrtuje in omogoči izobraževanje osebja.

Skupne odgovornosti vodje proizvodnje in vodje kontrole kakovosti:

- I. Odobritev pisnih postopkov.
- II. Nadzor in kontrola prostorov za izdelavo galenskih zdravil in opreme.
- III. Vzdrževanje čistoče v prostorih za izdelavo galenskih zdravil.
- IV. Validiranje procesov.
- V. Izpopolnjevanje znanja.
- VI. Odobritev in nadzor dobaviteljev substanc za farmacevtsko uporabo.
- VII. Spremljanje in kontrola klimatskih pogojev pri shranjevanju substanc za farmacevtsko uporabo in izdelkov.
- VIII. Arhiviranje zapisnikov o proizvodnji.

2.2 IZPOPOLNJEVANJE ZNANJA

Pred začetkom opravljanja nalog v proizvodnem procesu moramo zagotoviti začetno usposabljanje osnov DPP, poznavanja splošnih postopkov in navodil za delo za vse osebje, ki vstopa v prostore za izdelavo galenskih zdravil oziroma prostore službe za kontrolo kakovosti.

Vsi zaposleni morajo imeti znanje o dobri proizvodni praksi in znanje o nalogah, ki jih opravljajo. Potrebna so stalna izpopolnjevanja in preverjanja znanja. Izdelani morajo biti plani izobraževanj, ki jih odobrita vodja proizvodnje ali vodja kontrole kakovosti. O izpopolnjevanjih vodimo evidence.

2.3 OSNOVNI HIGIENSKI STANDARDI

- I. Oblikovati moramo programe za vzdrževanje higiene, ki predpisujejo zdravstveno in higiensko prakso ter oblačenje osebja. Navodila morajo biti jasna, da jih zna dosledno izvajati vsak, ki vstopa v prostore za izdelavo galenskih zdravil oziroma prostore kontrole kakovosti.
- II. Vse osebje mora ob sprejemu v službo opraviti usmerjen zdravniški pregled.
- III. Pri izdelavi galenskih zdravil veljajo posebni ukrepi, kar pomeni, da v prostorih za izdelavo galenskih zdravil ne sme delati nobena oseba z infekcijsko boleznijo ali odprtimi ranami na izpostavljenih delih telesa.
- IV. Vsaka oseba, ki vstopa v prostore za izdelavo galenskih zdravil, mora nositi predpisana zaščitna oblačila.

-
- V. Obiskovalcev oziroma neusposobljenega osebja praviloma ne smemo voditi v prostore za izdelavo galenskih zdravil in prostore za kontrolo kakovosti. V nujnih primerih jih opremimo z osebnimi zaščitnimi sredstvi in seznanimo z načinom obnašanja v teh prostorih.
 - VI. V prostorih za izdelavo galenskih zdravil in skladiščnih prostorih je prepovedano kajenje, uživanje hrane in pitje. Prepovedano je tudi shranjevanje hrane, pijače, cigaret in osebnih predmetov.
 - VII. Preprečiti moramo vsak neposreden stik med rokami delavca in izdelkom ali delom opreme, ki prihaja v stik z izdelkom.

3 PROSTORI IN OPREMA

Prostori za izdelavo galenskih zdravil in oprema morajo omogočati ustrezno izvedbo delovnega postopka, zmanjševanje možnosti napak, učinkovito čiščenje in vzdrževanje. Prostori in oprema morajo biti zasnovani tako, da preprečujejo navzkrižno kontaminacijo in druge neugodne učinke na kakovost galenskih zdravil.

3.1 PROSTORI ZA IZDELAVO GALENSKIH ZDRAVIL

Razporeditev in funkcionalnost prostorov za izdelavo galenskih zdravil mora biti taka, da zmanjšuje tveganje za kontaminacijo substanc za farmacevtsko uporabo in izdelkov. Vzdrževani morajo biti tako, da posegi ne predstavljajo nevarnosti za kakovost izdelkov. Čistiti jih je treba v skladu s pisnimi navodili.

Klimatski pogoji v prostorih za izdelavo galenskih zdravil morajo zagotavljati izdelavo kakovostnih galenskih zdravil in ne smejo vplivati na delovanje opreme.

Prostori za izdelavo galenskih zdravil morajo biti zaščiteni pred vdorom žuželk in drugih živali.

Vstop v prostore za izdelavo galenskih zdravil mora onemogočati dostop nepooblaščenim osebam, prav tako pa se prostori, namenjeni proizvodnji, shranjevanju in kontroli kakovosti, ne smejo uporabljati kot prehod.

- I. Pri načrtovanju prostorov za izdelavo galenskih zdravil je treba določiti logični potek izdelave.
- II. Prostori za izdelavo galenskih zdravil in prostori za shranjevanje polizdelkov morajo zagotavljati (logičen) optimalen potek delovnega procesa

- tako, da se zmanjša možnost zamenjave, prepreči navzkrižna kontaminacija oziroma da proizvodne faze potekajo v pravilnem zaporedju.
- III. Notranje površine prostorov, v katerih se substance za farmacevtsko uporabo, stična ovojnina in polizdelki vzorčijo, izdelujejo ali polnijo, morajo biti gladke, brez razpok in ne smejo odpuščati delcev. Zagotavljati morajo enostavno in učinkovito čiščenje.
 - IV. Inštalacije morajo biti nameščene tako, da ne ovirajo izvedbe delovnega procesa in se enostavno čistijo (nimajo mrtvih kotov). Primerno je, da so nameščene tako, da so za vzdrževanje dostopne z zunanje strani.
 - V. Otoki morajo biti ustreznih dimenzij in imeti morajo primerne zapore.
 - VI. V prostorih, kjer med procesom tehtanja oziroma izdelave galenskega zdravila nastaja prah ali tehtamo oziroma izdelujemo galenska zdravila iz hlapnih sestavin, moramo zagotoviti ustrezno odsesavanje oziroma prezračevanje.
 - VII. Prostori za izdelavo morajo biti primerno osvetljeni.
 - VIII. Medfazna kontrola v prostorih za izdelavo mora potekati brez nevarnosti za samo proizvodnjo in za kakovost izdelka.

3.2 PROSTORI ZA SHRANJEVANJE VSTOPNIH MATERIALOV

- I. Prostori za shranjevanje morajo biti primerno veliki in omogočati urejeno shranjevanje substanc za farmacevtsko uporabo, ovojnine, polizdelkov in gotovih izdelkov.
- II. Prostori za shranjevanje morajo biti načrtovani in opremljeni tako, da omogočajo urejeno shranjevanje vstopnih materialov. Biti morajo čisti in suhi. Temperatura in vlaga morata biti znotraj predpisanih meja. Klimatske pogoje moramo sproti preverjati in beležiti.
- III. Prostor za sprejem mora biti načrtovan tako, da je zaščiten pred vremenskimi vplivi. Omogočeno mora biti čiščenje transportne ovojnine.
- IV. Prostori ali oprema za karanteno morajo biti jasno označeni.
- V. Prostori ali oprema za vzorčenje substanc za farmacevtsko uporabo morajo biti prostorsko ločeni. Preprečevati morajo kontaminacijo in navzkrižno kontaminacijo substanc.
- VI. Prostori ali oprema za zavrnjene substance za farmacevtsko uporabo in ovojnino morajo biti ločeni.
- VII. Narkotične in psihotropne substance za farmacevtsko uporabo shranjujemo v zavarovanih prostorih pod ključem.
- VIII. Tiskano ovojnino shranjujemo posebej skrbno, da onemogočimo možnost zamenjav.

3.3 PROSTORI ZA KONTROLO KAKOVOSTI

- I. Prostori za kontrolo kakovosti morajo biti ločeni od prostorov za izdelavo galenskih zdravil.
- II. Prostori za kontrolo kakovosti morajo biti načrtovani tako, da je omogočeno tudi shranjevanje referenčnih vzorcev in dokumentacije.
- III. Za občutljive aparature je treba zagotoviti prostore, ki so zaščiteni pred vibracijami, električnimi motnjami, vlago ipd.

