

## Aneks 16

### **SERTIFIKOVANJE I PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET OD STRANE KVALIFIKOVANOG LICA**

#### **Područje primjene**

Ovaj aneks daje smjernice za sertifikovanje od strane kvalifikovanog lica za puštanje serije lijeka u promet (u daljem tekstu: kvalifikovano lice (*QP*) i postupak puštanja u promet na teritoriji EU serije lijeka za humanu ili veterinarsku upotrebu, kako lijekova za koje je u EU izdata dozvola za stavljanje u promet (*MA*), tako i lijekova koji se proizvode za izvoz. Principi ovih smjernica se takođe primjenjuju i na lijekove za humanu upotrebu koji su namijenjeni za kliničko ispitivanje, uz uvažavanje svih razlika u zakonskoj regulativi i detaljnih uputstava datih u smjernicama koje je objavila Evropska komisija.

Odgovarajući zahtjevi sadržani su u članu 51 Direktive 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama, i članu 55 Direktive 2001/82/EC. Uzimaju se u obzir zahtjevi navedeni u članu 51 (2) Direktive 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama, i član 55 (2) Direktive 2001/82/EC, npr. Sporazumi o međusobnom priznavanju (*MRA*).

Ovaj aneks nije namijenjen nadležnim institucijama (agencijama) za kontrolu kvaliteta lijekova koje se izdaju posebna odobrenja (*Official Control Authority Batch Release*) za određene krvne i imunološke lijekove u skladu sa čl. 109, 110, 113 i 114 Direktive 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama, i čl. 81. i 82. Direktive 2001/82/ ES. Međutim, ovaj aneks se odnosi na sertifikovanje i puštanje tih serija u promet od strane Kvalifikovanog lica (*QP*).

Osnovni zahtjevi za puštanje serije lijeka u promet definisani su u dozvoli za stavljanje lijeka u promet. Ni jedna odredba ovog aneksa ne smatra se važnijom i ne može biti iznad propisanih uslova iz dozvole za lijek.

#### **Opšti principi**

Krajnja odgovornost za djelovanje, kvalitet, bezbjednost i efikasnost lijeka u toku životnog ciklusa lijeka je na nosiocu dozvole za stavljanje lijeka u promet.

Međutim, Kvalifikovano lice (*QP*) je odgovorno da obezbijedi da je svaka pojedinačna serija proizvedena i ispitana u skladu sa zakonima važećim u državi članici u kojoj se vrši sertifikovanje, u skladu sa zahtjevima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet (*MA*) i Smjernicama dobre proizvođačke prakse (*GMP*).

Proces puštanja serije lijeka u promet podrazumijeva:

- i. Provjeru da li se proizvodnja i ispitivanje/testiranje serije lijeka obavljaju u skladu sa definisanim procedurama odobravanja.
- ii. Sertifikovanje serije gotovog lijeka od strane Kvalifikovanog lica (*QP*), kojim se potvrđuje da je serija lijeka proizvedena i ispitana u skladu sa Smjernicama dobre proizvođačke prakse i zahtjevima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet. Ovim se potvrđuje kvalitet serije lijeka.
- iii. Za prenos serije gotovog lijeka na raspoložive prodajne zalihe i/ili izvoz mora da se uzme u obzir sertifikovanje od strane Kvalifikovanog lica (*QP*). Ukoliko se prenos

serije lijeka vrši na neko drugo mjesto koje nije mjesto gdje se vrši sertifikovanje serije, sve aktivnosti u vezi sa tim moraju da budu dokumentovane u ugovoru zaključenom između tih mjesta.

Cilj kontrolisanog puštanja serije lijeka u promet je da obezbijedi sljedeće:

- i. Da je serija proizvedena i provjerena u skladu sa zahtjevima dozvole za stavljanje lijeka u promet.
- ii. Da je serija proizvedena i provjerena u skladu sa Smjernicama dobre proizvođačke prakse.
- iii. Da su uzeti u obzir svi drugi relevantni zakonski uslovi.
- iv. Da je u slučaju kada je, u skladu sa Poglavljem 8, Prvi dio smjernice dobre proizvođačke prakse, potrebno istražiti defekt kvaliteta ili povlačenje serije lijeka iz prometa, obezbjeđeno da se može lako identifikovati svako Kvalifikovano lice (*QP*) koje je bilo uključeno u sertifikovanje ili potvrđivanje<sup>1</sup>, kao i da bilo koji relevantni zapisi budu lako prepoznati.

