

Aneks 13

ISPITIVANI LJEKOVI

NAČELO

Proizvodnja ispitivanih lijekova se obavlja u skladu sa načelima i detaljnim uputstvima smjernica Dobre proizvođačke prakse za lijekove (*The Rules Governing Medicinal Products in The European Community, Volume IV*). Druge smjernice i uputstva izdata od Evropske komisije treba uzeti u obzir tamo ako su primjenljive i odgovarajuće u odnosu na fazu razvoja lijeka. Procedure moraju da budu fleksibilne kako bi se osigurale promjene kako se znanje o procesu povećava, a koje odgovaraju fazi razvoja lijeka.

U kliničkim ispitivanjima može da postoji dodatni rizik za ispitanike u odnosu na pacijente koji upotrebljavaju lijekove koji imaju dozvolu za stavljanje u promet. Primjena smjernica Dobre proizvođačke prakse u proizvodnji ispitivanih lijekova ima za cilj da obezbijedi da se ispitanici ne izlažu riziku i da na rezultate kliničkih ispitivanja ne utiču neodgovarajuća bezbjednost, kvalitet ili efikasnost lijeka nastali usljed nepropisne proizvodnje. Namjera je, takođe, da se obezbijedi dosljednost serija istog ispitivanog lijeka koji se upotrebljava u istom ili različitim kliničkim ispitivanjima i da se promjene nastale tokom razvoja ispitivanog lijeka adekvatno dokumentuju i obrazlože.

Složenost postupaka proizvodnje ispitivanih lijekova, povećana je u poređenju sa lijekovima na tržištu, usljed nedostatka rutinskih postupaka, raznovrsnosti u dizajnu kliničkih ispitivanja, dizajnu materijala za pakovanje, česte potrebe za randomizacijom i prikrivanjem identiteta proizvoda i povećanog rizika od unakrsne kontaminacije i miješanja proizvoda. Takođe, može da postoji nedovoljno znanja o jačini i toksičnosti lijeka, nedostatak potpune validacije procesa ili se mogu ispitivati odobreni lijekovi koji su prepakovani ili modifikovani na neki način. Ovakvim izazovima može da odgovori osoblje sa temeljnim poznavanjem i obukom o primjeni Dobre proizvođačke prakse u proizvodnji ispitivanih lijekova. Neophodna je saradnja sa sponzorima kliničkih ispitivanja koji preuzimaju krajnju odgovornost za sve aspekte kliničkog ispitivanja uključujući i kvalitet ispitivanih lijekova. Povećana složenost proizvodnih postupaka zahtijeva izuzetno djelotvoran sistem kvaliteta.

Ovaj aneks sadrži i uputstva o naručivanju, dostavljanju i povraćaju ispitivanih lijekova, koja su međusobno povezana i usaglašena sa smjericama Dobre kliničke prakse.

Napomene

Ljekovi koji nijesu namjenjeni za kliničko ispitivanje¹

Proizvodi koji nijesu ispitivani lijek, placebo ili komparativni lijek, mogu da se dostave ispitanicima. Ovi proizvodi se koriste kao pomoćni ili lijekovi za preventivne, dijagnostičke ili terapijske svrhe i/ili treba da obezbijede pružanje adekvatne medicinske njege ispitaniku. Oni takođe, u skladu sa protokolom, mogu da se koriste kako bi izazvali fiziološki odgovor. Ovi proizvodi se ne smatraju ispitivanim lijekovima i može ih dostaviti sponzor ili istraživač. Sponzor treba da obezbijedi da su oni u skladu sa odobrenjem za sprovođenje kliničkog

¹ Ostale informacije date su u Uputstvu Evropske komisije o lijekovima namijenjenim za kliničko ispitivanje (*Investigational Medicinal Products, IMPs*), kao i drugim lijekovima koji se koriste tokom kliničkog ispitivanja.

ispitivanja, da su odgovarajućeg kvaliteta za svrhe ispitivanja uzimajući u obzir porijeklo materijala, bez obzira na to da li su odobreni ili prepakovani ili nijesu. Za ovakve odluke neophodno je uključivanje kvalifikovanog lica.

Dozvola za proizvodnju lijeka i rekonstituisanje

Cjelokupan proces ili djelovi procesa proizvodnje ispitivanih lijekova, kao i razni procesi dijeljenja, pakovanja i obilježavanja, predmet su odobrenja u skladu sa članom 13 stav 1 Direktive 2001/20/EC i članom 9 stav 1 Direktive 2005/28/EC. Međutim, ovo odobrenje se ne zahtijeva za rekonstituisanje pod uslovima propisanim u članu 9 stav 2 Direktive 2005/28/EC. U svrhu ove odredbe, rekonstituisanje se može smatrati kao jednostavan proces:

- rastvaranja ili dispergovanja ispitivanih lijekova radi primjene lijeka na ispitaniku,
- ili, razblaživanje ili miješanje ispitivanih lijekova sa nekom drugom supstancom koja se koristi kao pomoćno sredstvo za njegovu primjenu.

Rekonstituisanje nije miješanje nekoliko sastojaka, uključujući aktivnu supstancu, radi proizvodnje ispitivanih lijekova.

Ispitivani lijek mora da postoji prije procesa definisanog kao rekonstituisanje.

Rekonstituisanje se vrši čim je to izvodljivo prije primjene lijeka.

Ovaj proces se definiše u zahtjevu za odobravanje kliničkog ispitivanja/dosijeu ispitivanog lijeka i protokolu kliničkog ispitivanja ili povezanom dokumentu koji je dostupan u centru kliničkog ispitivanja.

RJEČNIK

Prikrivanje identiteta lijeka (*blinding*)

Postupak kojim se obezbjeđuje da jedna ili više strana uključenih u kliničko ispitivanje nema uvid u pripadnost ispitanika terapijskim grupama. Jednostruko slijep pristup znači da ispitanik(ci) nema(ju) uvid u pripadnost terapijskim grupama, a dvostruko slijepi pristup znači da uvid u pripadnost terapijskim grupama nemaju ispitanik(ci), istraživač(i), monitor(i), a u nekim slučajevima i lice koje vrši obradu podataka u vezi sa kliničkim ispitivanjem. U odnosu na ispitivane lijekove, slijepo kliničko ispitivanje predstavlja namjerno prikrivanje identiteta tih lijekova, u skladu sa uputstvima sponzora. Otkrivanje (*unblinding*) označava postupak kojim se otkriva identitet prikrivenih proizvoda.

Kliničko ispitivanje

Svako ispitivanje na ljudima namijenjeno otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških i/ili drugih farmakodinamskih efekata ispitivanog(ih) lijeka(ova) i/ili otkrivanju neželjenih dejstava ispitivanog(ih) lijeka(ova) i/ili ispitivanju resorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja jednog ili više ispitivanih lijekova, u cilju utvrđivanja bezbjednosti i/ili efikasnosti.