3.4 POMOŽNI PROSTORI

- I. Prostori za odmor morajo biti ločeni od proizvodnih prostorov.
- II. Garderobe in sanitarije morajo biti zadostne glede na število uporabnikov. Sanitarije ne smejo biti neposredno povezane s proizvodnimi prostori.
- III. Prostori za vzdrževanje opreme morajo biti ločeni od proizvodnih prostorov. Deli strojev in orodje za vzdrževanje strojev, ki ga shranjujemo v prostorih za izdelavo, morajo biti shranjeni v posebni omarici, ki je primerno označena in namenjena samo temu.

3.5 OPREMA

- I. Proizvodna oprema mora biti načrtovana, postavljena in vzdrževana v skladu z namenom uporabe.
- II. Vsi posegi na posamezni opremi morajo biti zabeleženi in izvedeni tako, da ne ogrožajo kakovosti izdelkov.
- III. Proizvodna oprema mora biti oblikovana tako, da omogoča temeljito čiščenje v skladu s pisnimi navodili.
- IV. Proizvodna oprema mora biti čiščena in vzdrževana tako, da ne predstavlja vira navzkrižne kontaminacije.
- V. Proizvodna oprema ne sme predstavljati nevarnosti za izdelke. Deli opreme, ki prihajajo v stik z izdelkom, ne smejo biti reaktivni, aditivni ali adsorptivni v tolikšni meri, da bi vplivali na kakovost izdelka ali predstavljali nevarnost zanj.
- VI. Za proizvodnjo in kontrolo kakovosti moramo zagotoviti tehtnice in merilno opremo s primernim območjem in natančnostjo za predvideno proizvodnjo. Merilna oprema, tehtnice in oprema za kontrolo mora biti kalibrirana in preverjana v določenih časovnih presledkih in v skladu s strokovnimi metodami. Zapise omenjenih preskusov je treba shranjevati.

- VII. Pokvarjeno opremo je treba čim prej odstraniti iz proizvodnih prostorov ali vsaj označiti, da je v okvari.

4 DOKUMENTACIJA

Dokumentacija je del sistema zagotavljanja kakovosti. Preprečuje možne napake ustnega dogovora in omogoča sledljivost proizvodnje. Sestavljajo jo splošni postopki, specifikacije, tehnološki postopki in zapisniki o proizvodnji posamezne serije izdelka. Urejena mora biti hierarhično. Najvišji nivo predstavlja poslovnik, sledijo organizacijski predpisi, splošni postopki, tehnološki postopki, specifikacije, navodila za delo in obrazci. Vsaka vrsta dokumentov vsebuje sklice na dokumente tako na višjem kot tudi na nižjem nivoju. Vse dokumente moramo redno pregledovati in obnavljati. Frekvenco pregledov si predpišemo v splošnem postopku, ki se nanaša na obvladovanje dokumentacije.

- I. Poslovnik je dokument, v katerem opišemo način delovanja proizvodne enote (galenski laboratorij).
- II. Organizacijski predpisi so dokumenti, v katerih opišemo posamezne procese (npr. Izdelovanje zdravil, Zagotavljanje kakovosti).
- III. Splošni postopki so navodila za izvajanje določenih operacij, ki jih vedno izvajamo na enak način (npr. čiščenje, preoblačenje, kontrola klimatskih pogojev, vzorčenje, reševanje reklamacij, odpoklic izdelka ...).
- IV. Tehnološki postopki vsebujejo navodila za proizvodnjo, polnjenje in pakiranje posameznega izdelka. Vključujejo tudi navodila za izvajanje medprocesne kontrole kakovosti.
- V. Specifikacije so nabor zahtev, ki definirajo kakovost substanc za farmacevtsko uporabo, ovojnine, polizdelka ali gotovega izdelka in služijo kot osnova za oceno kakovosti.
- VI. Navodila za delo so dokumenti, ki se nanašajo na točno določena opravila (npr. navodilo za delo s tehtnico, navodilo za vzdrževanje in čiščenje tehtnice ...).
- VII. Na nivo Obrazcev uvrščamo:
 - Zapisnik o proizvodnji posamezne serije izdelka in mora vsebovati vse ključne zapise, ki se nanašajo na proizvodnjo serije tako, da je razvidna sledljivost posameznih faz. Vpisi so lahko ročni ali računalniški, biti pa morajo podpisani ali parafirani in datirani. Vsi vpisi morajo biti čitljivi in neizbrisni v za to namenjenih rubrikah. Tudi popravki morajo biti čitljivi, da lahko razberemo prvoten zapis. V zapisnik o proizvodnji vnašamo

tudi rezultate medprocesne kontrole. Zapisnike o proizvodnji moramo hraniti še najmanj eno leto po izteku roka uporabnosti izdelka, na katerega se nanašajo.

- Evidence: o klimatskih pogojih, čiščenju ipd.

V primeru računalniškega vodenja podatkov, moramo zagotoviti, da sme samo pooblaščen osebje vnašati in spreminjati podatke. Vse spremembe podatkov morajo biti evidentirane. Dostop do posameznih delov računalniškega programa mora biti definiran s sistemom gesel. Vsi elektronsko zapisani podatki morajo biti dosegljivi najmanj eno leto po izteku roka uporabnosti izdelka. Elektronsko shranjeni podatki morajo biti zaščiteni proti izgubi ali poškodbi podatkov, v obliki dvojnika ali varnostne kopije in prenosa na druge sisteme shranjevanja.

Vsi dokumenti morajo biti napisani v razumljivem jeziku, pregledani in potrjeni s strani odgovorne osebe in posredovani izvajalcem postopkov, ki jih morajo prebrati, razumeti in delati v skladu z zahtevami v njih, kar potrdijo s podpisom (velja tudi elektronski podpis).

4.1 POSLOVNIK

Poslovnik je krovni dokument, v katerem opišemo način delovanja proizvodne enote. Vsi ostali dokumenti so mu podrejeni.

4.2 ORGANIZACIJSKI PREDPIS

V Organizacijskih predpisih opišemo vse aktivnosti na nivoju posameznega procesa, ki so potrebne, da proces nemoteno poteka. Tako npr. za proces izdelovanja zdravil potrebujemo substance za farmacevtsko uporabo, ki jih moramo nabaviti, za izvedbo nakupa moramo definirati kakovost substanc itd. Organizacijski predpisi so v sistemu dokumentacije podrejeni Poslovniku in nadrejeni Splošnim in Tehnološkim postopkom.

4.3 SPLOŠNI POSTOPKI

V splošnih postopkih najprej opišemo namen postopka, definiramo osebje, ki sodeluje v procesih, ki jih postopek določa, definiramo tudi pripomočke, ki jih pri delu potrebujemo, opišemo sam postopek, navedemo nadrejene in podrejene dokumente ter vire literature, na osnovi katerih smo postopek napisali.

4.4 TEHNOLOŠKI POSTOPKI

Tehnološki postopki vsebujejo natančna navodila za izdelavo posameznega izdelka, vključno s potrebnimi vstopnimi materiali, njihovo kakovostjo in količino, natančno opisanimi vsemi fazami izdelave, medprocesnimi kontrolami, embalažnimi elementi, polnjenjem in pakiranjem. V tehnoloških postopkih navedemo nadrejene in podrejene dokumente.

Tehnološki postopki praviloma vsebujejo:

- I. Šifro in naziv izdelka.
- II. Farmacevtsko obliko, vključno z velikostjo serije in jakostjo izdelka.
- III. Seznam vseh substanc za farmacevtsko uporabo, ki vstopajo v proizvodnjo, s šiframi, nazivi, vključno s količinami in zahtevami za kakovost.
- IV. Naveden proizvodni prostor in opremo, na kateri bomo izdelek delali.
- V. Podatke o načinu priprave opreme (čiščenje, priprava, kalibracije, sterilizacija ...).
- VI. Natančen opis posameznih faz izdelave izdelka v pravem zaporedju.
- VII. Navodila za medprocesne kontrole, vključno z vzorčenjem in dovoljenimi odstopanji.
- VIII. Pogoje shranjevanja polizdelka, vključno z označevanjem.
- IX. Varnostne ukrepe.
- X. Velikost vsebnikov za polnjenje, planirano število, maso ali volumen polnjenja v vsebniku.
- XI. Seznam embalažnih elementov s šiframi in nazivi in s količino za standardno velikost serije.
- XII. Navedene splošne postopke, ki so povezani s pripravo prostorov za polnjenje in pakiranje.
- XIII. Opis delovnih faz polnjenja in pakiranja, vključno z delovno opremo.