## 1. PROCES SERTIFIKOVANJA

- 1.1 Svaka serija gotovog proizvoda mora da bude sertifikovana<sup>2</sup> od strane Kvalifikovanog lica (*QP*) prije puštanja u promet u EU, ili prije izvoza. Sertifikovanje može da vrši samo Kvalifikovano lice (*QP*) proizvođača i/ili uvoznika koje je navedeno u dozvoli za stavljanje lijeka u promet.
- 1.2 Svako Kvalifikovano lice (*QP*) koje je uključeno u sertifikovanje serije lijeka mora u potpunosti da bude upoznato sa aktivnostima za koje je odgovorno. Svako Kvalifikovano lice (*QP*) mora da bude u stanju da dokaže svoju kontinuiranu obučenosť u odnosu na vrstu proizvoda, proizvodne procese, tehnički napredak i izmjene Smjernica dobre proizvođačke prakse.
- 1.3 U različite faze proizvodnje, uvoza, ispitivanja i skladištenja serije lijeka prije postupka sertifikovanja može da bude uključeno nekoliko mjesta. Bez obzira na broj mjesta koja su uključena, Kvalifikovano lice (*QP*) koje sertifikuje seriju gotovog proizvoda mora da obezbijedi da su sprovedeni svi neophodni postupci u okviru usvojenog Farmaceutskog sistema kvaliteta koji obezbjeđuju usaglašenost serije sa zahtjevima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet, Smjernicama dobre proizvođačke prakse i svim drugim zakonskim obavezama u državi članici u kojoj se vrši sertifikovanje.
- 1.4 Za svaku fazu proizvodnje koja se obavlja na mjestima proizvodnje u EU, svako mjesto proizvodnje mora da ima najmanje jedno Kvalifikovano lice (*QP*).
  - 1.4.1 Kada se na jednom mjestu proizvodnje obavlja samo dio postupka proizvodnje u vezi sa serijom lijeka, Kvalifikovano lice (*QP*) tog mjesta proizvodnje mora da potvrdi da su te operacije obavljene u skladu sa Smjernicama dobre proizvođačke prakse i uslovima definisanim ugovorima koji detaljno opisuju operacije za koje je to mjesto proizvodnje odgovorno. Ukoliko je Kvalifikovano lice (*QP*) odgovorno da obezbijedi potvrđivanje usaglašenosti proizvodnih operacija sa

---

<sup>1</sup> U slučaju kada se odgovornosti *QP* za seriju prenose na druga mjesta proizvodnje, informacije koje se zahtijevane i navode se u potvrdi navedene su u Dodatku I ovog aneksa.

<sup>2</sup> Sadržaj sertifikata serije lijeka naveden je u Dodatku II ovog aneksa.

važecom dozvolom za stavljanje lijeka u promet, onda to Kvalifikovano lice (*QP*) treba da ima pristup svim neophodnim podacima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet.