Komparativni lijek

Ispitivani lijek ili lijek za koji je izdata dozvola za stavljanje u promet (aktivna kontrola), ili placebo koji se koristi kao referentni lijek u kliničkom ispitivanju.

Ispitivani lijek

Farmaceutski oblik aktivne supstance ili placebo koji se ispituje ili primjenjuje kao lijek za poređenje u kliničkom ispitivanju, uključujući i lijekove koji imaju dozvolu za lijek, ali se upotrebljavaju na drugačiji način od odobrenog ili se razlikuju u formulaciji ili pakovanju, ili se primjenjuju za indikacije koje nijesu odobrene ili za dobijanje dodatnih podataka o farmaceutskom obliku lijeka koji ima dozvolu za lijek.

Ispitivač

Lice odgovorno za sprovođenje kliničkog ispitivanja u centru kliničkog ispitivanja. Ako kliničko ispitivanje sprovodi istraživački tim u centru kliničkog ispitivanja, jedan istraživač je odgovoran za rukovođenje timom i može se nazvati glavni istraživač.

Proizvođač/uvoznik ispitivanog lijeka

Nosilac dozvole za proizvodnju/uvoz iz člana 13 stav 1 Direktive 2001/20/EC.

Nalog

Uputstvo za proizvodnju, pakovanje i/ili isporuku određene količine pakovanja ispitivanog lijeka.

Dosije sa specifikacijama lijeka

Referentni dokument koji sadrži ili upućuje na dokumente koji sadrže sve informacije neophodne za sastavljanje detaljnih pisanih uputstva za proizvodnju, pakovanje, metode kontrole kvaliteta, puštanje serija i isporuku ispitivanih lijekova.

Randomizacija

Postupak svrstavanja ispitanika u terapijsku ili kontrolnu grupu, korišćenjem elementa slučajnog izbora pri redosljedu uključivanja, sa ciljem izbjegavanja pristrasnosti istraživača.

Šifra randomizacije

Spisak na kome su naznačene terapije dodijeljene svakom od lica koja se podvrgavaju kliničkom ispitivanju.

Isporuka

Priprema ispitivanih lijekova za transport i otpremanje u skladu sa nalogom.

Sponzor

Sponzor je pojedinac, preduzeće, organizacija ili institucija koji je odgovoran za započinjanje, sprovođenje, i/ili finansiranje kliničkog ispitivanja.

UPRAVLJANJE KVALITETOM

1. Sistem kvaliteta, osmišljen, uveden i odobren od strane proizvođača ili uvoznika, treba da bude opisan u pisanim procedurama dostupnim sponzoru, uzimajući u obzir načela Dobre proizvođačke prakse i druge smjernice primjenljive na ispitivane lijekove.
2. Specifikacije proizvoda i uputstva za proizvodnju mogu se mijenjati tokom faze razvoja lijeka, ali treba da se obezbijedi puna kontrola i sljedljivost tih izmjena.

OSOBLJE

3. Svo osoblje uključeno u aktivnosti sa ispitivanim lijekovima treba da bude adekvatno obučeno u skladu sa zahtjevima koji su specifični za ovu vrstu lijekova.

Čak i u slučajevima kada je broj zaposlenih lica mali, odgovorno lice za proizvodnju i kontrolu kvaliteta treba da budu nezavisni za svaku seriju ispitivanog lijeka.

4. Kvalifikovano lice obezbjeđuje postojanje sistema koji ispunjavaju zahtjeve Dobre proizvođačke prakse i treba da posjeduje široko znanje iz oblasti farmaceutskog razvoja i procesa kliničkog ispitivanja. Smjernice za kvalifikovano lice u vezi sa puštanjem serije ispitivanog lijeka date su u tač. 38-41.

PROSTORIJE I OPREMA

5. Toksičnost, jačina i senzibilizirajuća svojstva ispitivanih lijekova ne moraju biti u potpunosti poznati, što povećava potrebu za minimizaciju svih rizika od unakrsne kontaminacije. Dizajn opreme i prostorija, metode inspekcije/ispitivanja i dozvoljene granične vrijednosti nakon čišćenja moraju da budu u skladu sa prirodom ovih rizika. Ako je odgovarajuće, kampanjska proizvodnja može biti prihvatljiva. Prilikom odabira sredstva za čišćenje vodi se računa o rastvorljivosti ljekovite supstance i ekscipijensa.

DOKUMENTACIJA

Specifikacije i uputstva

6. Specifikacije (polaznih materijala, primarnog pakovnog materijala, međuproizvoda, *bulk* i gotovih proizvoda), proizvodne formule, uputstva za proizvodnju i pakovanje moraju da budu što je moguće jasniji i u skladu sa aktuelnim saznanjima. Oni se tokom razvoja periodično ponovo da se procjenjuju i po potrebi ažuriraju. Svaka nova verzija uzima u obzir najnovije podatke, trenutno korišćenu tehnologiju i regulatorne i farmakopejske zahtjeve, uz obezbjeđivanje sljedljivosti do prethodnih dokumenata. Svaka izmjena se sprovodi prema pisanoj proceduri, koja obuhvata svaki uticaj sprovedenih promjena na kvalitet lijeka npr. na stabilnost i bioekvivalenciju.
7. Razlozi za izmjene se zapisuju, a uticaj tih izmjena na kvalitet lijeka i klinička ispitivanja koja su u toku se ispituju i dokumentuju².

² Smjernica za izmjene za koje je neophodno podnošenje zahtjeva za odobravanje suštinskih izmjena i dopuna IMP dosijea nadležnim organima dato je u Smjernici Komiteta za lijekove za humanu upotrebu (CHMP) o zahtjevima za dokumentaciju o hemijskom i farmaceutskom kvalitetu ispitivanog lijeka.

Nalog

8. Nalog za proizvodnju i/ili pakovanje određenog broja jedinica ispitivanog lijeka i/ili njihovu isporuku izdaje se lično ili u ime sponzora proizvođaču. Nalog treba da bude u pisanoj formi (iako može da se pošalje elektronskim putem) i dovoljno precizan kako bi se izbjegla bilo kakva dvosmislenost. Nalog se zvanično odobrava i da se po potrebi poziva na Dosije sa specifikacijama lijeka i odgovarajući protokol kliničkog ispitivanja.

