

Operacije povrata lijeka moraju biti zapisane u vremenu u kojem su izvedene, i te procedure moraju biti dostupne nadležnim inspekcijским organima zemlje na čijoj teritoriji su proizvodi bili distribuirani.

Član 27.

Da bi se osigurala efikasnost hitnog plana povrata lijeka, potrebno je sistemom evidencije isporučivanja učiniti dostupnim sve destinacije lijeka koje će odmah biti identifikovane i obaviještene.

U slučaju povrata lijeka, veleprometnik može odlučiti da informiše sve svoje kupce o povratu lijeka ili samo one koji su primili seriju lijeka koja treba biti povučena iz prometa.

U slučaju povrata serije lijeka, svi kupci kojima je ta serija lijeka bila distribuirana, moraju biti informisani o kojem stepenu hitnosti se radi.

Član 28.

U izvještaju o povratu lijekova, odobrenom od strane nosioca ovlaštenja prodaje ili nadležnog organa, mora se nalaziti podatak da li je povrat lijeka obavezno obuhvatio i maloprodaju proizvoda.

U izvještaju iz stava 1. ovog člana mora biti navedeno da je dat nalog da se vraćeni lijekovi odmah povuku iz prometa i da se čuvaju odvojeno u posebnim i sigurnim prostorijama, sve dok se ne pošalju nazad prema instrukcijama nosioca ovlaštenja prodaje.

VIII - FALSIFIKOVANI MEDICINSKI PROIZVODI

Član 29.

Falsifikovani medicinski proizvodi (u daljem tekstu: falsifikovani lijekovi) koji se nađu u prometu, moraju se čuvati odvojeno od ostalih lijekova i biti obilježeni oznakom: "nije za prodaju".

O pojavi falsifikovanih lijekova moraju se odmah informisati nadležni inspekcijски organi i nosioci ovlaštenja prodaje originalnog proizvoda.

IX - SPECIJALNE MJERE ZA PROIZVODE KOJI NISU ZA PRODAJU

Član 30.

Sve aktivnosti vraćanja, odbijanja i povrata lijeka, kao i dobijanja falsifikovanih lijekova, veleprometnik je dužan zabilježiti u vremenu u kojem su se desile.

U slučaju iz stava 1. ovog člana veleprometnik je dužan je donijeti odluku o statusu lijekova iz stava 1. ovog člana koja mora biti dokumentovana i u pisanoj formi.

U postupku donošenja odluke iz stava 1. ovog člana, moraju biti uključena i lica nadležna za obezbjeđenja sistema kvaliteta veleprometnika, kao i nosioca ovlaštenja prodaje.

X - INTERNA INSPEKCIJA

Član 31.

Veleprometnik je dužan obezbijediti internu inspekciju sa ciljem praćenja usklađenosti poslova prijema, skladištenja, čuvanja, transporta i distribucije lijekova sa Zakonom i ovim pravilnikom.

Član 32.

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenim novinama Federacije BiH".

Broj 01-37-3152/02
31. jula 2002. godine

Sarajevo

Ministar

prim. dr. **Želiko Mišanović**, s. r.

491

Na temelju članka 108, a u svezi sa člankom 22. Zakona o lijekovima ("Službene novine Federacije BiH" broj 51/01), federalni ministar zdravstva donosi

PRAVILNIK

O DOBROJ LABORATORIJSKOJ PRAKSI

I - OPĆE ODREDBE

Članak 1.

Ovaj pravilnik propisuje principe dobre laboratorijske prakse koje mora primjenjivati institucija koja obavlja laboratorijsko (farmakološko-toksikološko, farmaceutsko-biološko-kemijsko) ispitivanje lijeka i osiguravati da se regulatorna ispitivanja izvode sukladno principima dobre laboratorijske prakse, te odgovornost rukovodioca i osoblja u ispitivanju.

Članak 2.

Dobra laboratorijska praksa je sustav osiguranja kvalitete, koji uređuje organizacijske procese i uvjete s kojima se laboratorijske studije planiraju, izvode, nadziru i bilježe, te o tome podnose izvješće.

Članak 3.

Laboratorijsko ispitivanje lijeka vrši institucija koja ispunjava posebne uvjete prostora, opreme i kadra i koja ima odobrenje za vršenje ispitivanja lijeka, izdano od Federalnog ministarstva zdravstva, sukladno članku 21. Zakona o lijekovima (u daljnjem tekstu: ovlaštena institucija).

Članak 4.

Izrazi upotrijebljeni u ovom pravilniku, osim ako u kontekstu ne stoji drugačije, imaju sljedeće značenje:

- "serija" - znači određenu količinu ili više ispitivanih ili upoređivanih predmeta za ispitivanje proizvedenih tijekom određenog ciklusa proizvodnje, na takav način da se može očekivati da će proizvod imati ujednačene osobine;
- "eksperimentalni polazni datum"- znači datum kada su sakupljeni određeni podaci prvog ispitivanja;
- "eksperimentalni završni datum"- znači posljednji datum kada su prikupljeni podaci ispitivanja;
- "sredstvo/instrument dobre laboratorijske prakse - znači dokument koji obuhvata ili uključuje:
 - a) odobrenje, koje se izdaje, od strane ovlaštenog posmatrača, na zahtjev institucije, sukladno principima dobre laboratorijske prakse;
 - b) izjava od strane ovlaštenog posmatrača o stupnju pridržavanja principa dobre laboratorijske prakse ovlaštene institucije (uključujući izjavu da ovlaštena institucija radi pridržavajući se pisanih pravila, sukladno ovom pravilniku);
 - c) izjava od bilo koje osobe, koja podnosi zahtjev ili koja može da podnese zahtjev ovlaštenom posmatraču, o stupnju pridržavanja principa dobre laboratorijske prakse ovlaštene institucije ili bilo kojeg dijela ovlaštene institucije (uključujući i izjavu da ta ustanova radi sukladno pisanim pravilima, tj. ovom pravilniku);
 - d) izjava od bilo koje osobe, koja podnosi zahtjev, ili koja može da podnese zahtjev, ovlaštenom posmatraču, da je član programa dobre laboratorijske prakse u BiH;
 - e) izvješće izdano od strane ovlaštenog posmatrača o rezultatu audita ovlaštene institucije;
 - f) izjava od bilo koje osobe, koja podnosi zahtjev ili koja može da podnese zahtjev, ovlaštenom posmatraču, o stupnju pridržavanja principa dobre laboratorijske prakse regulatornog ispitivanja ili bilo koje faze regulatornog ispitivanja (uključujući

izjavu da je ispitivanje ili faza ispitivanja izvedena u suglasnosti sa pisanim pravilima, a sukladno ovom pravilniku);