- 1.4.2 Kvalifikovano lice (*QP*) koje vrši sertifikovanje serije gotovog lijeka može da preuzme potpunu odgovornost za sve faze proizvodnje serije ili da odgovornost podijeli sa drugim Kvalifikovanim licima (*QP*) koja potvrđuju usaglašenost određenih faza proizvodnje i kontrole kvaliteta serije. To mogu da budu druga Kvalifikovana lica (*QP*) kod istog nosioca dozvole za proizvodnju/uvoz (*MIA*), ili Kvalifikovana lica (*QP*) različitih nosilaca dozvole za proizvodnju/uvoz
  - 1.4.3 Bilo koja podjela odgovornosti između Kvalifikovanih lica (*QP*) koja se odnosi na usaglašenost serije mora da bude definisana u dokumentu koji su zvanično dogovorile sve strane. Ovim dokumentom treba da se precizira odgovornost za procjenu uticaja bilo kakvog odstupanja od usaglašenosti sa Smjernicama dobre proizvođačke prakse i dozvolom za stavljanje lijeka u promet.
- 1.5 Za lijekove koji se proizvode van Evropske unije, fizički uvoz i sertifikovanje je završna faza proizvodnje koja prethodi prenosu serije lijeka na raspoložive prodajne zalihe.
- 1.5.1 Proces sertifikovanja opisan u odjeljku 1. ovog aneksa, primjenjuje se na sve lijekove namjenjene puštanju u promet u Evropskoj uniji, ili izvozu, bez obzira na složenost lanca snabdijevanja i globalnu lokaciju uključenih mjesta proizvodnje.
  - 1.5.2 U skladu sa principima opisanim u tački 1.4 ovog aneksa, Kvalifikovano lice (*QP*) koje sertifikuje seriju lijeka može da uzme u obzir potvrđivanje, kao i da podijeli odgovornost sa drugim Kvalifikovanim licima (*QP*) koja su uključena u bilo koju proizvodnu operaciju ili uvoz, a koji se odvijaju na drugim mjestima u Evropskoj uniji ili kod drugih nosilaca dozvole za proizvodnju definisanih u dozvoli za stavljanje lijeka u promet.
  - 1.5.3 Prije sertifikovanja serije, Kvalifikovano lice (*QP*) treba da uzme u obzir uslove skladištenja i transporta serije i uzorka, ako se oni otpremaju odvojeno.
  - 1.5.4 Kvalifikovano lice (*QP*) koje sertifikuje seriju gotovog lijeka odgovorno je da obezbijedi da je svaka serija lijeka proizvedena u skladu sa Smjernicama dobre proizvođačke prakse i u skladu sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet. Osim u slučaju kada postoji sporazum o međusobnom priznavanju (*MRA*) ili sličan sporazum između EU i zemlje izvoza, Kvalifikovano lice (*QP*) je takođe odgovorno i da obezbijedi da je serija gotovog lijeka u državi članici podvrgnuta kompletnoj kvalitativnoj analizi, kvantitativnoj analizi najmanje svih aktivnih supstanci, kao i drugim neophodnim ispitivanjima i provjerama kojima se obezbjeđuje kvalitet lijeka u skladu sa zahtjevima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet.
  - 1.5.5 Uzorkovanje uvezenog lijeka treba u potpunosti da bude reprezentativno za seriju. Uzorci se mogu uzeti nakon ulaska na teritoriju EU, ili se mogu uzeti na mjestu proizvodnje u trećoj zemlji u skladu sa tehnički opravdanim pristupom koji je dokumentovan u okviru sistema kvaliteta kompanije. Odgovornosti u vezi

uzorkovanja treba da budu definisane u pisanom ugovoru zaključenom između ovih mjesta proizvodnje. Bilo koji uzorak koji je uzet izvan EU treba da se isporuči pod istim uslovima transporta kao i serija koju predstavlja.

1.5.6 Kada se uzorkovanje vrši na mjestu proizvodnje u trećoj zemlji, tehničko pravdanje za to treba da obuhvati proces Upravljanja rizikom kvaliteta, u cilju identifikacije i upravljanja rizicima povezanim sa ovim pristupom.

To treba u potpunosti da bude dokumentovano i da uključi najmanje sljedeće elemente:

- i. Provjeru (*audit*) proizvodnih aktivnosti uključujući sve aktivnosti koje se tiču uzorkovanja na lokacijama u trećim zemljama, kao i procjenu postupaka u transportu serije i uzoraka kako bi se osiguralo da su uzorci reprezentativni za uvezenu seriju;
- ii. Sveobuhvatnu naučnu studiju, uključujući podatke koji podržavaju donošenje svakog zaključka da su uzorci uzeti u trećoj zemlji reprezentativni za seriju nakon uvoza. Ova studija treba da uključi najmanje sljedeće:
  - Opis procesa uzorkovanja u trećoj zemlji.
  - Opis uslova transporta uzorka i uvezene serije. Bilo kakve razlike treba da se opravdaju.
  - Uporedne/komparativne analize uzoraka uzetih u trećoj zemlji i uzoraka uzetih nakon uvoza.
  - Razmatranje vremenskog intervala između uzorkovanja i uvoza serije i generisanje podataka kojim se podržavaju odgovarajuće definisani limiti;
- iii. Obezbjedivanje periodične analize uzoraka uzetih metodom slučajnog izbora nakon uvoza, kako bi se potvrdila kontinuirana pouzdanost uzoraka uzetih u trećim zemljama;
- iv. Pregled bilo kog neočekivanog rezultata ili potvrđenih rezultata van specifikacije. Ovi rezultati mogu da imaju uticaj na povjerenje u uzorkovanje obavljeno na mjestu proizvodnje u trećoj zemlji i o tome mora da bude obavještena inspekcija koja je nadležna za nadzor mjesta proizvodnje gdje se vrši sertifikovanje. Takav slučaj treba da se posmatra kao potencijalni defekt kvaliteta i treba da se istraži u skladu sa Poglavljem 8, Prvi dio Smjernica dobre proizvođačke prakse.