Dosije sa specifikacijama lijeka

9. Dosije sa specifikacijama lijeka (vidjeti rječnik) kontinuirano se ažurira u skladu sa nastavkom razvoja proizvoda, uz obezbjeđivanje sljedljivosti dokumenta do prethodnih verzija. Treba da obuhvata ili da upućuje na sljedeća dokumenta:

- Specifikacije i analitičke metode za polazne materijale, materijale za pakovanje;
- Međuproizvoda, *bulk* i gotovih proizvoda;
- Proizvodne metode;
- Kontrolu i metode u procesu;
- Primjerak odobrene naljepnice;
- Relevantne protokole kliničkog ispitivanja i šifre randomizacije, ako je odgovarajuće;
- Relevantne ugovore o poslovno tehničkoj saradnji sa ugovornim stranama;
- Podatke o stabilnosti;
- Uslove čuvanja i transporta.

Spisak pobrojanih dokumenata nije konačan i nepromjenljiv. Sadržina spiska može da se mijenja u zavisnosti od vrste proizvoda i faze razvoja. Ove informacije predstavljaju osnovu za procjenu podobnosti za sertifikovanje/puštanje određene serije proizvoda od strane kvalifikovanog lica i stoga treba da mu budu dostupne. U slučaju kada se različite faze proizvodnje obavljaju na različitim mjestima pod odgovornošću različitih kvalifikovanih lica, prihvatljivo je voditi odvojene dosijee sa informacijama od značaja za aktivnosti na pojedinačnim mjestima proizvodnje.

Proizvodna formula i uputstva za proizvodnju

10. Za svaki proizvodni postupak ili isporuku moraju da postoje jasno i odgovarajuće pisano uputstvo i pisani zapisi. U slučaju kada proizvodni postupak nije ponovljiv, tada nije potrebno izraditi glavnu formulu i uputstvo za proizvodnju. Zapisi su naročito važni za pripremu konačne verzije dokumenata koji će se koristiti u rutinskoj proizvodnji nakon dobijanja dozvole za stavljanje lijeka u promet.
11. Informacije iz Dosijea sa specifikacijama lijeka se koriste za izradu detaljnih pisanih uputstava za proizvodnju, pakovanje, kontrolu kvaliteta, uslove čuvanja i transporta.

Uputstvo za pakovanje

12. Ispitivani lijekovi se obično pakuju pojedinačno za svakog ispitanika uključenog u kliničko ispitivanje. Broj jedinica lijeka koje treba zapakovati određuje se prije početka pakovanja, uzimajući u obzir i broj jedinica lijeka potrebnih za sprovođenje kontrole kvaliteta i broj kontrolnih uzoraka lijeka koji će se čuvati. Sprovodi se dovoljno usaglašavanja da bi se osiguralo da je tačna količina svakog traženog lijeka uzeta u obzir za svaku fazu proizvodnje.

Evidencije o proizvodnji i pakovanju serije lijeka

13. Zapisi o svakoj operaciji tokom proizvodnje i pakovanja serije lijeka se vode detaljno da bi mogao precizno da se slijedi redosljed postupaka. Zapisi sadrže sve važne napomene koje opravdavaju korišćene postupke i svaku izvršenu izmjenu i doprinose povećanju nivoa znanja o proizvodu i omogućavaju poboljšanje proizvodnih postupaka.
14. Zapisi o proizvodnji i pakovanju serije lijeka se čuvaju najmanje tokom perioda propisanog u Direktivi 2003/94/EC.

PROIZVODNJA

Materijali za pakovanje

15. Provjere specifikacije i kontrole kvaliteta obuhvataju mjere zaštite od nenamjernog otkrivanja identiteta proizvoda usljed različitog izgleda materijala za pakovanje kod različitih serija.

Proizvodne operativne aktivnosti

16. Tokom faze razvoja lijeka identifikuju se kritični parametri, a kontrole u procesu se sprovode prvenstveno u cilju kontrole procesa. Privremeni proizvodni parametri i parametri kontrole u procesu mogu se odrediti na osnovu prethodnih iskustava, uključujući i iskustva iz ranih faza razvoja lijeka. Ključno osoblje posebno posvećuje pažnju pri izradi neophodnih uputstava i njihovom stalnom prilagođavanju novim iskustvima stečenim u proizvodnji. Određivanje i kontrola parametara se baziraju na tada dostupnim saznanjima.
17. Za proizvodne postupke ispitivanog lijeka ne očekuje se da budu validirani u obimu koji je neophodan za rutinsku proizvodnju, ali je neophodna validacija/kvalifikacija prostorija i opreme. Kod sterilnih lijekova, validacija procesa sterilizacije se vrši po istim standardima kao za odobrene lijekove. Isto tako, ako je zahtijevano, uz poštovanje naučnih načela i tehnika koje su definisane u smjernicama odgovarajućim za ovu oblast, dokazuje se inaktivacija/uklanjanje virusa i drugih nečistoća biološkog porijekla, da bi se osigurala bezbjednost biotehnoški dobijenih lijekova.
18. Validacija aseptičnih postupaka predstavlja poseban problem kada se proizvodi mala serija; u takvim slučajevima broj aseptično napunjenih jedinica može istovremeno da bude i maksimalan broj proizvedenih jedinica proizvoda. Ako je izvodljivo u praksi ili na drugi način konzistentno sa simulacijom procesa, treba napuniti veći broj jedinica hranljivom podlogom kako bi se obezbijedila veća pouzdanost dobijenih rezultata. Punjenje i

zatvaranje kontejnera se često obavlja ručno ili poluautomatski, što u velikoj mjeri predstavlja opasnost po sterilnost, tako da je neophodno posvetiti veću pažnju obuci operatera i validirati aseptične postupke pojedinačnih operatera.

Principi primjenjivi na komparativni lijek

19. Ako se lijek modifikuje, moraju da budu dostupni podaci (npr. stabilnost, komparativna rastvorljivost, bioraspodjeljivost) kojima se dokazuje da ove promjene ne mijenjaju značajno prvobitne karakteristike kvaliteta lijeka.
20. Rok upotrebe komparativnog lijeka, naznačen na njegovom originalnom pakovanju, odgovarajući je samo za lijek u tom pakovanju i ne mora biti primjenljiv za lijek kada je on prepakovan u drugo unutrašnje pakovanje koje možda ne pruža jednaku zaštitu ili nije kompatibilno sa proizvodom. Rok upotrebe komparativnog lijeka, uzimajući u obzir prirodu proizvoda, karakteristike unutrašnjeg pakovanja i uslove čuvanja proizvoda, određuje sponsor ili se određuje u njegovo ime. Rok upotrebe mora da bude opravdan i ne može da bude duži od roka naznačenog na originalnom pakovanju. Rok upotrebe treba da bude kompatibilan sa trajanjem kliničkog ispitivanja.

Postupci prikrivanja (maskiranja) identiteta lijeka

21. U slučaju prikrivanja identiteta proizvoda, potrebno je uspostaviti sistem koji obezbjeđuje i održava prikrivanje identiteta, a istovremeno omogućava identifikaciju "maskiranih" proizvoda kada je to neophodno, uključujući i brojeve serija proizvoda prije prikrivanja identiteta. Takođe, brza identifikacija lijeka mora da bude moguća u hitnim slučajevima.

