

## Aneks 19

### REFERENTNI I KONTROLNI UZORCI

#### 1. Područje primjene

1.1. Ovaj aneks daje smjernice za uzimanje i čuvanje referentnih uzoraka polaznih materijala, materijala za pakovanje i gotovih proizvoda, kao i kontrolnih uzoraka gotovih proizvoda.

1.2. Specifični zahtjevi za lijekove namjenjene za kliničko ispitivanje dati su u Aneksu 13.

1.3. Ovaj aneks takođe sadrži i smjernice za uzimanje kontrolnih uzoraka paralelno uvezenih/distribuiranih lijekova.

#### 2. Princip

2.1 Uzorci se čuvaju iz dva razloga: prvo da bi se obezbijedio uzorak za analitičko ispitivanje, i kao drugo, da bi se obezbijedio primjerak gotovog proizvoda. Uzorci se stoga svrstavaju u dvije kategorije:

*Referentni uzorak:* uzorak serije polaznog materijala, materijala za pakovanje ili gotovog proizvoda koji se čuva radi analize za vrijeme roka upotrebe date serije, ukoliko za tim bude potrebe. U slučaju kada to njihova stabilnost dozvoljava, treba da se čuvaju i referentni uzorci iz kritičnih međufaza proizvodnje (npr. onih koje je potrebno analitički testirati i odobriti za dalju upotrebu) ili uzorci međuproizvoda koji su isporučeni na mjesto van kontrole proizvođača.

*Kontrolni uzorak:* uzorak potpuno upakovanog proizvoda iz serije gotovih proizvoda. Ovakav uzorak se čuva radi identifikacije, npr. izgleda, pakovanja, obilježavanja, sažetka karakteristika lijeka, uputstva za pacijenta, broja serije, datuma isteka roka upotrebe, ako se pojavi potreba za tim tokom roka upotrebe date serije. U izuzetnim slučajevima nije potrebno čuvati duple uzorke npr. kada se pakuju male serije proizvoda za različita tržišta ili kada je u pitanju veoma skup proizvod.

Za gotove proizvode, u većini slučajeva referentni i kontrolni uzorci su identični, tj. čuvaju se kao potpuno upakovane jedinice proizvoda. U tim slučajevima, referentni i kontrolni uzorci se mogu smatrati međusobno zamjenljivim.

2.2 Neophodno je da se kod proizvođača, uvoznika ili na prijavljenom mjestu puštanja serije lijeka u promet, kako je definisano u Poglavljima 7 i 8, čuvaju referentni i/ili kontrolni uzorci svake proizvedene serije gotovog proizvoda, kao i da proizvođač čuva referentni uzorak serije polaznog materijala (uzeti u obzir određene izuzetke - vidjeti stav 3.2 u nastavku) i/ili međuproizvoda. Svako mjesto proizvodnje gdje se vrši pakovanje treba da čuva referentne uzorke svake serije materijala za pakovanje, unutrašnjeg i štampanog.

Prihvatljivo je čuvanje uzoraka materijala za pakovanje kao sastavnog dijela referentnog i/ili kontrolnog uzorka gotovog proizvoda.

2.3 Referentni i/ili kontrolni uzorci služe kao zapis seriji gotovog proizvoda ili polaznog materijala i mogu se procijeniti u slučaju, na primjer, reklamacije na kvalitet, pitanja koji se odnose na usklađenost sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet, pitanja u vezi sa obilježavanjem/pakovanjem ili farmakovigilancem.

2.4 Zapisi o sledljivosti uzoraka se čuvaju i dostupni su nadležnim organima na pregled.

### **3. Vrijeme čuvanja**

3.1 Referentni i kontrolni uzorci svake serije gotovog proizvoda treba da se čuvaju najmanje godinu dana nakon isteka roka upotrebe. Referentni uzorak treba da se čuva u svom originalnom unutrašnjem pakovanju ili u pakovanju napravljenom od istog materijala kao i unutrašnje pakovanje u kome se gotov proizvod stavlja u promet (za veterinarske lijekove koji ne spadaju u imunološke proizvode, vidjeti Aneks 4, tač. 8. i 9).

3.2 Osim ako zakon države članice, koja je ujedno i zemlja proizvodnje, ne propisuje duži period, uzorci polaznih materijala (osim rastvarača, gasova ili vode koja se koristi u procesu proizvodnje), treba da se čuvaju najmanje dvije godine nakon puštanja lijeka u promet. Taj period može biti skraćen ukoliko je period stabilnosti materijala kraći, kako je navedeno u relevantnoj specifikaciji. Materijal za pakovanje treba da se čuva do isteka roka upotrebe gotovog proizvoda.