1.5.7 Različite serije uvezenog lijeka mogu da potiču od iste serije proizvoda u *bulk*-u. Sertifikovanje različitih serija gotovog lijeka od strane Kvalifikovanih lica (*QP*) može da se zasniva na testu kontrole kvaliteta prve serije uvezenog gotovog lijeka, pod uslovom da je opravdanje za to dokumentovano na osnovu principa Upravljanja rizikom kvaliteta. U vezi pouzdanosti bilo kojih uzoraka uzetih u trećim zemljama, treba da se uzmu u obzir odredbe tačke 1.5.6. Treba da budu dostupni dokazi o integritetu i identitetu uvezene serije lijeka, koji su obezbjeđeni kroz dokumentovanu provjeru najmanje sljedećeg:

- i. da su prije pakovanja ispunjeni relevantni zahtjevi za skladištenje proizvoda u *bulk*-u;
- ii. da je serija lijeka skladištena i transportovana pod propisanim uslovima;

- iii. da je održavana bezbjednost pošiljke i da postoje dokazi da nije bilo nepropisnog rukovanja tokom skladištenja ili transporta;
  - iv. da je uspostavljena ispravna identifikacija proizvoda;
  - v. da su uzorci za ispitivanje reprezentativni za sve serije gotovog proizvoda dobijene iz iste serije proizvoda u *bulk-u*.
- 1.6 Prije sertifikovanja serije lijeka za puštanje u promet ili za izvoz, Kvalifikovano lice (QP) mora lično da obezbijedi da su ispunjene sljedeće operativne odgovornosti:
- i. Sertifikovanje je izvršeno pod uslovima iz dozvole za proizvodnju/uvoz (MIA);
  - ii. Sve dodatne obaveze i zahtjevi nacionalne zakonske regulative su ispunjeni;
  - iii. Sertifikovanje se evidentira u registru ili ekvivalentnom dokumentu.
- 1.7 Osim toga, Kvalifikovano lice (QP) je odgovorno da uslovi iz tačaka 1.7.1 do 1.7.21 budu obezbjeđeni. Ovi zadaci mogu da budu povjereni odgovarajućem obučenom osoblju ili trećoj strani. Prepoznato je da Kvalifikovano lice (QP) treba da se oslanja na Farmaceutski sistem kvaliteta, kao i da treba da ima stalnu sigurnost da je ispravno utemeljen osnov za povjeravanje ovih zadataka.
- 1.7.1 Sve aktivnosti povezane sa proizvodnjom i kontrolom kvaliteta/testiranjem lijeka su sprovedene u skladu sa principima i Smjernicama dobre proizvođačke prakse.
- 1.7.2 Cjelokupan lanac snabdijevanja aktivne supstance i gotovog proizvoda sve do faze sertifikovanja je dokumentovan i dostupan Kvalifikovanom licu (QP). Ovo treba da obuhvati sva mjesta proizvodnje polaznih materijala i pakovnog materijala za gotove proizvode i bilo koji drugi materijal koji se, na osnovu procjene rizika proizvodnog procesa, smatra kritičnim. Poželjno je da dokument bude u formi sveobuhvatnog dijagrama, gdje su uključena sva mjesta, uključujući i podizvođače kritičnih postupaka kao što su sterilizacija komponenti i opreme za aseptičnu izradu.
- 1.7.3 Sve provjere (*audit*) mjesta koja su uključena u proizvodnju i ispitivanje/testiranje gotovog proizvoda, kao i mjesta na kojima se proizvodi aktivna supstanca, su izvršene i izveštaji o izvršenim provjerama su dostupni Kvalifikovanom licu (QP) prilikom sertifikovanja serije.
- 1.7.4 Sva mjesta proizvodnje, kontrole kvaliteta/testiranja i sertifikovanja su u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet na teritoriji za koju je lijek namijenjen.
- 1.7.5 Sve aktivnosti proizvodnje i kontrole kvaliteta/testiranja su u skladu sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet.
- 1.7.6 Porijeklo i specifikacije polaznih materijala i materijala za pakovanje koji se koriste u proizvodnji serije lijeka su u skladu sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet. Treba da postoji Sistem upravljanja kvalitetom kod dobavljača koji obezbjeđuje isporuku samo materijala zahtijevanog kvaliteta.