Šifra randomizacije

22. Procedure opisuju nastanak, zaštitu, distribuciju, rukovanje i čuvanje svake šifre randomizacije koja se koristi pri pakovanju ispitivanog lijeka i mehanizme za otkrivanje šifara. Održavaju se odgovarajući zapisi.

Postupak pakovanja

23. Tokom pakovanja ispitivanih lijekova nekada je neophodno istovremeno rukovati različitim lijekovima na istoj liniji za pakovanje u isto vrijeme. Rizik od zamjene lijeka mora da se svede na minimum, korišćenjem odgovarajućih procedura i/ili specijalizovane opreme uz odgovarajuću obuku osoblja.
24. Pakovanje i obilježavanje ispitivanih lijekova je mnogo složenije i podložnije greškama (koje je takođe i teže otkriti) nego kod odobrenih lijekova, a naročito u slučaju kada se koriste "maskirani" proizvodi sličnog izgleda. Pojačavaju se mjere opreza u cilju sprečavanja pogrešnog obilježavanja i to obračunom broja naljepnica, provjerom raščišćenosti linije za pakovanje i kontrolom u procesu koje obavlja adekvatno obučeno osoblje.
25. Pakovanje mora da obezbijedi da ispitivani lijek ostane u dobrom stanju u toku transporta i skladištenja na prelaznim lokacijama. Svaki pokušaj otvaranja ili oštećenja spoljašnjeg pakovanja tokom transporta mora da bude lako uočljiv.

Obilježavanje

26. U Tabeli 1 rezimirane su odredbe čl. 26-30 ovog aneksa. Obilježavanje se usaglašava sa zahtjevima Direktive 2003/94/EC. Naljepnice sadrže sljedeće informacije, osim ako njihovo izostavljanje može da se opravda npr. korišćenjem centralizovanog elektronskog sistema randomizacije:
- a) ime, adresu i broj telefona sponzora, ugovorne istraživačke organizacije ili ispitivača (osnovni kontakt za informacije o lijeku, kliničkom ispitivanju i hitnom otkrivanju identiteta lijeka);
 - b) farmaceutski oblik lijeka, način primjene, pojedinačne doze, a u slučaju otvorenog ispitivanja naziv/šifru lijeka i dozu/jaćinu;
 - c) broj/šifru serije za identifikaciju sadržaja i aktivnosti pakovanja;
 - d) šifru koja omogućava identifikaciju kliničkog ispitivanja, centra ispitivanja, ispitivača i sponzora, ako ti podaci nijesu prikazani na drugom mjestu;
 - e) identifikacioni broj ispitanika/terapije i u odgovarajućem slučaju broj posjete ljekara;
 - f) ime ispitivača (ako nije navedeno pod (a) ili (d));
 - g) uputstvo za upotrebu (moguće je upućivanje na uputstvo ili drugi dokument namijenjen ispitaniku ili licu koje primjenjuje lijek);
 - h) oznaku "samo za upotrebu u kliničkom ispitivanju" ili sličnu frazu;
 - i) uslove skladištenja;
 - j) rok upotrebe (upotreba do određenog datuma, datum isteka roka upotrebe ili, u odgovarajućem slučaju, datum retesta) nedvosmisleno označen u formi mjesec/godina;
 - k) napomenu "čuvati van domašaja djece", osim ako lijek koji koristi u ispitivanju ispitanik ne može da odenese sa sobom.
27. Adresa i broj telefona za osnovni kontakt za informacije o lijeku, kliničkom ispitivanju ili za svrhe hitnog otkrivanja identiteta lijeka ne moraju da budu naznačeni na naljepnici kada su ispitaniku dati ovi podaci u pisanoj formi i kada mu je naloženo da ove informacije uvijek ima kod sebe.
28. Podaci treba da budu napisani na službenom jeziku zemlje u kojoj se ispitivanje sprovodi. Podaci navedeni u tački 26. u odgovarajućem slučaju moraju da se nalaze na unutrašnjem i spoljnjem pakovanju (osim u slučajevima opisanim u tač. 29. i 30.). Propisan sadržaj naljepnice na unutrašnjem i spoljnjem pakovanju rezimiran je u Tabeli 1. Informacije mogu da budu napisane i na drugim jezicima.
29. Kada se ispitaniku ili licu koje daje lijek, lijek dostavlja u unutrašnjem pakovanju zajedno sa spoljnjim pakovanjem na kojem se nalaze informacije iz tačke 26, na unutrašnjem

pakovanju (ili sredstvu za doziranje koje je sastavni dio unutrašnjeg pakovanja) navode se sljedeći podaci:

- a) ime sponzora, ugovorne istraživačke organizacije angažovane za sprovođenje ispitivanja ili ispitivača;
 - b) farmaceutski oblik lijeka, način primjene (može da se izostavi za čvrste farmaceutske oblike za oralnu upotrebu), pojedinačna doza i u slučaju otvorenog ispitivanja naziv/šifra lijeka i doza/jačina;
 - c) broj/šifru serije lijeka za identifikaciju sadržaja i aktivnosti pakovanja;
 - d) šifru kliničkog ispitivanja koja omogućava identifikaciju ispitivanja, centra ispitivanja, ispitivača i sponzora, ako ti podaci nijesu prikazani na drugom mjestu;
 - e) identifikacioni broj ispitanika/terapije i u odgovarajućem slučaju broj posjete ljekara.
30. Ako je unutrašnje pakovanje u obliku blistera ili malih pojedinačnih jedinica pakovanja kao što su ampule, na kojima se podaci iz tačke 26. ne mogu prikazati, na spoljnjem pakovanju se obezbjeđuje naljepnica sa navedenim podacima. Unutrašnje pakovanje sadrži sljedeće:
- a) ime sponzora, ugovorne istraživačke organizacije angažovane za sprovođenje ispitivanja ili ispitivača;
 - b) način primjene (može da se izostavi za čvrste farmaceutske oblike za oralnu upotrebu) i u slučaju otvorenog ispitivanja naziv/šifru lijeka i dozu/jačinu;
 - c) broj/šifru serije lijeka za identifikaciju sadržaja i aktivnosti pakovanja;
 - d) šifru kliničkog ispitivanja koja omogućava identifikaciju ispitivanja, centra, ispitivača i sponzora, ako ti podaci nijesu prikazani na drugom mjestu;
 - e) identifikacioni broj ispitanika/terapije i u odgovarajućem slučaju broj posjete ljekara.
31. U cilju pojašnjenja pomenutih informacija mogu da se koriste simboli i piktogrami. Dodatne informacije, upozorenja i/ili uputstva za rukovanje takođe se mogu prikazati.
32. Za klinička ispitivanja sa karakteristikama određenim u članu 14 Direktive 2001/20/EC, dodaju se sljedeći podaci na originalanom pakovanju, ali se time originalna naljepnica ne smije učiniti nejasnom:
- i) ime sponzora, ugovorne istraživačke organizacije ili ispitivanja;
 - ii) šifru kliničkog ispitivanja koji omogućava identifikaciju centra ispitivanja, ispitivača i ispitanika.
33. Ako je neophodno da se promijeni rok upotrebe ispitivanog lijeka, on obilježava se dodatna naljepnica. Ova dodatna naljepnica sadrži novi rok upotrebe i ponovljeni broj serije. Ona može da bude stavljena preko starog roka upotrebe, ali zbog kontrole kvaliteta ne smije da