- "principi dobre laboratorijske prakse" - podrazumijevaju pisana pravila koja su opisana u Priručniku o kvaliteti; principi dobre laboratorijske prakse se zasnivaju na Principima dobre laboratorijske prakse postavljenim u Odjeljku II Dopune direktive Savjeta Europe 87/18/EEC [4] o harmonizaciji zakonskih propisa, pravilnika i administrativnih odredbi, vezanih za primjenu principa dobre laboratorijske prakse i za verifikaciju njene primjene za ispitivanja kemijskih supstanci, što je dopunjeno Direktivom Europske komisije 1999/11/EC[5] koja prilagođava tehničkom progresu principe dobre laboratorijske prakse definirane direktivom 87/1/EEC;
- "glavni raspored" - podrazumijeva kompilaciju informacija, koje su od pomoći pri procjeni opterećenja ovlaštene institucije ili bilo kojeg dijela te institucije, kao i za naznaku osnovnog kretanja unutar ovlaštene institucije ili bilo kojeg dijela te institucije;
- "ovlašteni posmatrač" - podrazumijeva autoritet u bilo kojoj zemlji ili teritoriju koji je odgovoran, pojedinačno ili zajednički s drugim takvim autoritetima, za praćenje pridržavanja načelima Dobre laboratorijske prakse ovlaštene institucije (inspektor/inspektorat)
- "OECD" - podrazumijeva Organizaciju za ekonomsku suradnju i razvoj;
- "OECD smjernice za ispitivanje" - podrazumijeva smjernice za ispitivanja koje predlaže OECD za uporabu u njenim zemljama članicama;
- "operator" (u svezi s ovlaštenom institucijom, ili bilo kojim dijelom te institucije) - znači osobu koja ima kontrolu nad ovlaštenom institucijom ili bilo kojim dijelom te institucije;
- "prostor" (u svezi s ovlaštenom institucijom ili bilo kojim dijelom te institucije) - znači prostoriju u kojoj se odvija određena faza regulatornog ispitivanja;
- "glavni istraživač" - podrazumijeva osobu koja, za regulatorna ispitivanja, koja se izvode na više mjesta, djeluje u ime rukovodioca ispitivanja i ima definiranu odgovornost, za jednu ili više odabranih faza ispitivanja;
- "program osiguranja kvalitete" - podrazumijeva definiran sustav, uključujući osoblje, što je neovisno o predmetnom ispitivanju, a kreiran je da osigura rukovođenje ovlaštene institucije sukladno principima dobre laboratorijske prakse;
- "sirovi podaci" - podrazumijevaju sve originalne zapise i dokumentaciju ovlaštene institucije ili ovjerene kopije istih, koje su rezultat originalnih opažanja i aktivnosti u regulatornom ispitivanju;
- "predmet za poređenje"- podrazumijeva bilo koji predmet korišten da osigura osnove za poređenje sa predmetom za ispitivanje;
- "regulatorni autoritet"- podrazumijeva nadležno tijelo uprave u zemlji sa zakonskom odgovornošću za aspekte kontrole kemikalija ili predmeta prirodnog ili biološkog porijekla;
- "regulatorno ispitivanje" - podrazumijeva neklinički eksperiment ili skup eksperimenata:

(a) u kojima je predmet ispitivan pod laboratorijskim uvjetima ili u uvjetima okoliša, u cilju dobijanja podataka o njegovim osobinama ili njegovoj sigurnosti (ili oboje) poštujući ljudsko zdravlje, životinjsko zdravlje ili okoliš;

(b) čiji rezultati su ili se namjeravaju, podnijeti odgovarajućim regulatornim autoritetima;

(c) gdje se zahtijeva usuglašenost sa principima Dobre laboratorijske prakse u odnosu na taj eksperiment ili više njih, od strane odgovarajućih regulatornih

autoriteta (bez obzira da li je pomenuti eksperiment ili skup više njih, također predmet zakonom traženih zahtjeva);

- "kratkotrajno ispitivanje" - podrazumijeva regulatorno ispitivanje kratkog trajanja uz korištenje rasprostranjenih, rutinskih tehnika;
- "uzorak" - podrazumijeva bilo koji materijal koji je uzet kao dio ispitivanog sustava, u svrhu ispitivanja, analize, ili pohranjivanja;
- "sponzor" - podrazumijeva pravnu osobu koja snabdijeva, potpomaže i /ili podnosi zahtjev za regulatorno ispitivanje;
- "standarne operativne procedure" - podrazumijevaju dokumentirane procedure, koje opisuju kako se izvode ispitivanja ili aktivnosti koje nisu detaljno definirane u planovima ili smjernicama za ispitivanje;
- "završni datum ispitivanja" - podrazumijeva datum kad rukovodilac ispitivanja potpiše konačno izvješće;
- "rukovodilac ispitivanja" - podrazumijeva osobu odgovornu za sveobuhvatno vođenje regulatornog ispitivanja;
- "početni datum ispitivanja" - podrazumijeva datum kada je rukovodilac potpisao plan ispitivanja;
- "plan ispitivanja" - podrazumijeva dokument koji definira ciljeve i nacrta eksperimenta za provođenje regulatornog ispitivanja i uključuje sve dodatke planu ispitivanja;
- "planirana dopuna ispitivanja" - podrazumijeva namjernu promjenu plana ispitivanja nakon otpočinjanja ispitivanja;
- "odstupanje od plana ispitivanja" - podrazumijeva nenamjerno odstupanje od plana, nakon početnog datuma ispitivanja;
- "ustanova/laboratorija za ispitivanje" - podrazumijeva ustanovu koja sprovodi ili namjerava da sprovede regulatorna ispitivanja;
- "ispitivani predmet" podrazumijeva predmet koji je subjekt regulatornog ispitivanja;
- "prostor ispitivanja" podrazumijeva lokaciju gdje se izvodi određena faza regulatornog ispitivanja;
- "ispitivani sustav" podrazumijeva bilo koji biološki, kemijski ili fizički sustav, ili njihovu kombinaciju, upotrijebljenu u regulatornom ispitivanju;
- "vehikulum" podrazumijeva svaki agens koji služi kao nosač za miješanje, dispergovanje ili rastvaranje predmeta za ispitivanje ili predmeta za poređenje, da olakša uzimanje ili primjenu ispitivanog sustava.