- 1.7.7 Za proizvodnju lijekova na koje se odnosi Direktiva 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama, ili Direktiva 2001/82/EC, treba da se koriste aktivne supstance koje su proizvedene u skladu sa Smjernicama dobre proizvođačke prakse, i kada je primjenljivo, distribuirane u skladu sa Smjernicama dobre distributivne prakse za aktivne supstance.
- 1.7.8 Uvoz aktivnih supstanci koje se koriste u proizvodnji lijekova za humanu upotrebu treba da bude u skladu sa zahtjevima člana 46 (b) Direktive 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama.
- 1.7.9 Za lijekove na koje se odnosi Direktiva 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama, ekscipijensi treba da budu proizvedeni u skladu sa članom 46 (f) te Direktive.
- 1.7.10 Kada je relevantno, *TSE* (transmisivna spongiformna encefalopatija) status svih materijala koji se koriste u proizvodnji treba da bude u skladu sa uslovima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet.
- 1.7.11 Svi zapisi su kompletirani i odobreni od strane odgovarajućeg osoblja. Sve zahtijevane procesne kontrole i provjere su izvršene.
- 1.7.12 Svi procesi proizvodnje i kontrole kvaliteta/testiranja se održavaju u validiranom statusu. Osoblje je obučeno i kvalifikovano u skladu sa zahtjevima.
- 1.7.13 Testovi kontrole kvaliteta gotovog proizvoda su usaglašeni sa specifikacijom gotovog proizvoda iz dozvole za stavljanje lijeka u promet, ili kada je odobren, Programom testiranja u realnom vremenu za puštanje serije u promet.
- 1.7.14 Ispunjene su sve regulatorne obaveze poslije stavljanja lijeka u promet, koje se odnose na proizvodnju ili kontrolu kvaliteta/testiranje lijeka. Sertifikovanje je podržano podacima iz kontinuiranog praćenja stabilnosti.
- 1.7.15 Izvršena je procjena uticaja bilo koje izmjene u proizvodnji ili kontroli kvaliteta/testiranju i izvršene su sve dodatne provjere i testovi.
- 1.7.16 Sve istrage koje se odnose na seriju koja se sertifikuje (uključujući i istrage rezultata van specifikacije i rezultate van trenda) su sprovedene u mjeri koja je dovoljna da podrži sertifikovanje.
- 1.7.17 Sve tekuće reklamacije, istrage ili povlačenja ne negiraju uslove za odobravanje predmetne serije.
- 1.7.18 Zaključeni su potrebni tehnički sporazumi.
- 1.7.19 Program interne kontrole je aktivan i važeći.
- 1.7.20 Uspostavljeni su odgovarajući sporazumi koji se odnose na distribuciju i isporuke.
- 1.7.21 U slučaju kada je lijek za humanu upotrebu namjenjen za stavljanje u promet na tržište EU, pakovanje lijeka je obilježeno bezbjednosnim oznakama iz člana 54(o) Direktive 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama, gdje je to odgovarajuće.