4.5 SPECIFIKACIJE

4.5.1 Specifikacije substanc za farmacevtsko uporabo

Specifikacije praviloma vsebujejo:

- I. Šifro in naziv substance za farmacevtsko uporabo, monografijo, ki ji odgovarja, dobavitelja in proizvajalca.
- II. Nabor zahtev za kakovost substance za farmacevtsko uporabo po farmakopeji in internih kazalnikov kakovosti z dovoljenimi mejami odstopanja, vključno z načinom shranjevanja.

-
- III. Varnostne ukrepe za rokovanje s substanco za farmacevtsko uporabo (npr. varnostni list).

4.5.2 Specifikacije ovojnine – stične, tiskane

Specifikacije praviloma vsebujejo:

- I. Šifro in naziv ovojnine, dobavitelja in proizvajalca.
- II. Nabor zahtev za kakovost embalažnega materiala.
- III. Odboren vzorec tiskane ovojnine.

4.5.3 Specifikacije za polizdelke

Specifikacije praviloma vsebujejo:

- I. Šifro in naziv polizdelka.
- II. Sestavo in zahtevane lastnosti za polizdelek.
- III. Nabor zahtev za kakovost polizdelka z dovoljenimi mejami odstopanja.
- IV. Način in čas shranjevanja polizdelka.
- V. Rok uporabnosti polizdelka.

4.5.4 Specifikacije za gotove izdelke

Specifikacije praviloma vsebujejo:

- I. Šifro in naziv izdelka.
- II. Sestavo in zahtevane organoleptične lastnosti za izdelek.
- III. Embalažne elemente za gotov izdelek.
- IV. Nabor zahtev za kakovost gotovega izdelka z dovoljenimi mejami odstopanja.
- V. Način shranjevanja gotovega izdelka.
- VI. Rok uporabnosti gotovega izdelka.

4.6 NAVODILA ZA DELO

Navodila za delo se nanašajo na točno določena opravila in so navadno vezana na rokovanje z določeno opremo. V obliki navodil so navodila za delo s posamezno napravo, navodila za njeno vzdrževanje in čiščenje.

4.7 OBRAZCI

Obrazci se navadno navezujejo na določen dokument in so mu zato podrejeni. Med obrazce štejemo tiste dokumente, v katere ročno vpisujemo podatke.

4.7.1 Zapisnik o proizvodnji

Zapisnik o proizvodnji moramo voditi za vsako proizvodno serijo. Osnova za zapisnik o proizvodnji je odobren tehnološki postopek. Zapisnik o proizvodnji mora zagotavljati, da proizvodnja izdelka poteka vedno po enakem postopku. Zagotovljena mora biti sledljivost sprememb zapisnika. Vsebovati mora številko proizvodne serije. V zapisniku o proizvodnji mora biti na začetku del, kjer izvajalec potrdi, da so prostori in oprema očiščeni. V zapisnik o proizvodnji je treba sproti vpisovati opravljene faze dela in jih parafirati. Ob zaključku proizvodnje odgovorna oseba za proizvodnjo zapisnik pregleda in podpiše.

Zapisnik o proizvodnji vsebuje naslednje podatke:

- I. Šifro in naziv izdelka.
- II. Seznam substanc za farmacevtsko uporabo s šiframi, količinami in serijami ter prostor za vpis natehtane količine in serije substance za farmacevtsko uporabo in podpis izvajalca.
- III. Zahtevano opremo za proizvodnjo in prostor, v katerem poteka proizvodnja.
- IV. Datum in čas začetka in konca proizvodnje.
- V. Faze proizvodnje.
- VI. Prostor za podpis ali parafo izvajalca posamezne faze dela.
- VII. Podpisane ali parafirane zapise medprocesnih kontrol z rezultati.
- VIII. Izkoristke posameznih faz proizvodnje.
- IX. Opombe.
- X. Vzorčenje, kontrolo kakovosti polizdelka in dovoljenje za polnjenje.
- XI. Seznam ovojnine s šiframi in planiranimi količinami ter prostor za vpis porabljene količine in podpis izvajalca.
- XII. Zahtevano opremo in prostor za polnjenje.
- XIII. Datum in čas začetka in konca polnjenja in pakiranja.
- XIV. Faze polnjenja in pakiranja, vključno z maso polnjenja in dovoljenimi odstopanji.
- XV. Podpis ali parafo izvajalca posameznih faz polnjenja in pakiranja.
- XVI. Podpisane ali parafirane zapise medprocesnih kontrol in rezultate.

-
- XVII. Po možnosti naj zapisnik o proizvodnji vsebuje vzorce uporabljene potiskane ovojnine, ki so že opremljeni s serijo in rokom uporabnosti izdelka.
 - XVIII. Opombe.
 - XIX. Izdelano količino izdelka.
 - XX. Izkoristek proizvodnega procesa.

4.7.2 Evidence

Evidence vsebujejo naslednje podatke:

- I. Vzdrževanje in čiščenje.
- II. Izpopolnjevanje osebja.
- III. Spremljanje klimatskih pogojev.
- IV. Kontrola mrčesa.

4.8 ZAPISNIKI O PREJEMU IN VZORČENJU

Vsak prejem substance za farmacevtsko uporabo, stične ali tiskane ovojnine spremlja zapisnik, ki vsebuje:

- I. Naziv substance za farmacevtsko uporabo ali ovojnine.
- II. Datum prejema.
- III. Dobavitelja, in če je možno, proizvajalca.
- IV. Deklaracijo substance za farmacevtsko uporabo (Ph. Eur. ipd.).
- V. Serijo dobavitelja oziroma proizvajalca.
- VI. Celokupno dobavljeno količino in število vsebnikov.
- VII. Dodeljeno serijsko številko in rok za ponovno preizkušanje, če substance za farmacevtsko uporabo ne porabimo do takrat.
- VIII. Opombe (npr. O stanju vsebnikov).

4.9 DOKUMENTI IZDAJE

Dobavnice in računi morajo vsebovati podatke, ki omogočijo odpoklic galenskega zdravila v primeru napake. Zato morajo vsebovati:

- I. Naziv in šifro izdelka.
- II. Količino izdelka.
- III. Serijo in rok uporabnosti.

4.10 OSTALA DOKUMENTACIJA

Zaradi preglednosti dogajanja v proizvodnji je treba voditi dokumentacijo tudi o:

- I. Validacijah.
- II. Montažah in kalibracijah.
- III. Reklamacijah.
- IV. Odpoklicih.
- V. Vračilih.
- VI. Dnevnike opreme s podatki o dnevnem delu, čiščenju, validacijah, umerjanjih, vzdrževanju, popravilih, ki jih morajo podpisati izvajalci.
- VII. Dnevnike prostorov s podatki o dnevnem delu, čiščenju in vzdrževanju.

5 IZDELAVA

Faze proizvodnje morajo slediti tehnološkemu postopku, da lahko zagotovimo predpisano kakovost galenskih zdravil:

- Proizvodnjo izvaja in nadzira odgovorno osebje.
- Ravnanje s substancami za farmacevtsko uporabo in izdelki (prejem, karantena, vzorčenje, shranjevanje, označevanje, tehtanje, proizvodnja, polnjenje, pakiranje in distribucija) mora biti v skladu s splošnimi postopki.
- Substance za farmacevtsko uporabo:
 - I. Premestimo v karanteno in preverimo, da ustrezajo naročenemu. Vsebnike očistimo. Če so vsebniki poškodovani, je to treba zabeležiti v zapisnik o prevzemu in vzorčenju, da s tem seznanimo službo za kontrolo kakovosti. Enako velja tudi za kupljene polizdelke.
 - II. Na osnovi zahtevka za vzorčenje surovin služba za kontrolo kakovosti izvede vzorčenje in označi s signaturo »vzorčeno« enote, ki so bile vzorčene.
 - III. Premestimo v skladišče zalog, ko služba za kontrolo kakovosti potrdi njihovo ustreznost. Vsako embalažno enoto označimo z oznako »ustreza«.
 - IV. Substance za farmacevtsko uporabo, ki ne ustrezajo, označimo z oznako »ne ustreza«. Sprožimo postopek reklamacije in jih shranjujemo v karanteni do razrešitve reklamacije.
 - V. Substance za farmacevtsko uporabo in izdelke moramo shranjevati pri pogojih, ki so v skladu z navodilom proizvajalca, ločeno po posameznih serijah.
- Proizvodnja mora potekati tako, da ne pride do kontaminacije izdelka.
- Pri delu s praškastimi snovmi moramo poskrbeti za posebne varnostne ukrepe, ki preprečujejo nastajanje in širjenje prahu.
- Med proizvodnjo mora biti vse, kar uporabljamo v proizvodnji, označeno z