II - PRINCIPI DOBRE LABORATORIJSKE PRAKSE

Članak 5.

Principi dobre laboratorijske prakse bazirani su na Odjeljku II Aneksa Direktive 87/18/EEC, dopunjene od strane Direktive 1999/11/EC.

Članak 6.

Odgovornosti rukovodioca ovlaštene institucije

Svaki rukovodilac ovlaštene institucije treba da osigura da su principi dobre laboratorijske prakse na odgovarajući način primjenjivani u ovlaštenoj instituciji kojom on rukovodi.

Kao minimum treba:

(a) osigurati da postoji izjava koja identifikuje pojedince unutar ovlaštene institucije, koji ispunjavaju odgovornosti rukovođenja, definirane u principima dobre laboratorijske prakse;

(b) osigurati dovoljan broj kvalifikiranog osoblja, kapacitete, opremu i materijale dostupne za pravodobno i pravilno izvođenje regulatornih ispitivanja;

(c) osigurati da osoblje jasno razumije funkcije koje izvodi i, gdje je neophodno, osigurati obuku za ove funkcije;

- (d) osigurati da su odgovarajuće, tehnički validne, standardne operativne procedure opisane, uspostavljene i praćene, i odobriti sve originalne i revidirane tekstove standardnih operativnih procedura;
- (e) osigurati da postoji Program osiguranja kvalitete sa imenovanim odgovornim osobljem i osigurati da je Program osiguranja kvalitete izvođen sukladno principima dobre laboratorijske prakse;
- (f) osigurati da je za svako ispitivanje imenovan pojedinac (sa odgovarajućim kvalifikacijama, obučenošću i iskustvom) kao direktor ispitivanja, od strane rukovodioca ovlaštene institucije, a prije početka ispitivanja; zamjena direktora ispitivanja treba da bude sukladna uspostavljenim procedurama, i treba da bude predviđena i dokumentirana;
- (g) osigurati, u slučaju ispitivanja koja se vrše na više mjesta, da se imenuje glavni istraživač, koji je adekvatno edukovan, kvalificiran i sa iskustvom da nagleda svaku izabranu fazu ispitivanja; zamjena glavnog istraživača treba da bude sukladna uspostavljenim procedurama, i treba da bude predviđena i dokumentirana;
- (h) osigurati dokumentirano odobrenje plana ispitivanja od strane direktora ispitivanja;
- (i) osigurati da direktor ispitivanja napravi odobreni plan ispitivanja i učini ga dostupnim osoblju zaduženom za osiguranja kvalitete;
- (j) osigurati održavanje kronološkog pohranjivanja svih standardnih operativnih postupaka;
- (k) osigurati da je određen pojedinac za upravljanje arhivama;
- (l) osigurati čuvanje glavnog rasporeda;
- (m) osigurati da je snabdijevanje ovlaštene institucije prilagođeno potrebama ispitivanja;
- (n) osigurati, u slučaju ispitivanja koja se vrše na više mjesta, jasne linije komunikacije između ekvaliteta i ostalog osoblja;
- (o) osigurati da su predmeti ispitivanja i predmeti za upoređivanje na odgovarajući način okarakterizirani;
- (p) uspostaviti procedure kojima se osigurava da su kompjuterizirani sustavi prikladni za njihove svrhe, i da su validni, operativni i održavani sukladno principima dobre laboratorijske prakse.

Kada se određena faza ispitivanja izvodi u ovlaštenoj instituciji, uprava te institucije imat će odgovornosti propisane u toč. (a) do (f), (h), (k) do (n) i (p) ovog članka.

Članak 7.

Odgovornosti direktora ispitivanja

Direktor je jedinstvena točka kontrole nad ispitivanjem i ima odgovornost za sveobuhvatno provođenje regulatornog ispitivanja, kao i za njeno konačno izvješće.

Direktor ispitivanja treba:

- (a) da odobri plan ispitivanja i sve amandmane plana ispitivanja putem datiranog potpisa;
- (b) da osigura da osoblje, koje radi na osiguranju kvalitete, pravodobno ima kopiju plana ispitivanja i svih amandmana, te efikasno međusobno komunicira, kao što se zahtijeva tijekom izvođenja ispitivanja;
- (c) osigurati da planovi ispitivanja i amandmani i standardni operativni postupci budu dostupni osoblju koje izvodi ispitivanje;
- (d) da osigura da plan ispitivanja i konačno izvješće za ispitivanja koja se izvode na više mjesta, označava i definira ulogu svakog glavnog istraživača i svih prostora za ispitivanje, koji su uključeni/korišteni u izvođenju ispitivanja;
- (e) da osigura da su procedure nabrojane u planu ispitivanja praćene, i da procijeni i dokumentuje utjecaj bilo kojeg odstupanja od plana ispitivanja na kvalitetu i cjelovitost ispitivanja; da poduzme odgovarajuće korektivne radnje.

- ako je neophodno i objelodani odstupanja od standardnih operativnih postupaka tijekom izvođenja ispitivanja;
- (f) da osigura da su sirovi podaci potpuno dokumentirani i zapisani;
- (g) da osigura da su, u ispitivanju korišteni, kompjuterizirani sustavi validni;
- (h) da potpiše i stavi datum potpisivanja na konačno izvješće, da ukaže na prihvatanje odgovornosti za validnost podataka i da ukaže na opseg u kome se ispitivanje povinuje principima dobre laboratorijske prakse;
- (i) da osigura da su nakon završetka (uključujući i konac) regulatornog ispitivanja, plan ispitivanja, konačno izvješće, sirovi podaci i materijal koji može da bude predmet arbitraže (ispitivani i upoređivani) arhivirani.