- 1.8 Za određene vrste lijekova primjenjuju se posebna uputstva, kao što su Aneks 2: Proizvodnja bioloških aktivnih supstanci i lijekova za humanu upotrebu, i Aneks 3: Proizvodnja radiofarmaceutskih lijekova, smjernice dobre proizvođačke prakse.
- 1.9 U slučaju paralelnog uvoza i paralelne distribucije, bilo kakva operacija prepakivanja izvršena na seriji koja je već puštena u promet mora da bude odobrena od strane nadležnog organa zemlje čijem tržištu je lijek namjenjen.
- 1.9.1 Prije sertifikovanja serije koja je prepakovana, Kvalifikovano lice (*QP*) treba da potvrdi usaglašenost sa nacionalnim zahtjevima za paralelan uvoz i zahtjevima EU za paralelnu distribuciju.
- 1.9.2 Kvalifikovano lice (*QP*) nosioca dozvole za proizvodnju/uvoz (*MIA*) koje je imenovano kao odgovorno u dozvoli za stavljanje u promet prepakovanog lijeka, treba da potvrdi da je prepakivanje izvršeno u skladu sa odgovarajućim dozvolama koje se odnose na prepakovan proizvod i Dobru proizvođačku praksu.
- 1.10 Vođenje zapisa o sertifikovanju serije lijeka.
- 1.10.1 Kvalifikovano lice (*QP*) odgovorno za sertifikovanje vodi zapise o puštanju serije lijeka u promet u registru ili ekvivalentnom dokumentu obezbjeđenom za tu svrhu. Zapis treba da pokaže da svaka proizvedena serija zadovoljava zahtjeve navedene u članu 51 Direktive 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama, ili članu 55 Direktive 2001/82/EC. Zapis mora da se vodi dok se operacije vrše i mora da bude na raspolaganju predstavnicima nadležnog organa u periodu koji je određen odredbama konkretne države članice, a najmanje pet godina.
- 1.10.2 Izvještaj kontrole kvaliteta naveden u članu 51 Direktive 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama, ili članu 55 Direktive 2001/82/EC, ili drugi dokaz za puštanje serije lijeka u promet, zasnovan na ekvivalentnom sistemu, treba da bude dostupan za seriju kako bi ona bila izuzeta od obaveze dodatnih kontrola prilikom ulaska u drugu državu članicu.

## **2. OSLANJANJE NA PROCJENE DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE IZVRŠENE OD TREĆE STRANE, NPR. PROVJERE (AUDITS)**

U nekim slučajevima, Kvalifikovano lice (*QP*) treba da se osloni na provjeru (*audit*) pravilnog funkcionisanja Farmaceutskog sistema kvaliteta na mjestima uključenim u proizvodnju lijeka, sprovedenu od treće strane.

- 2.1 Oslanjanje na procjenu treće strane, npr. provjeru (*audit*), treba da bude u skladu sa Poglavljem 7 Smjernica dobre proizvođačke prakse, u cilju adekvatnog definisanja, prihvatanja i kontrole bilo koje aktivnosti koja se povjerava trećoj strani.
- 2.2 Posebna pažnja treba da se obrati na odobravanje izvještaja o izvršenoj provjeri:
- i. Izvještaj o izvršenoj provjeri treba da odgovara opštim zahtjevima dobre proizvođačke prakse, kao što su na primjer Sistem upravljanja kvalitetom, sve relevantne procedure proizvodnje i kontrole kvaliteta koji se odnose na isporučeni proizvod, npr. proizvodnja aktivne supstance, testiranja kontrole kvaliteta, primarno

pakovanje itd. Sve oblasti koje su predmet provjere treba da budu precizno opisane u pripremljenom detaljnom izveštaju o izvršenoj provjeri;

- ii. Treba da se utvrdi da li se proizvodnja i kontrola kvaliteta aktivne supstance i gotovog proizvoda obavljaju u skladu sa Smjernicama dobre proizvođačke prakse, ili u slučaju proizvodnje u trećim zemljama, dobre proizvođačke prakse koja je najmanje ekvivalentna Smjernici navedenoj u članu 46 Direktive 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama, ili člana 50 Direktive 2001/82/EC;
- iii. U slučaju povjerenih, odnosno ugovornih aktivnosti, treba da se provjeri usaglašenost sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet;
- iv. Kvalifikovano lice (*QP*) treba da obezbijedi da je izvršena pisana konačna ocjena i odobrenje izveštaja o izvršenoj provjeri treće strane. Kvalifikovano lice (*QP*) treba da ima pristup dokumentaciji koja olakšava pregled rezultata provjere na osnovu koje nastavlja da se oslanja na aktivnosti koje vrši treća strana;
- v. Aktivnosti sa kritičnim uticajem na kvalitet proizvoda povjerene trećoj strani treba da budu definisane u skladu sa principima Upravljanja rizikom kvaliteta. U skladu sa navedenim, Kvalifikovano lice (*QP*) treba da bude svjesno ishoda provjere sa kritičnim uticajem na kvalitet proizvoda prije sertifikovanja relevantnih serija;
- vi. Ponovljene provjere treba da se izvrše u skladu sa principima Upravljanja rizikom kvaliteta.