-
- nazivom izdelka ali substance za farmacevtsko uporabo, serijo in količino. Oznake za vsebnike, opremo in prostore za izdelavo morajo biti jasne in nedvoumne. Uporabljamo lahko semaforški sistem označevanja, ki pove stanje substanc za farmacevtsko uporabo, opreme, prostorov.
- Delo mora potekati v skladu z napisanimi postopki, odstopanja mora odobriti odgovorna oseba skupaj s službo za kontrolo kakovosti.
 - V proizvodnjo lahko vstopa samo pooblaščen osebje.
 - V vseh fazah proizvodnje moramo preprečevati navzkrižno kontaminacijo z drugimi snovmi ali izdelki. Navzkrižno kontaminacijo lahko preprečimo z različnimi tehničnimi ali organizacijskimi ukrepi:
 - I. Organiziranje proizvodnje v ločenih prostorih ali časovno ločena proizvodnja po obveznem ustreznem čiščenju.
 - II. Ustrezno odsesavanje.
 - III. Obvezna uporaba zaščitnih sredstev, priporočena je menjava zaščitnih sredstev ob menjavi izdelka.
 - IV. Postopki čiščenja morajo biti preizkušeni, da zagotavljajo ustrezno čiščenje in ustrezno stopnjo čistosti. Označiti je treba stanje čistosti opreme.
 - V. Priporočljiva je uporaba zaprtih sistemov izdelave.
 - Polizdelki (farmacevtska oblika pred polnjenjem) in gotovi izdelki:
 - I. Polizdelke in gotove izdelke premestimo v karanteno.
 - II. Služba za kontrolo kakovosti izvede vzorčenje in to ustrezno označi.
 - III. Ko služba za kontrolo kakovosti potrdi ustreznost polizdelka, lahko začnemo s polnjenjem.
 - IV. Gotove izdelke premestimo v skladišče, ko služba za kontrolo kakovosti potrdi njihovo ustreznost.
 - V. Polizdelke in gotove izdelke, ki ne ustrezajo, označimo z oznako »ne ustreza«. Na osnovi rezultatov preizkušanj se odločimo za nadaljnje ukrepe.
 - VI. Polizdelke in gotove izdelke moramo shranjevati v ustreznih pogojih v skladu z navodilom, ločeno po posameznih serijah.

5.1 VALIDACIJE

5.1.1 Načela

Poglavje o validacijah vsebuje osnovna načela kvalifikacij in validacij pri izdelavi zdravil. Vsak proizvajalec zdravil mora za svoje procese izdelave sam identificirati, kateri so kritični in jih je treba validirati. Kvalificiramo

pomembne spremembe prostorov, sistemov in opreme ter validiramo procese, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost izdelka. O obsegu kvalifikacij in validacij se odločimo na osnovi ocene tveganja za posamezen izdelek.

Pojem validacija zajema kvalifikacije prostorov, sistemov in opreme ter validacije procesov.

5.1.2 Načrtovanje validacij

Vse aktivnosti na področju validacij morajo biti načrtovane. Vsi ključni parametri programa validacije morajo biti jasno definirani in dokumentirani v glavnem validacijskem načrtu (Validation Master Plan – VMP).

Glavni validacijski načrt mora biti kratek, jasen in natančen. Vsebovati mora vsaj naslednje podatke:

- pristop (policy) k validacijam;
- organizacijsko strukturo aktivnosti pri validaciji;
- povzetek prostorov, sistemov, opreme in procesov, ki bodo validirani;
- predpisano obliko dokumentacije: za protokole, poročila in ostalo dokumentacijo;
- načrtovanje in terminski plan;
- kontrolo sprememb;
- sklice na obstoječe dokumente.

5.1.3 Dokumentacija

Pisni protokol mora vsebovati vse podatke, kako bo validacija izvedena. Protokol morajo pregledati in podpisati odgovorne osebe. Določiti moramo kritične korake in meje sprejemljivosti.

Na osnovi protokola kvalifikacije in/ali validacije moramo izdelati poročilo, ki povzema vse dobljene rezultate, v katerem komentiramo opažena odstopanja in oblikujemo potrebne zaključke, vključno z zahtevanimi spremembami, ki so potrebne za odpravo pomanjkljivosti.

Po zaključku uspešne kvalifikacije moramo izdelati pisno poročilo, ki predstavlja formalno dovoljenje za izvedbo naslednjega koraka v postopku kvalifikacij in validacij.

5.1.4 Kvalifikacije

5.1.4.1 Kvalifikacija načrtovanja (*Design qualification*)

- Prvi korak validacije novih prostorov, sistemov ali opreme je kvalifikacija načrtovanja.
- Dokazati in dokumentirati moramo skladnost načrtovanja s standardi DPP in z uporabniškimi zahtevami.

5.1.4.2 Kvalifikacija montaže (*Installation qualification*)

- Kvalifikacijo montaže moramo izvesti v primeru novih ali spremenjenih prostorov, sistemov ali opreme.
- Kvalifikacija montaže mora vsebovati najmanj naslednje točke:
- montažo opreme in razvodov ter storitve servisa in vzdrževanja, ki morajo biti usklajene z veljavnimi načrti in specifikacijami;
- zbirko navodil dobavitelja z zahtevami za rokovanje in vzdrževanje;
- zahteve za kalibracijo;
- potrditev vgrajenih materialov.

5.1.4.3 Kvalifikacija delovanja (*Operational qualification*)

- Kvalifikacija delovanja sledi kvalifikaciji montaže.
- Kvalifikacija delovanja mora vsebovati najmanj naslednje točke:
- preskuse, ki temeljijo na poznavanju procesov, sistemov in opreme;
- preskuse, ki zajemajo pogoje na spodnji in zgornji meji delovanja in jih navadno poznamo pod nazivom najslabši možni scenarij (*Worst case*);
- uspešen zaključek kvalifikacije delovanja vključuje tudi izvedbo postopkov kalibracije, delovanja in čiščenja. Vključuje tudi izobraževanja zaposlenih (operaterjev) z namenom pridobitve ustrezne kvalifikacije in zahteve za preventivno vzdrževanje. Zagotovi formalno sprostitev prostorov, sistemov in opreme.

5.1.4.4 Kvalifikacija po zagonu (*Performance qualification*)

- Kvalifikacija po zagonu sledi uspešno opravljeni kvalifikaciji montaže in kvalifikaciji delovanja.
- Kvalifikacija po zagonu mora vsebovati najmanj naslednje točke:
- preskuse z uporabo materialov, ki se uporabljajo v proizvodnji, preverjenih nadomestnih izdelkov oz. izdelkov za simulacijo, ki so bili razviti za spoznavanje prostorov, sistemov in opreme;

- preskuse, ki zajemajo pogoje na spodnji in zgornji meji delovanja in jih navadno poznamo pod nazivom najslabši možni scenariji (*Worst case*).
- Čeprav je kvalifikacija po zagonu opisana kot samostojna aktivnost, jo v določenih primerih lahko izvajamo v povezavi s kvalifikacijo delovanja.

5.1.4.5 Kvalifikacije prostorov, sistemov in opreme, ki je v uporabi

- Na voljo morajo biti evidence, ki podpirajo in potrjujejo parametre delovanja in kritične spremenljivke. Dokumentirati moramo tudi kalibracije, čiščenja, preventivno vzdrževanje, operacijske postopke in izobraževanja zaposlenih.