pokriva originalni broj serije. Ovaj postupak dodatnog obilježavanja sprovodi se na odobrenom mjestu proizvodnje. Međutim, kada je to opravdano, ovaj postupak može da se izvrši u centru kliničkog ispitivanja pod nadzorom farmaceuta iz tima koji sprovodi kliničko ispitivanje ili drugog zdravstvenog radnika u skladu sa nacionalnim propisima. U slučajevima kada ovo nije moguće, postupak dodatnog obilježavanja može da izvrši monitor kliničkog ispitivanja koji je odgovarajuće obučan za to. Postupak se vrši u skladu sa principima Dobre proizvođačke prakse, specifičnim i standardnim operativnim procedurama, kao i u skladu sa ugovorom, ako je primjenljivo, i mora da bude provjeren od drugog lica. Ovo dodatno obilježavanje odgovarajuće se dokumentuje i u dokumentaciji o kliničkom ispitivanju i u zapisima o proizvodnji serije ispitivanog lijeka.

KONTROLA KVALITETA

34. Kako proizvodni procesi ne moraju biti standardizovani ili u potpunosti validirani, kontrola kvaliteta je od posebnog značaja za obezbjeđivanje usaglašenosti svake serije sa specifikacijom.
35. Kontrola kvaliteta se obavlja u skladu sa Dosijeom sa specifikacijama lijeka i u skladu sa informacijama objavljenim u članu 9 stav 2 Direktive 2001/20/EC. Vršiti se i evidentira potvrđivanje efektivnosti prikrivanja identiteta proizvoda.
36. Uzorci se čuvaju iz dva razloga: prvo da bi se obezbijedio uzorak za potrebe analitičko ispitivanje i drugo da bi se obezbijedio rezervni uzorak gotovog lijeka. Zbog navedenih razloga uzorci mogu da budu:

Referentni uzorci: uzorak serije polaznog materijala, materijala za pakovanje, lijeka u primarnom pakovanju ili gotovog lijeka koji se čuva radi kontrole kvaliteta ukoliko za tim bude potrebe. U slučaju kada njihova stabilnost to dozvoljava, čuvaju se i referentni uzorci iz kritičnih faza proizvodnje (npr. oni koje je potrebno laboratorijski ispitati i pustiti) ili uzorci međuproizvoda, koji su isporučeni van kontrole proizvođača.

Kontrolni uzorci: uzorak upakovanog gotovog lijeka za svaku seriju pakovanja lijeka/fazu ispitivanja. Ovi uzorci se čuvaju za potrebe identifikacije. Npr. izgled, pakovanje, obilježavanje, uputstvo, broj serije lijeka, rok upotrebe, ako se pojavi potreba.

U većini slučajeva referentni i kontrolni uzorci su identični, odnosno čuvaju se kao potpuno upakovane jedinice lijeka. U tim slučajevima referentni i kontrolni uzorci se mogu smatrati međusobno zamjenljivim. Referentni i kontrolni uzorci svake serije ispitivanog lijeka, uključujući i "maskirane" proizvode, se čuvaju najmanje dvije godine nakon završetka ili zvaničnog prekida posljednjeg kliničkog ispitivanja u kome je korišćena ta serija, u zavisnosti od koji je period duži.

Potrebno je razmotriti mogućnost čuvanja kontrolnih uzoraka dok se ne pripremi izvještaj o kliničkom ispitivanju, da bi se omogućilo potvrđivanje identiteta proizvoda u slučaju i kao dio istrage nekonzistentnosti rezultata kliničkog ispitivanja.

37. Mjesto skladištenja referentnih i kontrolnih uzoraka je definisano tehničkim ugovorom zaključenim između sponzora i proizvođača i omogućava blagovremeni pristup Institutu/nadležnom organu.

Referentni uzorci gotovog lijeka se čuvaju u Crnoj Gori/u okviru EEA/u trećoj zemlji za koju je EU uspostavila odgovarajuće sporazume sa zemljom izvoznicom, da bi se obezbijedilo da proizvođač ispitivanog lijeka primjenjuje standarde Dobre proizvođačke prakse koji su najmanje ekvivalentni standardima važećim u EU. U izuzetnim slučajevima referentni uzorci gotovog proizvoda mogu da se čuvaju kod proizvođača u nekoj trećoj zemlji, u kom slučaju se to obrazlaže i dokumentuje u tehničkom ugovoru zaključenom između sponzora, uvoznika i proizvođača iz treće zemlje.

Količina referentnog uzorka mora da bude dovoljna da, bar u dva navrata, omogućí cjelokupno laboratorijsko ispitivanje te serije, u skladu sa dosijeom ispitivanog lijeka (IMP) priloženim u postupku izdavanja odobrenja za kliničko ispitivanje.

U slučaju *kontrolnih uzoraka*, prihvatljivo je čuvanje informacija o finalnom pakovanju u vidu pisanih ili elektronskih zapisa, ako takvi zapisi pružaju dovoljno informacija i ako sistem ispunjava zahtjeve Aneksa 11.