### **3. UPRAVLJANJE NEOČEKIVANIM ODSUPANJIMA**

Ukoliko su ispunjeni zahtjevi odobrenih specifikacija za aktivne supstance, pomoćne supstance, materijale za pakovanje i lijekove, Kvalifikovano lice (*QP*) može da razmotri potvrđivanje ili sertifikovanje serije kod koje je došlo do neočekivanog odstupanja u proizvodnom procesu i/ili analitičkoj metodi ispitivanja od dokumentacije sadržane u dozvoli za stavljanje lijeka u promet i/ili odstupanja od dobre proizvođačke prakse. Odstupanje treba detaljno da se istraži i da se koriguje osnovni uzrok. Za nastavak proizvodnje lijeka može da bude potrebno podnošenje zahtjeva za odobrenje varijacije dozvole za stavljanje lijeka u promet.

- 3.1 Uticaj odstupanja treba da se procjeni u skladu sa procesom Upravljanja rizikom kvaliteta primjenom odgovarajućeg pristupa. Proces Upravljanja rizikom kvaliteta treba da obuhvati sljedeće:
  - i. Procjenu potencijalnog uticaja odstupanja na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost serije i zaključak da je uticaj zanemarljiv;
  - ii. Razmatranje potrebe da se serija kod koje je utvrđeno odstupanje uključi u program kontinuiranog praćenja stabilnosti;
  - iii. U slučaju bioloških lijekova, treba da se uzme u obzir da bilo kakvo odstupanje od odobrenog procesa može da ima neočekivan uticaj na bezbjednost i efikasnost lijeka.

Uzimajući u obzir da odgovornosti mogu biti podijeljene između više Kvalifikovanih lica (*QP*) uključenih u proizvodnju i kontrolu serije lijeka, Kvalifikovano lice (*QP*)



koje sertifikuje seriju lijeka treba da razmotri sva odstupanja koja imaju potencijalni uticaj na usaglašenost sa principima dobre proizvođačke prakse i /ili usklađenost sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet.

#### **4. PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

- 4.1 Serije lijeka mogu da se puste u promet samo poslije sertifikovanja od strane Kvalifikovanog lica (*QP*), na prethodno naveden način. Dok se ne sertifikuje, serija lijeka može da se zadrži na mjestu proizvodnje ili da se u statusu karantina otpremi do drugog mjesta koje za tu svrhu posjeduje dozvolu relevantnog nadležnog organa.
- 4.2 Treba da se uspostave zaštitne mjere koje onemogućavaju da se nesertifikovane serije prenesu na raspoložive prodajne zalihe, a koje po svojoj prirodi mogu da budu fizičke, npr. fizičko odvajanje i obilježavanje, ili elektronske prirode, npr. korišćenjem validiranih kompjuterizovanih sistema. Prilikom prenosa nesertifikovanih serija sa jednog mjesta na drugo, zaštitne mjere za sprečavanje njihovog prijevremenog puštanja u promet treba da ostanu na snazi.
- 4.3 Tehničkim sporazumom treba da se definišu koraci neophodni za obavještanje o sertifikovanju serije od strane Kvalifikovanog lica (*QP*) do mjesta na kome se serija prenosi na raspoložive prodajne zalihe. Takvo obavještenje od strane Kvalifikovanog lica (*QP*) treba da bude zvanično i nedvosmisleno i u skladu sa zahtjevima iz Poglavlja 4, Prvi dio smjernice dobre proizvođačke prakse.

## 5. RJEČNIK

Određene riječi i fraze u ovom aneksu se koriste sa određenim značenjima definisanim u nastavku. Takođe, treba koristiti i rječnik u Prvom dijelu smjernice.