5.1.5 Procesne validacije

5.1.5.1 Splošno

- Zahteve in načela tega poglavja se nanašajo na izdelavo farmacevtskih odmernih oblik. Procesne validacije pokrivajo validacije novih procesov, spremenjenih procesov in revalidacije. Procesne validacije se lahko izvajajo tudi za procese, ki se že izvajajo.
- Procesne validacije naj bi bile zaključene pred distribucijo oz. prodajo izdelka (prospektivna validacija). V izrednih okoliščinah, ko ni mogoča prospektivna validacija, procesno validacijo lahko izvedemo v sklopu rutinske proizvodnje (*concurrent validation*). Izvedemo lahko tudi retrospektivno validacijo za procese, ki se že izvajajo.
- Prostori, sistemi in oprema, ki jih uporabljamo, morajo biti kvalificirani, analizne metode morajo biti validirane.
- Prostore, sisteme in opremo moramo v predpisanih časovnih intervalih oceniti, da še vedno delujejo tako, kot je predpisano.

5.1.5.2 Prospektivna validacija

- Prospektivna validacija mora vsebovati najmanj naslednje točke:
 - I. Kratek opis procesa.
 - II. Povzetek kritičnih korakov procesa, ki ga preverjamo.
 - III. Seznam opreme/prostorov, ki jih bomo preverjali (vključno z opremo za merjenje, opazovanje in zapisovanje) in njen status glede kalibracije.
 - IV. Specifikacija ob sproščanju za gotov izdelek.
 - V. Seznam analiznih metod.

-
- VI. Medprocesne kontrole s kriteriji sprejemljivosti.
 - VII. Dodatna preskušanja s kriteriji sprejemljivosti, vključno z njihovimi validacijami.
 - VIII. Načrt vzorčenja.
 - IX. Metode zapisa in ocenjevanja rezultatov.
 - X. Funkcije in odgovornosti osebja.
 - XI. Terminski plan izvedbe.
- Ob upoštevanju definiranih procesov izdelamo predvideno število serij končnega izdelka v skladu z normalnimi pogoji. Teoretično je število ponovitev procesa odvisno od števila podatkov, ki jih potrebujemo za oceno stabilnosti procesa. Načeloma velja, da za izvedbo validacije zadostujejo tri zaporedne serije z nastavitvami vnaprej dogovorjenih parametrov.
 - Serije, ki so izdelane za potrebe validacije, morajo biti enako velike, kot je predvidena velikost serije za redno proizvodnjo.
 - Če so validacijske serije namenjene za prodajo, morajo biti izdelane popolnoma v skladu z zahtevami dobre proizvodne prakse.

5.1.5.3 Validacija v sklopu rutinske proizvodnje (concurrent validation)

- Sprejemljiva je v izrednih okoliščinah, ko ni mogoče izvesti popolne procesne validacije pred začetkom rutinske proizvodnje.
- Odločitev o izvedbi validacije v sklopu rutinske proizvodnje mora biti upravičena, dokumentirana in odobrena s strani odgovornih oseb.
- Zahteve na področju dokumentacije so za izvedbo validacije v sklopu rutinske proizvodnje enake kot v primeru prospektivne validacije.

5.1.5.4 Retrospektivna validacija

- Sprejemljiva je samo v primeru dobro vpeljanih procesov in je ne moremo uporabiti v primeru sprememb v sestavi izdelka, postopku izdelave oz. opreme.
- Temelji na podatkih že izdelanih serij. Pripraviti moramo protokol za izvedbo validacije ter poročilo, ki temelji na rezultatu pregleda podatkov in iz katerega izhajajo zaključki in priporočila.
- Podatki, ki jih obdelujemo, temeljijo na poročilih o proizvodnji in pakiranju, zapisih o medprocesnih kontrolah, zapisih o vzdrževalnih posegih, o zamenjavi osebja, podatkih o gotovem izdelku, vključno s podatki o trendih izdelka in stabilnosti.

- Serije za retrospektivno validacijo morajo biti reprezentativne za vse serije izdelka v ocenjevanem obdobju, vključno s serijami, ki niso ustrezale specifikacijam. Izbrati moramo dovolj serij, da z obdelavo podatkov lahko dokažemo stabilnost procesa. Z dodatnim preskušanjem zadržanih vzorcev lahko zagotovimo zadostno količino oz. vrsto podatkov za izvedbo retrospektivne validacije procesa.
- Za retrospektivno validacijo navadno uporabimo podatke desetih do tridesetih zaporednih serij izdelka, da dokažemo stabilnost procesa. V posameznih primerih lahko retrospektivno validacijo izvedemo tudi na manjšem številu serij.

5.1.6 Validacije čiščenja

- Validacije čiščenja izvajamo z namenom, da dokažemo učinkovitost postopka čiščenja. Izbrane meje prenosa zaostankov, čistilnih sredstev in mikrobiološke kontaminacije morajo logično temeljiti na uporabljenih materialih.
- Validirane analizne metode morajo biti dovolj občutljive za zaznavanje zaostankov kontaminantov. Izbrati moramo tako analizno metodo, ki bo znotraj meja detekcije dovolj občutljiva za detekcijo vnaprej določenih količin zaostankov oz. kontaminantov.
- Navadno morajo biti validirani postopki čiščenja za tiste površine opreme, ki prihajajo v stik z izdelkom. Validirati moramo tudi interval med časom uporabe opreme in čiščenjem ter med čiščenjem in ponovno uporabo. Določiti moramo intervale in metode čiščenja. Validacijo čiščenja lahko izvajamo tudi za dele opreme, ki ne prihajajo v stik z izdelkom.
- V primeru čiščenja opreme po izdelavi podobnih izdelkov oz. procesov moramo definirati stopnjo podobnosti izdelkov oz. procesov. V takih primerih lahko izvedemo eno validacijo čiščenja, v kateri smo uporabili pristop najslabši možni scenarij (*Worst case*) z upoštevanjem kritičnih parametrov.
- Za uspešno izvedbo validacije čiščenja moramo postopek čiščenja izvesti trikrat zapovrstjo in dokazati, da je učinkovit.
- V primeru toksičnih substanc ali substanc z velikim tveganjem lahko izjemoma za validacijo čiščenja namesto njih uporabimo substance s podobnimi fizikalno-kemičnimi lastnostmi.

5.1.7 Kontrola sprememb

- Vse spremembe, ki vplivajo na kakovost izdelka ali ponovljivost procesa morajo biti dokumentirane in sprejete. Vpliv sprememb prostorov, sistemov in opreme na izdelek mora biti ocenjen, vključno z oceno tveganja. Potreba po spremembi in njen obseg sta dejavnika, ki odločata o rekvilifikaciji in revalidaciji.

5.1.8 Revalidacije

- Prostori, sistemi, oprema in procesi, vključno s čiščenjem, morajo biti v določenih časovnih intervalih ocenjeni z namenom, da ostanejo validirani. V primeru, da ni značilnih odstopanj, se lahko opredelimo, da imajo status validiranih prostorov, sistemov, opreme in procesov in ni potrebna revalidacija.

5.2 SUBSTANCE ZA FARMACEVTSKO UPORABO

- Substance za farmacevtsko uporabo nabavljamo v skladu s predpisanimi specifikacijami pri izbranih dobaviteljih.
- Pri vsaki dobavi moramo pri vsebnikih preveriti neoporečnost pakiranja in skladnost med dobavnico in oznakami na vsebnikih.
- V primeru dobave več serij iste substance za farmacevtsko uporabo moramo vsako serijo posebej obravnavati za vzorčenje, preizkušanja in odobritev.
- Substance za farmacevtsko uporabo moramo shranjevati v primernem prostoru. Označiti moramo naziv substance za farmacevtsko uporabo, serijo, status (*karantena, vzorčeno, ustreza, ne ustreza*), rok uporabnosti oziroma ponovnega preizkušanja. Vsebnike, iz katerih smo izvedli vzorčenje, moramo označiti.
- Uporabljati smemo samo substance za farmacevtsko uporabo s statusom »ustreza«.
- Substance za farmacevtsko uporabo izdajajo iz skladišča pooblašcene osebe.
- Pri tehtanju zapišemo in preverimo serijo ter natehtano količino posamezne substance, kar potrdimo s podpisom. Substance za farmacevtsko uporabo za posamezno serijo izdelka shranjujemo skupaj in jih ustrezno označimo.

5.3 POLIZDELKI

- Polizdelek, ki ga kupimo kot surovino, obravnavamo kot surovino.

- Če ga naredimo v galenskem laboratoriju, ga obravnavamo kot izdelek proizvodnje.
- Če le-tega uporabimo naprej v proizvodnji drugih izdelkov, ga obravnavamo kot surovino.
- Polizdelke shranjujemo v skladu s predpisanimi pogoji shranjevanja.