PUŠTANJE SERIJA LIJEKA

38. Puštanje serije ispitivanog lijeka (vidjeti tačku 43) ne smije da bude izvršeno prije nego što kvalifikovano lice potvrdi da su ispunjeni uslovi iz člana 13.3 Direktive 2001/20/EC (vidjeti tačku 39). Kvalifikovano lice uzima u obzir elemente navedene u tački 40 ako je odgovarajuće.
39. Dužnosti kvalifikovanog lica u vezi sa ispitivanim lijekovima uslovljene su različitim okolnostima koje mogu da nastanu, a pomenute su u daljem tekstu. U Tabeli 2 rezimirani su elementi koji se mogu smatrati najčešćim okolnostima:
 - a) ako je lijek proizveden u okviru EU, a nema dozvolu za stavljanje u promet na teritoriji EU, dužnosti kvalifikovanog lica su utvrđene članom 13.3(a) Direktive 2001/20/EC;
 - b) ako je lijek porijeklom sa tržišta EU u skladu sa članom 80(b) Direktive 2001/83/EC i ima dozvolu za stavljanje u promet na teritoriji EU, bez obzira na mjesto proizvodnje, dužnosti su iste kao gore navedene, međutim, obim sertifikovanja može da bude ograničen samo na garantovanje da su proizvodi u skladu sa zahtjevom za odobrenje za sprovođenje kliničkog ispitivanja i svim kasnijim postupcima prikrivanja identiteta lijeka, kao i pakovanja i obilježavanja specifičnim za određeno kliničko ispitivanje. Obim Dosijea sa specifikacijama lijeka je ograničen na sličan način (vidjeti 9);
 - c) ako je lijek uvezen direktno iz treće zemlje, dužnosti kvalifikovanog lica su utvrđene članom 13.3(b) Direktive 2001/20/EC. Kada je ispitivani lijek uvezen iz treće zemlje, a predmet je sporazuma između EZ i te zemlje, npr. Sporazum o uzajamnom priznavanju (*Mutual Recognition Agreement*), primjenjuju se ekvivalentni standardi Dobre proizvođačke prakse, pod uslovom da se takav sporazum odnosi na lijek koji je u pitanju. Kada ne postoji Sporazum o uzajamnom priznavanju, kvalifikovano lice treba da utvrdi da se primjenjuju ekvivalentni standardi Dobre proizvođačke prakse na osnovu poznavanja sistema kvaliteta proizvođača lijeka. Ovo poznavanje se po pravilu stiče kroz provjeru (*audit*) sistema kvaliteta proizvođača. U svakom slučaju, kvalifikovano lice može da izda potvrdu na osnovu dokumentacije koju je dostavio proizvođač iz treće zemlje (vidjeti 40);

d) za uvezene komparativne lijekove, gdje se ne može dobiti adekvatno uvjerenje radi potvrde da je svaka serija proizvedena u skladu sa ekvivalentnim standardima Dobre proizvođačke prakse, dužnost kvalifikovanog lica je definisana u članu 13.3(c) Direktive 2001/20/EC.

40. Procjena svake serije lijeka radi sertifikovanja prije puštanja može da obuhvata:

- zapise o proizvodnji serije, uključujući izvještaje o kontroli, zapise o kontroli u procesu i izjavu o puštanju serije koja potvrđuje usklađenost sa Dosijeom sa specifikacijama proizvoda, nalog, protokol i šifru randomizacije. Ovi zapisi obuhvataju sva odstupanja ili planirane izmjene i sve naknadne dodatne provjere ili ispitivanja, treba da kompletirani i ovjereni od strane ovlašćenih lica u skladu sa sistemom kvaliteta;
- uslove proizvodnje;
- validacioni status postrojenja, procesa i metoda;
- kontrolu kvaliteta gotovog lijeka;
- rezultate svake analize ili ispitivanja obavljenog nakon uvoza, ako je primjenljivo;
- izvještaje o stabilnosti;
- porijeklo i potvrdu uslova skladištenja i transporta;
- izvještaje provjere (*audit*) sistema kvaliteta proizvođača;
- dokumenta kojima se potvrđuje da proizvođač ima dozvolu za proizvodnju ispitivanih ili komparativnih lijekova namijenjenih izvozu, izdata od strane nadležnih organa zemlje izvoza;
- u odgovarajućem slučaju, zakonom propisane uslove za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, primjenljive standarde Dobre proizvođačke prakse i sve zvanične potvrde o usklađenosti sa Dobrom proizvođačkom praksom;
- sve druge faktore sa kojima kvalifikovano lice treba da bude upoznato, a od značaja su za kvalitet serije lijeka.

Važnost pomenutih elemenata zavisi od zemlje porijekla lijeka, proizvođača i statusa lijeka (ima ili nema dozvolu za stavljanje u promet u EU ili trećoj zemlji), kao i od faze razvoja lijeka. Sponzor obezbjeđuje da su elementi koje je kvalifikovano lice uzelo u obzir prilikom sertifikovanja/puštanja serije lijeka usklađeni sa informacijama shodno članu 9(2) Direktive 2001/20/EC. Vidjeti takođe dio 44.

41. Kada se ispitivani lijekovi proizvode i pakuju na različitim mjestima, pod nadzorom različitih kvalifikovanih lica, moraju da se poštuju preporuke navedene u Aneksu 16 smjernica Dobre proizvođačke prakse, ako je primjenljivo.

42. Kada se pakovanje ili obilježavanje, ako je to dozvoljeno nacionalnim propisima, izvodi u centru kliničkog ispitivanja pod nadzorom farmaceuta iz tima za kliničko ispitivanje ili drugog zdravstvenog radnika, u skladu propisima, nije neophodno da kvalifikovano lice potvrdi postupke u pitanju. Sponzor je odgovoran za obezbjeđivanje adekvatnog dokumentovanja sprovedenog postupka i izvođenja u skladu sa načelima Dobre proizvođačke prakse i u vezi sa tim treba da potraži savjet kvalifikovanog lica.

ISPORUKA

43. Ispitivani lijekovi moraju da budu pod kontrolom sponzora sve do završetka dvostepene procedure: sertifikovanja serije lijeka od strane kvalifikovanog lica i odobrenja za upotrebu u kliničkom ispitivanju od sponzora nakon ispunjenja uslova iz člana 9 (Početak kliničkog ispitivanja) Direktive 2001/20/EC. Obje faze se evidentiraju³, a zapisi se čuvaju u odgovarajućem dosijeu o kliničkom ispitivanju, koji vodi sponzor ili se vodi u njegovo ime. Sponzor obezbjeđuje da su detalji koji su navedeni u zahtjevu za odobrenje kliničkog ispitivanja i razmotreni od strane kvalifikovanog lica, u skladu sa onim koji su konačno prihvaćeni od strane nadležnih organa. Uspostavljaju se odgovarajući dogovori za ispunjavanje ovog zahtjeva. Praktično, to se najbolje može postići kroz proceduru kontrole izmjena Dosijea sa specifikacijama ispitivanog lijeka i definisanjem u ugovoru između kvalifikovanog lica i sponzora.
44. Isporuka ispitivanih lijekova se vrši u skladu sa uputstvima u nalogu za isporuku koja daje sponzor ili su data u njegovo ime.
45. Način dekodiranja treba da bude dostupan ovlašćenim licima prije nego što se ispitivani lijekovi dostave u centar kliničkog ispitivanja.
46. Vodi se detaljna lista isporuka od strane proizvođača ili uvoznika. Liste isporuka prije svega treba da sadrže podatke o primaocima isporuka.
47. Prenos ispitivanih lijekova iz jednog u drugi centar ispitivanja se obavlja samo u izuzetnim slučajevima. Ti prenosi se predviđaju standardnom operativnom procedurom. Podaci o lijeku kada je on van kontrole proizvođača, kroz npr. izvještaje o praćenju ispitivanja i zapise o uslovima skladištenja na izvornom mjestu ispitivanja, razmatraju se u okviru procjene podobnosti lijeka za prenos i tom prilikom se traži savjet kvalifikovanog lica. Ako je potrebno izvršiti dodatno obilježavanje, lijek se vraća proizvođaču tog lijeka, ili drugom ovlašćenom proizvođaču, kao i kvalifikovanom licu na ponovno obilježavanje/puštanje. Neophodno je čuvati zapise o tim postupcima i obezbijediti njihovu potpunu sljedljivost.