Članak 8.

Odgovornosti glavnog istraživača

Glavni istraživač će da osigura da su faze ispitivanja, koje su u njegovoj nadležnosti, izvođene sukladno primjenljivim principima dobre laboratorijske prakse.

Članak 9.

Odgovornosti osoblja uključenog u ispitivanje

Svo osoblje uključeno u izvođenje bilo kojeg dijela regulatornog ispitivanja mora da bude dobro izviješćeno o principima dobre laboratorijske prakse, koji su primjenljivi na taj dio ispitivanja.

Osoblje uključeno u regulatorno ispitivanje imat će pristup planu regulatornog ispitivanja i odgovarajućim standardnim operativnim postupcima primjenljivim na njihovo sudjelovanje u ispitivanju. U njihovoj je odgovornosti da se pridržavaju instrukcija koje su dane u ovim dokumentima. Svako odstupanje od tih instrukcija treba da bude dokumentirano i o tome izviješćen direktor ispitivanja i /ili ako je potrebno, glavni istraživač.

Svo osoblje uključeno u ispitivanje je odgovorno za brzo i točno zapisivanje podataka u suglasnosti sa principima dobre laboratorijske prakse, i odgovorno je za kvalitetu njihovih podataka.

Osoblje uključeno u ispitivanje treba da primijeni zdravstvene mjere predostrožnosti, kako bi minimalizirali rizik za njih same, kao i da osiguraju cjelovitost regulatornog ispitivanja. Oni treba da izvijeste odgovarajuću osobu o bilo kojem poznatom relevantnom zdravstvenom ili medicinskom stanju u smislu da oni mogu biti isključeni iz operacija, što se može da odrazi na ispitivanje.

III - PROGRAM OSIGURANJA KVALITETE

Članak 10.

Ovlaštena institucija treba da ima dokumentirani program osiguranja kvalitete, koji omogućava da su regulatorna ispitivanja izvođena sukladno principima dobre laboratorijske prakse.

Program osiguranja kvalitete treba da bude izvršavan od strane pojedinca, ili pojedinaca, koje je imenovao direktor ovlaštene institucije, a koji su upoznati sa procedurama ispitivanja.

Ovaj pojedinac ili pojedinci, ne treba da budu uključeni u izvođenje regulatornog ispitivanja koje osiguravaju.

Članak 11.

Odgovornosti osoblja zaduženog za osiguranje kvalitete

Odgovornosti osoblja zaduženog za osiguranje kvalitete treba da uključuju, ali ne i da ograničavaju, sljedeće funkcije:

- (a) čuvanje kopija svih odobrenih planova ispitivanja i korištenih standardnih operativnih postupaka u instituciji/laboratoriji za ispitivanje i pristup najnovijoj verziji glavnog rasporeda;

- (b) verifikacija plana ispitivanja koji sadrži zahtijevane informacije o usuglašenosti sa principima dobre laboratorijske prakse; verifikacija treba da bude dokumentirana;
- (c) provođenje unutarnjeg nadzora o tome da li su sva ispitivanja sukladna principima dobre laboratorijske prakse, kao i utvrđivanje da li su planovi ispitivanja i standardni operativni postupci bili dostupni osoblju koje je izvodilo ispitivanje; tri su vrste unutarnjeg nadzora, kako je nabrojano u standardnim operativnim postupcima programa osiguranja kvalitete:
- unutarnji nadzor ispitivanja,
 - unutarnji nadzor institucije/laboratorije,
 - unutarnji nadzor određenih procesa;
- zapisi takvih unutarnjih nadzora trebaju da budu sačuvani;
- (d) kontrola da li konačna izvješća potvrđuju da su metodi, postupci i opažanja precizno i kompletno opisani i da se rezultati u izvješću precizno i potpuno odražavaju sirove podatke iz regulatornog ispitivanja;
- (e) promptno izvješćivanje o svakom nalazu izvedenog unutarnjeg nadzora, u pisanoj formi, rukovodioca institucije/laboratorije i direktora ispitivanja, kao i svakog glavnog istraživača i njegovo rukovodstvo, kada je to moguće;
- (f) priprema i potpisivanje izjave, koja je uključena u konačno izvješće, a koja sadrži vrstu izvedenih unutarnjih nadzora i njihove datume, uključujući i to koja faza ispitivanja je kontrolirana, kao i datume kada su rezultati unutarnjeg nadzora priopćeni rukovodiocu institucije/laboratorije i direktoru ispitivanja, kao i svakom glavnom istraživaču, ako je moguće; ova izjava će također da posluži kao potvrda da konačno izvješće odražava sirove podatke.

IV - PROSTOR

Članak 12.

Prostori za ispitivanje trebaju biti prikladne veličine, konstrukcije i lokacije, da udovolje zahtjevima regulatornog ispitivanja i da minimiziraju poremećaje koji utječu na validnost regulatornog ispitivanja.

Raspored prostorija treba da osigura adekvatan stupanj odvojenosti različitih aktivnosti da osigura odgovarajuće vođenje svakog regulatornog ispitivanja.

Članak 13.

Prostorije za test sisteme

Ovlaštena institucija treba da ima dovoljan broj prostorija ili zona da osigura odvojenost sustava ispitivanja i odvojenost pojedinačnih projekata, uključujući supstance za koje se zna ili sumnja da su biološki opasne.

Prikladne prostorije treba da su dostupne za dijagnostičiranje, tretmane i kontrolu oboljenja, u smislu da se osigura da ne postoji neprihvatljivi stupanj razgradnje sustava koji se ispituju.

Treba da postoje skladišne prostorije, ili zone koje su neophodne za zalihe i opremu. Skladišne prostorije ili zone treba da su odvojene od prostorija ili zona za čuvanje sustava za ispitivanje i treba da osiguraju adekvatnu zaštitu protiv infekcije, kontaminacije i kvarenja.