5.4 OVOJNINA

Stična ovojnina je primarna ovojnina z njenimi funkcionalnimi deli (funkcionalni deli so tisk na stični ovojnini ali signatura).

Nabavi, uporabi in kontroli stične in tiskane ovojnine moramo posvetiti podobno pozornost kot substancam za farmacevtsko uporabo.

- Pri vsaki dobavi preverimo skladnost med dobavnico in dobavljenimi artikli.
- Preverimo neoporečnost pakiranja, istovetnost artiklov, kar primerjamo z navedbami na certifikatu.
- Tiskano ovojnino moramo shranjevati v zaščitenem prostoru, ki ni dostopen nepooblaščenim osebam. Ovojnino za uporabo sme izdajati pooblaščen oseb v skladu z veljavnim splošnim postopkom.
- Neveljavno in neuporabno stično in tiskano ovojnino moramo uničiti in to evidentirati.

5.5 POLNJENJE IN PAKIRANJE

- Pri polnjenju polizdelkov moramo paziti, da ne pride do navzkrižne kontaminacije ali zamenjave. Različnih izdelkov ne smemo polniti istočasno v istem prostoru.
- Pred začetkom polnjenja moramo preveriti, da so prostori in oprema očiščeni.
- Naziv in serija polizdelka morata biti označena na uporabljeni opremi.
- Pred polnjenjem moramo preveriti količino in istovetnost polizdelka ter elementov ovojnine.
- Polnimo v čisto stično ovojnino.
- Polnjenju in zapiranju mora čim hitreje slediti označevanje, da ne pride do zamenjave ali napačnega označevanja.
- Tiskane informacije na ovojnini morajo biti jasne in odporne proti bledenju ali brisanju.

-
- Med polnjenjem in pakiranjem moramo preverjati videz, ustreznost polnjenja in pakiranja, polnjenje in pakiranje pravih izdelkov v pravo ovojnino, pravilnost dodatno natisnjenih oznak.
 - Če pride do motenj v procesu polnjenja in pakiranja, polnjenje in pakiranje nadaljujemo po odobritvi pooblaščenega osebe.
 - Če pride do razlik med količino polizdelka, tiskane ovojnine in števila izdelanih enot, moramo odstopanja raziskati in utemeljiti.
 - Po zaključenem polnjenju in pakiranju moramo prešteti in uničiti vso neuporabljeno s serijo označeno ovojnino in to evidentirati. Dokumentirati moramo tudi vračanje neuporabljenih tiskanih materialov v skladišče.

5.6 GOTОВI IZDELKI

- Gotove izdelke shranjujemo v karanteni do sprostitev.
- Po sprostitvi gotove izdelke premestimo v skladišče, kjer jih shranjujemo pod predpisanimi pogoji.

5.7 NEUSTREZNI, POPRAVLJENI, IN VRNJENI IZDELKI

- Neustrezne izdelke po možnosti popravimo, dodelamo ali pa jih uničimo. O usodi izdelka pisno odloča pooblaščenega oseba.
- Predelava neustreznih izdelkov je možna le izjemoma, če predelava ne vpliva na kakovost gotovega izdelka. Predelan izdelek mora ustrezati predpisanimi specifikacijam.
- Predelane izdelke mora pregledati služba za kontrolo kakovosti.
- S trga vrnjene izdelke moramo uničiti, razen če po ponovni kontroli kakovosti ugotovimo, da ustrezajo predpisani specifikaciji.

6 KONTROLA KAKOVOSTI

Kontrola kakovosti je delovni proces, ki vključuje vzorčenje, preizkušanje, vrednotenje in oceno dobljenih rezultatov, na osnovi katerega lahko damo dovoljenje za uporabo, izdajo in prodajo vstopnih materialov (substanc za farmacevtsko uporabo, stična in tiskana ovojnina), polizdelkov in izdelkov. Vstopnih materialov, polizdelkov in izdelkov pred preverjanjem kakovosti in izdajo dovoljenja za uporabo ne smemo uporabljati, izdajati ali prodajati.

Zagotavljanje kakovosti ne obsega samo laboratorijskih preverjanj, temveč vključuje vse procese, ki vplivajo na kakovost.

Kontrola kakovosti mora biti neodvisna od proizvodnje.

Vsak galenski laboratorij mora imeti službo za kontrolo kakovosti, z zaposleno osebo, ki ima ustrezno izobrazbo in izkušnje. Delo poteka na osnovi overjenih pisnih navodil ter splošnih in analiznih postopkov.

Služba za kontrolo kakovosti ima naslednje naloge: določa obseg validacij analizne opreme, izvaja postopke kontrole kakovosti, shranjuje referenčne vzorce, kontrolira pravilno označevanje vsebnikov, substanc za farmacevtsko uporabo, polizdelkov in izdelkov, spremlja stabilnost izdelkov, sodeluje pri reševanju reklamacij.

V oceno gotovega izdelka morajo biti zajeti vsi dejavniki: specifikacije vstopnih materialov, pogoji proizvodnje, rezultati medprocesnih kontrol, zapisnik o proizvodnji, polnjenju in pakiranju, skladnost s specifikacijo gotovega izdelka in rezultat preizkušanja gotovega izdelka, vključno z vrednotenjem mikrobiološke kakovosti.

Osebe službe za kontrolo kakovosti mora imeti dostop v prostore za izdelavo galenskih zdravil.

6.1 DOBRA KONTROLNO ANALIZNA PRAKSA

Prostori, oprema in osebje službe za kontrolo kakovosti morajo omogočati izvajanje vrednotenja, ki jih zahteva nabor izdelkov galenskega laboratorija.

6.1.1 Dokumentacija

Laboratorijska dokumentacija (v papirni ali elektronski obliki) mora izpolnjevati zahteve iz 5. poglavja:

- specifikacije;
- postopki vzorčenja;
- postopki preizkušanj in dnevniki;
- analizni izvidi, poročila, certifikati;
- podatki o klimatskih pogojih;
- zapisi o validacijah metod preizkušanj;
- postopki za kalibracijo in zapisi o kalibracijah merilne opreme ter zapisi o vzdrževanju;
- evidence o čiščenju prostorov in opreme.

Dokumentacijo o kontroli kakovosti posamezne serije izdelka moramo hraniti še leto po izteku roka uporabnosti izdelka. Sem sodijo tudi vsi originalni podatki – laboratorijski dnevniki in drugi zapisi.

6.1.2 Vzorčenje

Vzorčenje mora potekati v skladu z odobrenimi postopki, ki predpisujejo:

- metodo vzorčenja;
- opremo za vzorčenje;
- količino vzorca za odvzem za analizo in za referenčni vzorec;
- vrsto in stanje vsebnika za vzorčenje;
- označevanje vsebnika za vzorec;
- varnostne ukrepe, ki jih moramo upoštevati;
- pogoje shranjevanja;
- navodila za čiščenje in shranjevanje opreme za vzorčenje.

Referenčni vzorci predstavljajo značilne vzorce iz serije substanc za farmacevtsko uporabo, ovojnine, polizdelkov ali izdelkov.

Vzorec mora biti označen z nazivom substance za farmacevtsko uporabo, ovojnine, polizdelka oziroma izdelka, serijo in datumom vzorčenja.

Referenčne vzorce vsake serije gotovega izdelka moramo shranjevati eno leto po izteku roka uporabnosti izdelka.

Referenčne vzorce izdelkov shranjujemo, če je le mogoče, v originalnem pakiranju in pod predpisanimi pogoji.

Količina referenčnega vzorca mora zadoščati za najmanj dve popolni ponovitvi preizkušanja.

6.1.3 Preizkušanje

Analizne metode morajo biti validirane.

Dobljene rezultate moramo zabeležiti. Vsaka analiza (rezultati, izračuni) mora biti preverjena. Vsi odstopi morajo biti raziskani in dokumentirani.

Pri opravljanju preizkušanj moramo sproti vpisovati vsaj naslednje podatke:

- naziv substance za farmacevtsko uporabo, polizdelka ali izdelka;
- serijo, pri substancah za farmacevtsko uporabo tudi dobavitelja oziroma proizvajalca;
- vir specifikacije in postopkov preizkušanj;
- rezultate preizkusov, vključno z opažanji in izračuni;
- datume preizkusov;
- podpis oseb, ki so preizkuse opravile;
- podpis oseb, ki so preizkuse in izračune preverile;
- jasno navedbo odobritve ali zavrnitve.