REKLAMACIJE

48. Zaključke o sprovedenim istragama u vezi sa reklamacijama na kvalitet lijeka razmatra proizvođač ili uvoznik i sponzorom (ako nijesu ista lica). Kvalifikovano lice i lica odgovorna za sprovođenje kliničkog ispitivanja treba da budu uključeni da bi se procijenio potencijalni uticaj na dalji tok ispitivanja, razvoj lijeka i uticaj na ispitanike.

POVLAČENJE I POVRAĆAJ

Povlačenje

49. Procedure povlačenja lijeka koji se klinički ispituje, kao i dokumentovanje ovih povlačenja utvrđuje sponzor u saradnji sa proizvođačem ili uvoznikom (ako nijesu u pitanju ista lica).

³ Usaglašena forma odluke o sertifikovanju/puštanju serije lijeka za kliničko ispitivanje radi olakšavanja prometa između zemalja članica data je u Prilogu 3.

Istraživač i monitor kliničkog ispitivanja treba da znaju svoje odgovornosti u okviru procedure povlačenja.

50. Sponzor obezbjeđuje da dobavljač komparativnog lijeka ili drugog lijeka koji će se koristiti u kliničkom ispitivanju posjeduje sistem putem koga može da obavijesti sponzora o potrebi povlačenja bilo kog od lijekova koje je dostavio.

Povraćaji

51. Povraćaj lijekova koji se klinički ispituju može da se izvrši pod uslovima koje je definisao sponzor, a koji su precizirani u odobrenim pisanim procedurama.
52. Ispitivani lijekovi koji su vraćeni jasno se obilježavaju i čuvaju u odgovarajućem, namjenskom prostoru pod kontrolom. Vode se i čuvaju zapisi o povraćaju lijekova.

UNIŠTAVANJE

53. Sponzor je odgovoran za uništavanje neupotrijebljenih i/ili vraćenih ispitivanih lijekova. Ispitivani lijekovi se ne mogu uništavati bez pisanog odobrenja sponzora.
54. Količine isporučenih, iskorišćenih i vraćenih lijekova se zapisuju, obračunavaju i potvrđuju od ili u ime sponzora za svaki centar ispitivanja i svaku fazu ispitivanja. Uništavanje neiskorišćenih ispitivanih lijekova se obavlja za svaki centar kliničkog ispitivanja i svaku fazu kliničkog ispitivanja, tek nakon što se sve neusaglašenosti količina istraže, obrazlože na odgovarajući način i nakon što je obračun količina upotrijebljenog lijeka prihvaćen. Evidentiranje uništavanja se izvoditi na takav način da se svi postupci mogu uzeti u obzir. Ove zapise čuva sponzor.
55. Sponzoru se dostavlja potvrda sa datumom izvršenog uništavanja ispitivanih lijekova ili potvrda o prijemu lijekova na uništavanje. Ovi dokumenti treba da omoguće sljedljivost serije lijeka koji se ispituje i/ili broj ispitanika kao i stvarne količine lijeka koje su uništene.

Tabela 1. Obilježavanje pakovanja lijekova za kliničko ispitivanje (tačke 26. do 30.)

<p>(a) ime, adresa i broj telefona sponzora, ugovorne istraživačke organizacije ili ispitivača (glavni kontakt za informacije o proizvodu, kliničkom ispitivanju i za hitno otkrivanje šifre randomizacije);</p> <p>(b) farmaceutski oblik lijeka, način primjene, pojedinačne doze, a u slučaju otvorenog ispitivanja naziv/identifikacija lijeka i doza/jačina;</p> <p>(c) broj/šifra serije lijeka za identifikaciju sadržaja i aktivnosti pakovanja;</p> <p>(d) šifru kliničkog ispitivanja koji omogućava identifikaciju ispitivanja, mjesta gdje se sprovodi ispitivanje, ispitivača i sponzora, ako ti podaci nijesu prikazani na drugom mjestu;</p> <p>(e) identifikacioni broj ispitanika/terapije i u odgovarajućem slučaju</p>	<p style="text-align: center;">OPŠTI SLUČAJ za spoljnje i unutrašnje pakovanje (tačka 26)</p> <table border="1" style="margin: auto;"><tr><td style="text-align: center;">podaci a⁴ do k</td></tr></table> <p style="text-align: center;">UNUTRAŠNJE PAKOVANJE kada unutrašnje i spoljnje pakovanje ostaju zajedno (tačka 29)⁵</p> <table border="1" style="margin: auto;"><tr><td style="text-align: center;">a⁶ b⁷ c d e</td></tr></table>	podaci a⁴ do k	a⁶ b⁷ c d e
podaci a⁴ do k			
a⁶ b⁷ c d e			

⁴ Adresa i broj telefona glavnog kontakta za informacije o proizvodu, kliničkom ispitivanju i za hitno otkrivanje šifre randomizacije ne moraju da se naznače na naljepnici kada je ispitaniku data kartica koja sadrži ove podatke, a dato mu je uputstvo da ove podatke čuva kod sebe sve vrijeme (tačka 27)

⁵ U slučaju kada spoljnje pakovanje sadrži podatke navedene u tački 26

broj posjete; (f) ime ispitivača (ako nije navedeno pod (a) ili (d)); (g) uputstvo za upotrebu (moguće je upućivanje na uputstvo ili drugi odgovarajući dokument koji opisuje način upotrebe, namijenjen ispitaniku ili licu koje ispitaniku daje lijek); (h) oznaka "samo za upotrebu u kliničkom ispitivanju" ili slična fraza; (i) uslovi čuvanja lijeka; (j) rok upotrebe (upotreba do određenog datuma, datum isteka roka upotrebe ili, u odgovarajućem slučaju, datum retestiranja) nedvosmisleno naznačen u formi mjesec/godina; (k) napomena "čuvati van domašaja djece" osim za lijekove koji se ispituju u bolničkim uslovima	UNUTRAŠNJE PAKOVANJE blisteri ili mala pakovanja (tačka 30) ⁵
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">a⁶ b⁷⁸ c d e</td> </tr> </table>
a ⁶ b ⁷⁸ c d e	