Članak 14.

Prostorije za rukovanje predmetima za ispitivanje i predmetima za poređenje

Da bi se spriječila kontaminacija ili zabuna, treba da budu odvojene prostorije ili zone, za primanje i pohranjivanje predmeta za ispitivanje i predmeta za poređenje.

Skladišne prostorije ili zone za pohranjivanje predmeta za ispitivanje treba da su odvojene od prostorija ili zona, u kojim se

nalaze sustavi za ispitivanje. One trebaju da budu adekvatne, da sačuvaju identitet, koncentraciju, čistoću i stabilnost i da osiguraju sigurno skladištenje opasnih supstanci.

Članak 15.

Prostorije za arhiviranje

Prostorija za arhiviranje treba da bude osigurana za sigurno smještanje i stavljanje na uvid plana ispitivanja, sirovih podataka, uzoraka predmeta koji se ispituju i drugih uzoraka. Nacrt arhiviranja i njegovi uslovi treba da zaštite sadržaje od preranog uništenja.

Članak 16.

Odlaganje otpada

Rukovanje i odlaganje otpada treba da bude izvršeno na takav način da ne ugrožava integritet regulatornog ispitivanja. Ovo uključuje pripremu za odgovarajuće sakupljanje, odlaganje i objekte za odlaganje, kao i procedure za dekontaminaciju i transport.

V - OPREMA, MATERIJALI I REAGENSI

Članak 17.

Oprema

Oprema, uključujući validirane kompjuterske sustave za proizvodnju, pohranjivanje i uvid u podatke, kao i za kontroliranje faktora okoliša relevantnih za regulatorno ispitivanje, treba da bude podesno locirana, sa prikladnim dizajnom i adekvatnim kapacitetom.

Oprema korištena u regulatornom ispitivanju treba da bude kontrolirana, čišćena, održavana i kalibrirana shodno standardnim operativnim procedurama. Zapisnici ovih aktivnosti se trebaju čuvati. Kalibracija treba, gdje je pogodno, da bude po nacionalnim ili internacionalnim standardima mjerenja.

Oprema i materijali korišteni u ispitivanjima ne bi trebali da nepovoljno remete test sisteme.

Članak 18.

Materijali i reagensi

Kemikalije, reagensi i rastvori trebaju da budu etiketirani, kako bi ukazali na identitet sa koncentracijom ako je moguće, rokom i specifičnim uputstvom o čuvanju.

Informacije koje odnose na izvor, datum pripreme i stabilnosti trebaju da budu dostupni.

Rok trajanja može da bude produžen na temelju dokumentirane evaluacije ili analiza.

VI - TEST SUSTAVI

Članak 19.

Fizički/kemijski

Oprema koja se koristi za utvrđivanje fizičkih/kemijskih podataka treba da bude podesno locirana i sa prikladnim dizajnom i adekvatnim kapacitetom.

Integritet fizičkih/kemijskih test sistema treba da bude osiguran.

Biološki

Pravilni uvjeti za skladištenje, čuvanje, rukovanje i brigu o biološkim test sustavima trebaju da budu uspostavljeni i održavani tako da osiguraju kvalitet podataka.

Novopriljeni životinjski i biljni test sustavi trebaju da budu izolirani, sve dok njihovo zdravstveno stanje ne bude procijenjeno. Ako se desi bilo kakav neuobičajeni mortalitet ili morbiditet, taj broj ne treba da bude korišten u regulatornim ispitivanjima i treba da bude na human način uništen. Na početni dan regulatornog ispitivanja, test sustav treba da bude bez bilo kakvog oboljenja ili stanja koje može interferirati sa svrhom ili

izvođenjem ispitivanja. Test sustavi koji mogu da se razbole ili povrijede, u toku regulatornog ispitivanja trebaju da budu izolovani i tretirani, ako je to potrebno za održavanje integriteta ispitivanja. Bilo koja dijagnoza i tretman bilo kojeg oboljenja prije ili za vrijeme regulatorne studije trebaju da budu zabilježeni.

Zapisnici izvora, datuma dolaska i uvjeta dolaska test sustava trebaju da budu čuvani.

Biološki test sustavi trebaju da se prilagode na okruženje ispitivanja, za određeno razdoblje prije prvog davanja, ili primjene ispitivanog ili referentnog predmeta.

Sve informacije potrebne za pravilno označavanje test sustava trebaju da budu vidljive na kavezima ili kontejnerima. Pojedinačni test sustavi koji su udaljeni iz kaveza, ili kontejnera, tijekom vođenja regulatornog ispitivanja treba da nose na sebi prikladnu identifikaciju, kad god je to moguće.

Tijekom uporabe, kavezi, ili kontejneri za test sustave trebaju da budu očišćeni i dezinficirani u određenim intervalima. Svaki materijal koji dođe u kontakt sa test sustavom treba da bude oslobođen od zagađivača do razina koja ne mogu da ometaju regulatorno ispitivanje. Prostirka za životinje treba da bude promijenjena shodno pravilima o čuvanju životinja. Uporaba sredstava protiv štetočina treba da bude dokumentirana, a njihovih uporaba ne smije da ugrozi rezultate regulatornog ispitivanja.

VII - PREDMETI ZA ISPITIVANJE I PREDMETI ZA POREĐENJE

Članak 20.

Prijem, rukovanje, uzorkovanje i skladištenje

Zapisnici, koji uključuju karakterizaciju predmeta za ispitivanje i predmeta za poređenje, datum prijema, rok trajanja, primljene količine i upotrijebljene u regulatornim ispitivanjima trebaju da budu sačuvani.

Procedure rukovanja, uzorkovanja i skladištenja trebaju da budu identificirane na način da su homogenost i stabilnost osigurani do mogućeg stupnja, te da se isključi kontaminacija ili miješanje.

Skladište kontejnera treba da ima identifikacione informacije, rok trajanja i posebne instrukcije skladištenja.

Članak 21.

Karakterizacija

Svaki ispitivani i predmet za poređenje treba da bude prikladno označen (npr. pk broj, CAS broj, ime, biološki parametri itd.).