**Kvalifikovano lice (QP).** Lice definisano u članu 48 Direktive 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama, kao i članu 52 Direktive 2001/82/EC.

**Potvrda** (Potvrda i potvrđivanje imaju isto značenje)

Potpisana izjava Kvalifikovanog lica (QP) kojom se potvrđuje da je proces ili test izvršen u skladu sa Smjericama dobre proizvođačke prakse i važećom dozvolom za stavljanje lijeka u promet ili odobrenjem za kliničko ispitivanje, proizvodnim dosijeom lijeka i/ili tehničkim sporazumom, ako je to primjenjivo, u skladu sa pisanim ugovorom sa Kvalifikovanim licem (QP) odgovornim za sertifikovanje serije gotovog lijeka prije puštanja u promet. Kvalifikovano lice (QP) koje izdaje potvrdu preuzima odgovornost za aktivnosti koje su obuhvaćene potvrdom.

**Sertifikovanje serije gotovog proizvoda.**

Sertifikovanje u registru ili ekvivalentnom dokumentu od strane Kvalifikovanog lica (QP), kako je definisano u članu 51 Direktive 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama i članu 55 Direktive 2001/82/EC, i predstavlja odobravanje kvaliteta serije prije puštanja serije lijeka u promet.

**Serijski gotov proizvod.** Sa upućivanjem na kontrolu ili testiranje gotovog proizvoda, serijski gotov proizvod opisana je u Aneksu I, dio I, tačka 3.2.2.5, Direktive 2001/83/EC i Aneksu I, dio 2, poglavlje E, Direktive 2001/82/EC. U kontekstu ovog aneksa izraz posebno označava serijski proizvod u svom finalnom pakovanju za puštanje u promet.

**Uvoznik.** Nosilac dozvole propisane u članu 40 (3) Direktive 2001/83/EC, sa izmjenama i dopunama, kao i članom 44 (3) Direktive 2001/82/EC, za uvoz lijekova iz trećih zemalja.

## Dodatak I

### Sadržaj potvrde o dijelu procesa proizvodnje lijeka

[PISMO LICA ODGOVORNOG ZA PROIZVODNJU PROIZVOĐAČA KOJI JE IZVRŠIO PROIZVODNU AKTIVNOST]

1. Ime proizvoda i opis faze proizvodnje (npr. Paracetamol 500 mg tablete, primarno pakovanje u blister pakovanju).
2. Broj serije.
3. Naziv i adresa mjesta na kome se obavlja dio procesa proizvodnje.
4. Pozivanje na Tehnički ugovor o kvalitetu (u skladu sa Poglavljem 7 Smjernica).
5. Izjava o potvrđivanju.

Ovim potvrđujem da su faze proizvodnje navedene u Tehničkom ugovoru o kvalitetu izvršene u potpunosti u skladu sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse važećoj u Evropskoj uniji i uslovima navedenim u ugovoru o obezbjeđivanju usklađenosti sa zahtjevima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet, koje je obezbjedio [Davalac ugovora/proizvođač koji sertifikuje i pušta seriju u promet].

6. Ime kvalifikovanog lica (*QP*) koje potvrđuje dio postupka proizvodnje.
7. Potpis kvalifikovanog lica (*QP*) koje potvrđuje dio proizvodnje.
8. Datum potpisivanja.

## Dodatak II

### Sadržaj sertifikata o puštanju serije lijeka

[PISMO LICA ODGOVORNOG ZA SERTIFIKOVANJE I PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET PROIZVOĐAČA]

1. Ime lijeka, jačina, farmaceutski oblik i veličina pakovanja lijeka
2. Broj serije lijeka
3. Ime države gdje se nalazi serija lijeka
4. Izjava o sertifikovanju.

Ovim sertifikatom potvrđujem da su sve faze proizvodnje navedene serije lijeka izvršene u potpunosti u skladu sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse važećoj u Evropskoj uniji i (kada je u okviru EU) i sa zahtjevima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet u navedenoj državi.

5. Ime kvalifikovanog lica (*QP*) koje sertifikuje seriju lijeka.
6. Potpis kvalifikovanog lica (*QP*) koje sertifikuje seriju lijeka.
7. Datum potpisivanja.