Tabela 2: Puštanje serije lijeka

ELEMENTI KOJI SE UZIMAJU U OBZIR ⁹	LIJEK DOSTUPAN NA TRŽIŠTU EU		LIJEK UVEZEN IZ TREĆE ZEMLJE		
		Lijek je proizveden u EU, a nema dozvolu za stavljanje u promet	Lijek ima dozvolu za stavljanje u promet i dostupan je na tržištu EU	Lijek bez dozvole za stavljanje u promet u EU	Lijek ima dozvolu za stavljanje u promet u EU
PRIJE POSTUPKA KLINIČKOG ISPITIVANJA					
a) uslovi transporta i skladištenja	DA				
b) svi relevantni faktori ¹⁰ koji pokazuju da je svaka serija proizvedena i puštena u skladu sa: Direktivom 2003/94/EC, ili standardima Dobre proizvođačke prakse koji su bar ekvivalentni standardima utvrđenim u Direktivi 2003/94/EC	DA -		DA ¹¹		

⁶ Adresa i broj telefona glavnog kontakta za informacije o proizvodu, kliničkom ispitivanju i za hitno otkrivanje šifre randomizacije ne moraju da se naznače na naljepnici

⁷ Način upotrebe može da se izostavi za čvrste farmaceutske oblike za oralnu upotrebu

⁸ Farmaceutski oblik i pojedinačna doza mogu da se izostave

⁹ U svim slučajevima kada informacija, u skladu sa članom 9 Direktive 2001/20/EC, treba da bude u skladu sa faktorima koje razmatra kvalifikovano lice koje sertifikuje seriju prije puštanja

c) Dokumentacija koja pokazuje da je svaka serija puštena u okviru EU u skladu sa zahtjevima EU GMP (vidjeti Direktivu 2001/83/EC, član 51), ili dokumentacija koja pokazuje da je lijek dostupan na tržištu EU i da je nabavljen u skladu sa članom 80(b) Direktive 2001/83/EC		DA		
d) Dokumentacija koja pokazuje da su ispunjeni propisani zakonski uslovi za dobijanje dozvole za stavljanje u promet u zemlji proizvođača i dokumentacija koja pokazuje da je lijek dostupan na tržištu u toj zemlji				DA
e) Rezultati svih analiza, testova i provjera izvršenih da bi se procijenio kvalitet uvezenih serija u skladu sa: dozvolom za stavljanje u promet (vidjeti Direktivu 2001/83/EC, član 51 b), ili		-	DA	-
Dosije sa specifikacijama lijeka, nalogom, postupkom podnošenja regulatornim organima na osnovu člana 9.2		DA	-	DA
Kada ove analize i testovi nijesu izvršeni u EU, onda to mora da se opravda, a kvalifikovano lice mora da potvrdi da su one izvršene u skladu sa standardima GMP koji su bar ekvivalentni standardima utvrđenim u Direktivi 2003/94/EC.		DA	DA	DA
NAKON POSTUPKA KLINIČKOG ISPITIVANJA				
f) Pored procjene prije postupka kliničkog ispitivanja, svi dalji bitni	DA			

faktori ¹⁰ koji pokazuju da je svaka serija proizvedena u svrhu sljepoće kliničkog ispitivanja, pakovanja specifičnog za kliničko ispitivanje, obilježavanja i testiranja u skladu su sa:	-	
Direktivom 2003/94/EC, ili standardima Dobre proizvođačke prakse koji su bar ekvivalentni standardima utvrđenim u Direktivi 2003/94/EC		DA ¹¹

Prilog broj 3

[MEMORANDUM PROIZVOĐAČA]

SADRŽAJ SERTIFIKATA SERIJE

u skladu sa članom 13.3 Direktive 2001/20/EC

- (1) Naziv(i) lijeka(ova)/šifra(e) lijeka(ova), kako je navedeno u zahtjevu za odobrenje kliničkog ispitivanja, ako je primjenljivo.
- (2) EudraCT broj(evi) (Eudra broj kliničkog ispitivanja) i broj protokola sponzora, ako je primjenljivo.
- (3) Jačina

Identitet (naziv) i količina po jediničnoj dozi za sve aktivne supstance za sve ispitivane lijekove IMP (uključujući placebo). Način na koji se navodi ova informacija mora da obezbijedi da je zaštita podataka očuvana (blinding).

- (4) Dozni oblik (farmaceutski oblik)
- (5) Veličina pakovanja (sadržaj primarnog pakovanja) i vrsta (npr. bočice, boce, blisteri).
- (6) Lot/broj serije
- (7) Rok upotrebe/datum retesta/upotrebiti do
- (8) Ime i adresa proizvođača kod koga se nalazi kvalifikovano lice koje izdaje ovaj sertifikat

¹⁰ Ovi faktori su rezimirani u tački 40

¹¹ Kada se Sporazumom o uzajamnom priznavanju ili sličnim ugovorom kojim su obuhvaćeni ovi proizvodi, tvrdi da se primjenjuju ekvivalentni standardi Dobre proizvođačke prakse

- (9) Broj dozvole za proizvodnju za mjesto navedeno u tački 8
- (10) Komentari/napomene
- (11) Dodatne informacije koje kvalifikovano lice smatra relevantnim
- (12) Izjava o sertifikovanju
- (13) "Ovim potvrđujem da ova serija odgovara zahtjevima člana 13.3 Direktive 2001/20/EC"
- (14) Ime kvalifikovanog lica koje potpisuje sertifikat
- (15) Potpis
- (16) Datum potpisivanja

Obrazloženje

Ispitivani lijekovi ne moraju da se koriste za kliničko ispitivanje u zemlji Evropske ekonomske zone prije okončanja dvostepene procedure u skladu sa dijelom 43 ovog aneksa. Prvi korak je sertifikovanje svake serije od strane kvalifikovanog lica proizvođača ili uvoznika da je usklađena sa zahtjevima člana 13.3(a), (b) ili (c) Direktive 2001/20/EC, što je dokumentovano u skladu sa članom 13.4 ove Direktive. U skladu sa Direktivom 2001/20/EC, serija ispitivanog lijeka neće biti podvrgnuta daljim kontrolama u skladu sa članom 13.3(a), (b) ili (c) ove Direktive prilikom prometa između zemalja članica ako ima sertifikat za seriju potpisan od strane kvalifikovanog lica. U cilju olakšavanja slobodnog prometa ispitivanih lijekova između zemalja članica, sadržaj ovih sertifikata treba da bude u skladu sa usaglašenom formom koja je data u Prilogu 3. Ova forma može da se koristi za sertifikovanje serija namijenjenih za upotrebu u zemlji proizvođača ili uvoznika koja je članica EU.