Za svako regulatorno ispitivanje treba da bude poznata i pravilno definirana svaka serija predmeta za ispitivanje ili poređenje, što uključuje, identitet, serijski broj, čistoću, sastav koncentraciju ili ostale karakteristike. Za svaku seriju ispitivanog uzorka se također mora da pohrani određeni broj arhiviranih predmeta.

U slučajevima gdje je test predmet nabavljen od strane sponzora treba da postoji razvijen mehanizam suradnje između sponzora i institucije koja vrši ispitivanje, kako bi se verificirao identitet ispitivanog predmeta.

Za sva regulatorna ispitivanja mora da bude poznata stabilnost ispitivanog i uzorka za poređenje, kako u uvjetima pohranjivanja, tako i u uvjetima izvođenja ispitivanja.

Ako je predmet ispitivanja dan ili primijenjen u vehikulumu, homogenost, koncentracija i stabilnost ispitivanog predmeta u tom vehikulumu treba da bude utvrđena.

VIII - STANDARDNE OPERATIVNE PROCEDURE

Članak 22.

Ovlaštena institucija treba da ima napisane standardne operativne postupke, odobrene od rukovodstva, u cilju

osiguranja kvalitete i cjelovitosti podataka proizvednih od strane ovlaštene institucije. Revizije standardnih operativnih postupaka trebaju da budu odobrene od strane rukovodstva ovlaštene institucije.

Svaka odvojena jedinica ovlaštene institucije, ili zona, treba da ima pripremljene standardne operativne procedure, prilagođene aktivnostima koje se sprovode u njoj. Objavljeni udžbenici, analitičke metode, članci i vodiči mogu da budu korišteni kao dodaci standardnim operativnim procedurama, a odgovarajuće stranice kopirane i smještene u fizičkoj blizini prostora u kome se vrši ispitivanje.

Odstupanja od standardnih operativnih postupaka vezanih za regulatorno ispitivanje trebaju da budu dokumentirana i potvrđena od strane direktora ispitivanja i svakog glavnog istraživača, kao primjenljiva.

Standarni operativni postupci trebaju da budu raspoloživi, ali ne ograničeni na sljedeće kategorije aktivnosti ovlaštene institucije.

Detalji dati po zaglavljima trebaju da budu razmatrani kao ilustrativni primjeri:

- (a) predmeti ispitivanja i predmeti za poređenje, prijem, identifikacija, etiketiranje, rukovanje, uzorkovanje i pohranjivanje;
- (b) oprema, materijali i reagensi:
 - prema: uporaba, održavanje, čišćenje i kalibracija
 - materijali, reagensi i rastvori: priprema i etiketiranje;
 - kompjuterizirani sistemi: validacija, operacije, sigurnost i promjena kontrole,
 - čuvanje zapisnika, izvješćivanje, arhiviranje i stavljanje na uvid kodiranje ispitivanja, sakupljanje podataka, priprema izvješća, sustavi dobijanja indeksnog broja, rukovanje podacima, uključujući uporabu kompjuteriziranih sustava podataka,
 - test sustav (gdje je podesno),
 - priprema prostorije i ekoloških uvjeta prostorije za test sustav,
 - procedure za prijem, prijenos, pravilno postavljanje, karakterizaciju, identifikaciju briga za test sustav,
 - priprema test sustava, opažanja i ispitivanja, prije, za vrijeme i na završetku regulatornog ispitivanja,
 - rukovanje test sustavom koji je uništen ili je na drugi način postao neuporabljiv tijekom regulatornog ispitivanja,
 - sakupljanje, identifikacija i rukovanje uzorcima, uključujući nekropsiju i histopatologiju,
 - smještanje test sustava u test dijagrame;
- (c) osiguranje kvalitete procedura:
 - operacija osiguranja kvalitete osoblja zaduženog za planiranje, programiranje, provođenje,
 - dokumentiranje i inspekcije o izvješćima.

IX - IZVOĐENJE REGULATORNOG ISPITIVANJA

Članak 23.

Plan ispitivanja

Za svako regulatorno ispitivanje, treba da postoji napisan plan prije otpočinjanja ispitivanja. Plan ispitivanja treba da bude odobren datiranim potpisom direktora ispitivanja i verificiran da je sukladan Dobraj laboratorijskoj praksi od strane osoblja zaduženog za osiguranje kvalitete.

Poštivanje plana ispitivanja:

- (a) amandmani treba da budu opravdani i odobreni datiranim potpisom direktora ispitivanja i čuvani zajedno s planom.
- (b) odstupanja od ovog trebaju da budu opisana, objašnjena, potvrđena i datirana na pravodoban način od strane direktora ispitivanja i/ili nekih glavnih istraživača i sačuvana sa sirovim podacima ispitivanja.

Za kratkotrajna ispitivanja, može da bude prihvaćena jedna opća shema, uz specifičnu dopunu za svako pojedino ispitivanje.

Članak 24.

Sadržaj plana ispitivanja

Plan ispitivanja treba da sadrži, ali ne i da je ograničen samo na sljedeće informacije:

- (a) Identifikaciju ispitivanja, ispitivani predmet i predmet za poređenje
 - opisan naziv;
 - izjavu koja objelodanjuje prirodu i svrhu regulatornog ispitivanja;
 - identifikaciju ispitivanog predmeta kodom ili imenom (IUPAC, CAS broj, biološki parametri itd.);
 - predmet za poređenje koji će da se koristiti.
- (b) Informacije koje se odnose na sponzora i instituciju/laboratoriju za ispitivanje
 - ime i adresa sponzora,
 - ime i adresa svih institucija/laboratorija za ispitivanje i mjesta ispitivanja, koja su uključena,
 - ime i adresa direktora ispitivanja,
 - ime i adresa svakog glavnog istraživača, kao i etapa ispitivanja koja mu je povjerena, od direktora ispitivanja, a koja je u odgovornosti glavnog istraživača;
- (c) Datumi
 - datum odobravanja plana ispitivanja je datum potpisa od strane direktora studije;
 - predloženi eksperimentalni: polazni i krajnji datumi;
- (d) Test metode
 - treba se pozovu na OECD smjernice, ili ostale smjernice, ili metode koje su korištene;
- (e) Izdavanje (gdje je primjenljivo)
 - opravdanje za izbor test sistema,
 - karakterisanje test sustava, takvih kao rod, vrsta, podvrsta, izvor snabdijevanja, broj, opseg tjelesne težine, spol, i ostale značajne informacije,
 - metoda primjene i razlog za takav izbor,
 - razine doza i / ili koncentracija, učestalost, trajanje davanja ili primjene,
 - detaljne informacije eksperimentalnog projekta, uključujući opis kronološke procedure regulatornog ispitivanja, sve metode, materijali i uvjeti, tip i učestalost analiza, mjerenja, opažanja i ispitivanja trebaju da budu predstavljeni, uz korištenje statističkih metoda (ako je primjenljivo).
- (f) Zapisnici
 - listu zapisnika treba sačuvati.