Medprocesne kontrole, vključno s tistimi, ki se izvajajo v proizvodnji, morajo potekati po predpisanih metodah. Rezultate upoštevamo pri vrednotenju gotovega izdelka.

Laboratorijski reagenti, steklovina, volumetrične raztopine in referenčni standardi morajo biti pripravljene v skladu s predpisanimi postopki.

Laboratorijske reagente za večkratno uporabo moramo opremiti z datumom izdelave, rokom uporabnosti in podpisom osebe, ki je reagent izdelala. Pri volumetričnih raztopinah moramo navesti datum zadnje standardizacije in zadnji veljavni faktor.

7 REKLAMACIJE IN ODPOKLIC

Vse izdelke, ki so predmet reklamacij, je treba natančno pregledati v skladu z odobrenimi splošnimi postopki in specifikacijami. V primeru odpoklica izdelka, mora biti sistem izdelan tako, da lahko v kratkem času in učinkovito izvedemo odpoklic določene serije izdelka.

7.1 REKLAMACIJE

Imeti moramo odgovorno osebo za obravnavanje reklamacij in izvajanje ukrepov.

V galenskem laboratoriju moramo imeti odobrene splošne postopke za ukrepanje v primeru reklamacij in za izvedbo odpoklica izdelka s tržišča.

Reklamacijo moramo raziskati; v preiskavo mora biti vključena odgovorna oseba za kontrolo kakovosti.

Po odkritju napake oziroma ob sumu, da je napaka take vrste, da bi lahko vplivala na kakovost celotne serije, je treba presoditi, ali lahko tovrstna napaka vpliva tudi na druge serije tega izdelka.

Napake, ki vplivajo na kakovost serije, zabeležimo v zapisnik o proizvodnji te serije.

7.2 ODPOKLICI

Imenovati moramo odgovorno osebo za izvedbo odpoklicev.

Odpoklic mora biti izvedljiv vedno in takoj, ne glede na okoliščine.

Dokumenti o dobavah izdelka morajo biti na voljo takoj. Vsebovati morajo vse podatke o prejemnikih in kupcih izdelka.

Odpoklicane in reklamirane izdelke moramo shraniti ločeno od ostalih izdelkov.

Postopek odpoklica moramo dokumentirati in pripraviti poročilo o izdanih in vrnjenih količinah ter nadaljnji usodi izdelka.

8 POGODBENA PROIZVODNJA IN ANALIZE

Za pogodbeno proizvodnjo in analizo je treba skleniti pisno pogodbo o zagotavljanju kakovosti med naročnikom in izvajalcem, ki jasno določa dolžnosti vsake pogodbene stranke.

8.1 NAROČNIK

Naročnik mora oceniti sposobnost izvajalca za uspešno izvedbo dela.

Naročnik mora izvajalcu posredovati vse informacije za pravilno izvedbo pogodbenih del.

Naročnik mora preveriti, ali vsi gotovi izdelki, polizdelki in substance za farmacevtsko uporabo, ki mu jih je izvajalec dobavil, ustrezajo specifikacijam.

8.2 IZVAJALEC

Izvajalec mora imeti dovoljenje (verifikacijo) za izdelavo galenskih zdravil.

Izvajalec ne sme sprejetega pogodbenega dela predati v izdelavo podizvajalcu brez predhodnega dogovora z naročnikom.

8.3 POGODBA

Pogodbo skleneta naročnik in izvajalec. V pogodbi morajo biti definirane njune odgovornosti.

Pogodba mora natančno opredeliti način sproščanja serije v promet.

V pogodbi morajo biti opredeljene odgovornosti za nabavo, preizkušanje in sproščanje materialov, za nadzor izdelave in preverjanje kakovosti ter za vzorčenje in analizo preizkušanje. V primeru, da pogodba zajema analizo preizkušanje, je treba definirati tudi mesto in način odvzema vzorcev.

Dokumentacijo o proizvodnji in analinem preizkušanju mora izvajalec shraniti ali predati naročniku, kar je specificirano v pogodbi.

V pogodbi mora biti definirano, da si naročnik lahko ogleda proizvodne ali kontrolno analize prostore izvajalca.

9 INTERNI NADZOR

Z internim nadzorom kontroliramo izvajanje in spoštovanje načel dobre proizvodne prakse. Vse interne nadzore je treba dokumentirati, vključno z opažanji med samim nadzorom. Zabeležiti je treba tudi predlagane ukrepe za odpravo pomanjkljivosti in izboljšave ter njihovo realizacijo.

10 SHRANJEVANJE GALENSKIH ZDRAVIL IN DISTRIBUCIJA

Sistem zagotavljanja kakovosti shranjevanja in distribucije galenskih zdravil je odvisen od števila zaposlenih, ki morajo imeti ustrezne strokovne in praktične izkušnje.

Treba je:

- imenovati odgovorno osebo za skladišče in distribucijo;
- shranjevati in distribuirati materiale v skladu s predpisi in postopki;
- delo v skladišču opravljati v skladu z načeli Dobre distribucijske prakse.

Osnove za izvajanje dela v skladišču:

- Zaposleni morajo poznati:
 - organizacijo dela v skladišču in pri distribuciji;
 - naloge in predpise za delo v skladišču in pri distribuciji;
 - splošne postopke, ki se nanašajo na delo v skladišču in pri distribuciji.
- Izvajati je treba redna izobraževanja in preverjanja znanja, o katerih je treba voditi evidence.
- Medsebojno se je treba dopolnjevati in nadzorovati osebje, zaposleno v skladišču.
- Zaposleni se lahko zadržujejo in gibljejo le v določenih skladiščnih prostorih.
- Določiti je treba pooblaščen osebe, ki imajo dostop do materialov in dokumentacije.
- Opravljati je treba periodične usmerjene zdravniške preglede in vzdrževati predpisano raven osebne higiene.
- Prepovedano je uživanje hrane in pijače ter njihovo shranjevanje v prostorih za shranjevanje galenskih zdravil.
- Uporabljati je treba predpisana osebna zaščitna sredstva.

10.1 PROSTORI IN OPREMA

Prostori in oprema za shranjevanje morajo biti načrtovani, locirani in vzdrževani tako, da je shranjevanje nemoteno. Skladiščeno blago mora ohraniti istovetnost, količino in kakovost. Skladišče mora biti zaščiteno pred naravnimi pojavi.

- Prostori za shranjevanje galenskih zdravil morajo omogočati urejeno in pregledno shranjevanje galenskih zdravil, blaga v karanteni, zavrjenih, vrnjenih, reklamiranih in odpoklicanih izdelkov.
- Prostori morajo biti čisti, suhi ter zaščiteni pred insekti in drugimi živalmi.
- Klimatski pogoji morajo biti znotraj predpisanih meja. Prostori morajo biti ustrezno prezračevani in klimatizirani. O tem je treba voditi evidence.
- Zagotoviti je treba primerno osvetljenost prostorov, da omogočimo varno in natančno delo.
- Na odprtem mestu je dovoljeno shranjevati le tisto blago, na katerega vremenski pogoji ne vplivajo v smislu sprememb kakovosti, ovojnine in oznak.

Ovojnina mora ščititi vsebino pred zunanji vplivi in okolje pred vplivom vsebine. Omogočati mora temeljito čiščenje. Identifikacijske oznake morajo biti ves čas jasno vidne.

- Skladišče mora biti zasnovano tako, da omogoča nemoteno gibanje transportnih sredstev.
- V proizvodnih prostorih ni dovoljeno shranjevanje blaga. Vsi prostori za shranjevanje galenskih zdravil morajo biti ločeni od proizvodnih prostorov.
- Blago, ki zahteva posebne pogoje shranjevanja, shranjujemo ločeno v zahtevanih pogojih. Pogoje ves čas kontroliramo in vodimo evidence.
- Izdelan moramo imeti SOP, v katerem so opisani ukrepi, ki preprečujejo razlitje, razbitje ali kontaminacijo, in načini ukrepanja, če do tega kljub temu pride.
- Oprema za shranjevanje galenskih zdravil mora omogočati pravilno razvrščanje blaga in ne sme vplivati na kakovost.
- Upoštevati moramo predpise s področja varnosti pri delu. Delavce moramo periodično usposablјati s tega področja.
- Snovi za uničevanje škodljivcev (insekticide, vabe, strupe ...) moramo uporabljati tako, da ne pride do kontaminacije blaga v prostorih za shranjevanje oz. do nevarnosti za zaposlene.
- V predpisanih časovnih intervalih moramo v prostorih za shranjevanje izvesti generalno čiščenje in to ustrezno evidentirati.