Članak 25.

Vodenje regulatornog ispitivanja

Jedinstveno označavanje treba da bude dano svakom regulatornom ispitivanju. Svi predmeti koji se odnose na ovo regulatorno ispitivanje nose ovu oznaku. Uzorci ispitivanja trebaju da budu označeni, da potvrde njihovo porijeklo. Takvo označavanje treba da omoguću ulaznje u trag, i za uzorak i za ispitivanje.

Regulatorno ispitivanje treba da bude vođeno sukladno planu ispitivanja. Svi podaci sakupljeni tijekom vođenja regulatornog ispitivanja trebaju da budu evidentirani direktno, brzo, precizno i čitko od strane pojedinca, koji unosi podatke. Ovi unosi trebaju da budu potpisani, ili napisani inicijali i datirani.

Bilo koja promjena u sirovim podacima treba da bude napravljena tako da ne čini nejasnim prethodni unos, treba da ukazuje na razlog promjene i treba da bude datirana i signirana, ili stavljani inicijali od strane osobe koja pravi promjenu.

Podaci proizvedeni kao direktni kompjuterski unos trebaju da budu označeni vremenom unosa, od strane osobe odgovorne za direktne unose podataka. Dizajn kompjuterskog sustava treba uvijek da osigura sadržavanje podrobnih kontrolnih ispitivanja (u cjelini) i da ukaže na sve promjene podataka, bez prikriivanja originalnih podataka. Treba da bude moguće da se sve promjene pripišu određenoj osobi, koja pravi te promjene, na primjer uporabom potpisa (elektronskog), sata i datuma operacije. Razlozi za promjene moraju da budu navedeni.

X - IZVJEŠĆIVANJE O REZULTATIMA REGULATORNOG ISPITIVANJA

Članak 26.

Konačno izvješće treba da bude pripremljeno za svako regulatorno ispitivanje. U slučaju kratkotrajnog ispitivanja, standardizirano konačno izvješće može da bude pripremljeno zajedno sa specifičnim produženjem studije.

Izvešća glavnih istraživača ili znanstvenika uključenih u regulatorno ispitivanje trebaju da budu potpisana i datirana od njih samih.

Konačno izvješće treba da bude potpisano i datirano od strane direktora, da se ukaže prihvatanje odgovornosti za validnost podataka. Stupanj pridržavanja ovim principima dobre laboratorijske prakse treba da bude označen.

Korekcije i dodaci na konačno izvješće trebaju da budu u obliku amandmana. Amandmani treba da jasno navedu razlog korekcija ili dodataka i trebaju da budu potpisani i datirani od strane direktora ispitivanja.

Preuređivanje konačnog izvješća, izvršeno na zahtjev nacionalnih, ili regulatornih tijela, ne čini korekciju, dodatak, ili amandman konačnom izvješću.

Članak 27.

Sadržaj konačnog izvješća

Konačno izvješće treba da uključi, ali ne da ograničava, sljedeće informacije:

- (a) Označavanje regulatornog ispitivanja, ispitivanog predmeta i predmeta za poređenje
 - opis naziva,
 - označavanje ispitivanog predmeta kodom ili imenom (IUPAC; CAS broj, biološki parametri itd.),
 - označavanje imena predmeta za poređenje,
 - karakterizacija ispitivanog predmeta, uključujući čistoću, stabilnost i homogenost.
- (b) Informacije koje se odnose na sponzora i instituciju/laboratoriju za ispitivanje
 - ime i adresa sponzora
 - ime i adresa svake uključene institucije/laboratorije za ispitivanje i mjesto ispitivanja
 - ime i adresa direktora ispitivanja
 - ime i adresa svih glavnih istraživača imenovanih po fazama ispitivanja, ako je primjenljivo,
 - imena i adrese znanstvenika koji su svojim izvješćima doprinijeli konačnom izvješću;
- (c) Datumi
 - eksperimentalni: polazni i završni datumi;
- (d) Izjava
 - izjava o osiguranju kvalitete, sa listom, vrstom i datumom inspekcija, uključujući pojedine fazne inspekcije kao i datume kada je o nalazima informirano rukovodstvo institucije/laboratorije za ispitivanje, direktor studije i bilo koji glavni istraživač, ako je primjenljivo. Ova izjava bi trebalo također da posluži u potvrđivanju konačnog izvješća.
- (e) Opis materijala i metoda ispitivanja
 - opis korištenih materijala i metoda.

- referenca za OECD test smjernice, ili ostale smjernice ili metode;
- (f) Rezultati
 - rezime rezultata
 - sve informacije i podaci podnijeti u planu ispitivanja,
 - prezentacija rezultata, uključujući izračunavanja i procjenu statističkog značaja,
 - evaluacija i diskusija rezultata i, gdje je moguće, zaključci;

(g) Pohranjivanje

lokacije: gdje se nalazi plan ispitivanja, uzorci ispitivanih i predmeta za poređenje, proba, sirovi podaci i konačna izvješća trebaju da budu sačuvana.

XI - POHRANJIVANJE I ČUVANJE ZAPISNIKA I MATERIJALA

Članak 28.

Ono što slijedi treba da bude zadržano u arhivama za razdoblje određeno od strane odgovarajućih regulatornih tijela:

- plan ispitivanja, sirovi podaci, uzorci ispitivanih i predmeta za poređenje, probe i konačno izvješće za svako regulatorno ispitivanje;
- zapisnici svih inspekcija izvršenih od strane programa za osiguranje kvalitete, kao i glavnih planiranja;
- zapisnici o: kvalifikacijama, obučenosti, iskustvu i opisu posla osoblja;
- zapisnici i izvješća o održavanju i kalibraciji aparata;
- dokumentacija o validaciji za kompjuterizirane sustave;
- značajni dosijei svih standardnih operativnih procedura;
- zapisnici o ekološkom monitoringu.

Kada se ne može da ispoštuje predviđeno razdoblje pohranjivanja i čuvanja to mora da bude na odgovarajući način obrazloženo. Za ispitivane predmete sa navedenim rokom trajanja, treba voditi računa da se čuvaju samo u razdoblju u kome kvaliteta dopušta evaluaciju.

Materijali koji se zadržavaju u arhivama trebaju da budu popisani tako da olakšaju uredno pohranjivanje i uvid.

Samo osoblje, koje je ovlašteno od strane rukovodstva, trebalo bi imati pristup arhivama. Pomjeranje materijala unutar i van arhiva treba da bude evidentirano.

Ako se ovlaštena institucija povlači iz posla i nema legalnog nasljednika, arhiva treba da bude prenjeta u arhive sponzora regulatornog ispitivanja.

XII - PRIJELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 29.

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objave u "Službenim novinama Federacije BiH".

Broj 01-37-3965/02

31. srpnja 2002. godine
Sarajevo

Ministar
prim. dr. **Željko Mišanović**, v. r.

Na osnovu člana 108, a u vezi sa članom 22. Zakona o lijekovima ("Službene novine Federacije BiH" broj 51/01), Federalni ministar zdravstva donosi

PRAVILNIK

O DOBROJ LABORATORIJSKOJ PRAKSI

I - OPŠTE ODREDBE

Član 1.

Ovaj pravilnik propisuje principe dobre laboratorijske prakse koje mora primijenjivati institucija koja obavlja laboratorijsko

(farmakološko-toksikološko, farmaceutsko-biološko-kemijsko) ispitivanje lijeka i osiguravati da se regulatorna ispitivanja izvode u skladu sa principima dobre laboratorijske prakse, te odgovornost rukovodioca i osoblja u ispitivanju.

Član 2.

Dobra laboratorijska praksa je sistem osiguranja kvaliteta, koji uređuje organizacijske procese i uvjete sa kojima se laboratorijske studije planiraju, izvode, nadziru i bilježe, te o tome podnose izvještaj.

Član 3.

Laboratorijsko ispitivanje lijeka obavlja institucija koja ispunjava posebne uvjete prostora, opreme i kadra i koja ima odobrenje za obavljanje ispitivanja lijeka, izdato od Federalnog ministarstva zdravstva, u skladu sa članom 21. Zakona o lijekovima (u daljem tekstu: ovlaštena institucija).

Član 4.

Izrazi upotrebljeni u ovom pravilniku, osim ako u kontekstu ne stoji drugačije, imaju slijedeće značenje:

- "serija" - znači određenu količinu ili više ispitivanih ili upoređivanih predmeta za ispitivanje proizvedenih u toku određenog ciklusa proizvodnje, na takav način da se može očekivati da će proizvod imati ujednačene osobine;
- "eksperimentalni polazni datum" - znači datum kada su sakupljeni određeni podaci prvog ispitivanja;
- "eksperimentalni završni datum" - znači posljedni datum kada su prikupljeni podaci ispitivanja;
- "sredstvo/instrument dobre laboratorijske prakse" - znači dokument koji obuhvata ili uključuje:
 - a) odobrenje, koje se izdaje, od strane ovlaštenog posmatrača, na zahtjev institucije, u skladu sa principima dobre laboratorijske prakse;
 - b) izjava od strane ovlaštenog posmatrača o stepenu pridržavanja principa dobre laboratorijske prakse ovlaštene institucije (uključujući izjavu da ovlaštena institucija radi pridržavajući se pisanih pravila, a u skladu s ovim pravilnikom);
 - c) izjava od bilo koje osobe, koja podnosi zahtjev ili koja može da podnese zahtjev ovlaštenom posmatraču, o stepenu pridržavanja principa dobre laboratorijske prakse ovlaštene institucije ili bilo kojeg dijela ovlaštene institucije (uključujući i izjavu da ta ustanova radi u skladu sa pisanim pravilima, tj. ovim pravilnikom);
 - d) izjava od bilo koje osobe, koja podnosi zahtjev, ili koja može da podnese zahtjev, ovlaštenom posmatraču, da je član programa dobre laboratorijske prakse u BiH;
 - e) izvještaj izdat od strane ovlaštenog posmatrača o rezultatu audita ovlaštene institucije;
 - f) izjava od bilo koje osobe, koja podnosi zahtjev ili koja može da podnese zahtjev, ovlaštenom posmatraču, o stepenu pridržavanja principa dobre laboratorijske prakse regulatornog ispitivanja ili bilo koje faze regulatornog ispitivanja (uključujući izjavu da je ispitivanje ili faza ispitivanja izvedena u saglasnosti sa pisanim pravilima, a u skladu s ovim pravilnikom);
- "principi dobre laboratorijske prakse" - podrazu- mijevaju pisana pravila koja su opisana u Priručniku o kvalitetu; principi dobre laboratorijske prakse se zasnivaju na Principima dobre laboratorijske prakse postavljenim u Odjeljku II Dopune direktive Savjeta Evrope 87/18 /ECC [4] o harmonizaciji zakonskih propisa, pravilnika i administrativnih odredbi, vezanih za primjenu principa dobre laboratorijske prakse i za verifikaciju njene primjene za ispitivanja hemijskih supstanci, što je dopunjeno Direktivom Evropske komisije 1999/11/EC[5] koja prilagođava tehničkom progresu principe dobre laboratorijske prakse definisane direktivom 87/1/EEC;