10.2 SHRANJEVANJE

- Organizacija skladišča temelji na imenu, obliki, jakosti, seriji; to so osnovni podatki za identifikacijo, lahko temelji tudi na črtni kodi ali šifri.
- Shranjevanje vseh materialov mora biti organizirano tako, da omogoča točno določen red in primerno razdaljo med posameznimi serijami, da ne prihaja do zamenjav.
- Materiale moramo shranjevati zaščiteno pred svetlobo in toplotnimi viri ter dvignjeno od tal in odmaknjeno od sten.
- V transportni enoti sme biti le ena serija materiala.
- Ločeno moramo shranjevati izdelke za vzdrževanje skladišča (čistila, zaščitna oblačila in obutev ...).

10.2.1 Pogoji shranjevanja

- Če ni drugače predpisano, galenska zdravila shranjujemo pri temperaturi v skladu z veljavno farmakopejo.
- Materiale, ki zahtevajo drugačne pogoje shranjevanja, shranjujemo v ločenih prostorih ali opremi, ki omogočajo konstantne predpisane pogoje.
- Pogoje moramo ves čas spremljati in meritve evidentirati. Meritve izvajamo na več mestih, posebej še na kritičnih mestih (viri toplote – radiatorji, okna, vhod ...).
- Pri odstopih od predpisanih pogojev ravnamo v skladu z navodili in ukrepe evidentiramo.

10.2.2 Obnavljanje zalog

- Preverjati moramo stanje zalog glede na vrsto, količino, serijo in rok uporabnosti.
- Galenska zdravila izdajamo iz skladišča po metodah FIFO (*First In First Out*) oziroma FEFO (*First Expired First Out*).
- Vse prejeme in odpreme dokumentiramo.
- Materiale s pretečenim rokom uporabnosti ločimo od ostale zaloge posameznega materiala. Take izdelke damo v uničenje, razen v primeru, ko smo s ponovljenim preizkušanjem dokazali, da lahko podaljšamo rok uporabnosti.

10.3 ODPREMA IN DISTRIBUCIJA GALENSKIH ZDRAVIL

- Izdelke za odpremo pripravimo na osnovi naročila. O izdaji vodimo dokumentacijo, ki zajema najmanj količino izdanega izdelka, serijo in rok uporabnosti.
- Pripravljene izdelke zapakiramo v transportno ovojnino, ki mora izdelek varovati med transportom. Oprema za transport mora ustrezati zahtevam za vse pogoje shranjevanja (npr. hladna veriga).
- V primeru, da je v transportni obojnini več različnih izdelkov, moramo zagotoviti njihovo istovetnost, kakovost in količino. Preprečiti moramo njihovo kontaminacijo, razlitje, razbitje, spremembo kakovosti zaradi neustrezne temperature, vpliva vlage ali svetlobe med transportom ali zaradi dostopa insektov in glodalcev.
- Transportna ovojnina mora ustrezati vrsti in načinu distribucije. Oznaka na transportni obojnini mora biti jasna, nedvoumna in neizbrisljiva.

- Vsaki pošiljki mora biti priložena ustrezna dokumentacija.

10.4 VRAČILA IN ODPOKLICI

- Razlogi za vračila gotovih izdelkov:
- reklamacija kupca: preveč poslano, napačni izdelki, neustrezen rok uporabnosti, neustrezna kakovost;
- odpoklic.
- Vrnjene izdelke shranjujemo v karanteni
- Izjemoma lahko vrnjene izdelke v nepoškodovani originalni ovojnini po preverjanju kakovosti ponovno uporabimo.
- Vrnjene in preverjene izdelke skladiščimo in izdajamo po metodi FIFO oziroma FEFO.
- O vseh vračilih vodimo dokumentacijo in jo shranjujemo še eno leto po preteku roka uporabnosti izdelka.

10.5 UNIČENJE IZDELKOV

- Izdelke uničujemo zaradi različnih razlogov:
- pretečen rok uporabnosti izdelka,
- neustrezna kakovost izdelka,
- poškodovana ovojna.
- Uničenje izdelkov izvedemo v skladu s predpisanimi postopki in zakonodajo.
- Evidenca o uničenju izdelka mora vsebovati točne podatke o izdelku, uničeni količini, datum in postopek uničenja. Evidenco moramo shranjevati najmanj pet let.

10.6 PREPAKIRANJE IN PONOVNO OZNAČEVANJE

- Prepakiranje in ponovno označevanje izvedemo v enakih pogojih kot pakiranje in označevanje (npr. po ponovnem preizkušanju).
- Prepakiranje mora vedno potekati pod nadzorom odgovorne osebe. Postopki morajo biti definirani:
- postopke prepakiranja in ponovnega označevanja izvajamo po napisanih navodilih;
- stična ovojna in vsebina ne kažeta znakov poškodb;
- umazane signature, kartone in drugo transportno ovojno odstranimo;
- postopek mora biti dokumentiran.

10.6.1 Narkotične in psihotropne snovi

Rokovanje z galenskimi zdravili, ki vsebujejo narkotične in psihotropne snovi zahtevajo poseben način shranjevanja v skladu z veljavnimi predpisi.

10.6.2 Prostori in oprema

- Prostori in/ali oprema za shranjevanje morajo biti ločeni od ostalih prostorov.
- Prostori in/ali oprema morajo biti zavarovani pred vstopom nepooblaščenih oseb in odtujitvijo vsebine.
- Prostori in/ali oprema morajo biti opremljeni s ključavnico in ključem ter biti ves čas zaklenjeni in dodatno varovani.

10.6.3 Osebj

- Shranjevanje in izdajanje narkotičnih in psihotropnih snovi mora biti pod nadzorom magistra farmacije.
- Ključe prostorov in/ali opreme sme imeti le pooblaščen oseb.

10.6.4 Dokumentacija

Evidenco narkotičnih in psihotropnih snovi je treba voditi v skladu z veljavno zakonodajo.

10.6.5 Vnetljive in druge nevarne snovi

Vnetljive in druge nevarne snovi morajo biti zaradi svojih lastnosti skladiščene pod posebnimi pogoji.

10.6.6 Prostori in oprema

- Prostori in/ali oprema za shranjevanje vnetljivih in drugih nevarnih snovi morajo biti ločeni od ostalih skladiščnih prostorov. Izvedba prostorov mora omogočati, da je omejeno širjenje požara na druge prostore.
- Izvedba prostorov mora biti iz negorljivih materialov, prav tako tudi oprema v njih (eksplozivno varna izvedba).
- Zaradi možnosti razbitja in razlitja nevarnih snovi, morajo biti tla narejena iz neprepustnih, odpornih materialov, ki omogočajo lahko čiščenje.

- Dostop v skladišče do materialov mora biti varen in neoviran.
- V skladu s predpisi s področja požarne varnosti in varnosti pri delu je treba načrtovati in zagotoviti ustrezno zaščitno opremo.

10.6.7 Osebj

- Zavedati se mora svojih odgovornosti in se mora stalno izpopolnjevati.
- Zahtevano je poznavanje predpisov s področja varnosti pri delu, zakonodaje in pravil, ki se nanašajo na ravnanje in shranjevanje nevarnih snovi.

10.6.8 Shranjevanje

- Nevarne snovi morajo biti med sabo ločene glede na vrsto nevarnosti in tako tudi označene, za vsako moramo voditi evidenco o lokaciji in roku uporabnosti.
- Pri paletnem načinu shranjevanja je treba omejiti višino zaradi zagotavljanja stabilnosti in ustrezne odmaknjenosti od stropa.
- Vsi zaposleni morajo biti seznanjeni z navodili za varno delo in ukrepanje v primeru nesreče.

VIR:

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

Datum: 16.4.2015

*Predsednica skupščine:
Martina Klanjšček, mag. farm., l.r.*