### **4. Veličina referentnih i kontrolnih uzoraka**

4.1 Veličina referentnog uzorka treba da bude dovoljna da omogući, bar u dva navrata, cjelokupno analitičko ispitivanje te serije u skladu sa registracionom dokumentacijom koja je procijenjena i odobrena od strane nadležnog organa.

4.2 Nacionalni propisi, tamo gdje su u primjeni, koji se odnose na veličinu referentnih uzoraka i ako je neophodno, kontrolnih uzoraka, treba da se poštuju.

4.3 Referentni uzorci treba da budu reprezentativni za seriju polaznog materijala, međuproizvoda ili gotovog proizvoda iz koje su uzeti. Mogu se uzimati i drugi uzorci koji služe za praćenje najkritičnijih djelova procesa (npr. početka ili kraja procesa). Kada se serija pakuje u dva ili više odvojenih procesa pakovanja, treba da se uzme najmanje po jedan kontrolni uzorak iz svakog procesa pakovanja. Bilo koji predloženi izuzetak od naprijed navedenog treba da se obrazloži i sa njim treba da se složi relevantan nadležni organ.

4.4 Treba da se obezbijedi da svi neophodni analitički materijali i oprema budu na raspolaganju ili da se mogu lako nabaviti, kako bi se mogli izvršiti svi testovi dati u specifikaciji, do godinu dana nakon isteka roka upotrebe posljednje proizvedene serije.

### **5. Uslovi čuvanja**

5.1 Čuvanje referentnih uzoraka gotovih proizvoda i aktivnih supstanci treba da bude u skladu sa važećom verzijom Smjernice *za određivanje uslova čuvanja medicinskih proizvoda i aktivnih supstanci*.

5.2 Uslovi čuvanja treba da budu u skladu sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet (npr. čuvanje u hladnim komorama kada je to potrebno).

## **6. Pisani ugovori**

6.1 Kada nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet nije isto pravno lice kao za prijavljeno mjesto puštanja serije lijeka u promet u okviru EEZ, odgovornost za uzimanje i čuvanje referentnih/kontrolnih uzoraka treba da se definiše u pisanom ugovoru koji potpisuju obje ugovorne strane u skladu sa Poglavljem 7 Smjernice dobre proizvođačke prakse. Ovo se primjenjuje i u slučaju kada se neki od postupaka proizvodnje ili puštanje serije lijeka u promet izvode na mjestu različitom od onog koje ima potpunu odgovornost za seriju lijeka na EEZ tržištu, a pisanim ugovorom između ugovornih strana treba da budu definisane pojedinačne odgovornosti za uzimanje i čuvanje referentnih/kontrolnih uzoraka.

6.2 Kvalifikovano lice koje pušta seriju lijeka u promet treba da obezbijedi da svi relevantni referentni i kontrolni uzorci budu dostupni u razumnom vremenskom roku. U slučaju kada je to potrebno, treba da postoje pisani ugovori o ovakvim dogovorima.

6.3 Kada se proizvodnja gotovog proizvoda obavlja na više proizvodnih mjesta, dostupnost pisanih ugovora je ključni element za kontrolu uzimanja i čuvanja referentnih i kontrolnih uzoraka.

## **7. Referentni uzorci - opšte odredbe**

7.1 Referentni uzorci služe za analizu i stoga treba da budu dostupni laboratoriji koja koristi validirane metode. Za uzorke polaznih materijala koji se koriste za proizvodnju lijekova u EEZ, to je mjesto proizvodnje gotovog proizvoda. Za uzorke gotovih proizvoda koji su proizvedeni u okviru EEZ, to je mjesto proizvodnje gotovog proizvoda.

7.2 Za gotove proizvode proizvedene u zemlji izvan EEZ:

7.2.1 tamo gdje važi Sporazum o uzajamnom priznavanju (*MRA*), referentni uzorci mogu se uzeti i čuvati na mjestu proizvodnje gotovog proizvoda. Ovo treba da bude definisano u pisanom ugovoru (kao što je pomenuto u prethodnoj tački 6) između uvoznika/mjesta puštanja serije lijeka u promet i proizvođača koji se nalazi izvan EEZ.

7.2.2 tamo gdje ne važi Sporazum o uzajamnom priznavanju (*MRA*), referentni uzorci gotovog proizvoda mogu se uzeti i čuvati od strane proizvođača koji ima dozvolu za proizvodnju, a koji se nalazi u okviru EEZ. Ovi uzorci treba da se uzimaju u skladu sa pisanim ugovorom (ili ugovorima) zaključenim između svih ugovornih strana. Ove uzorke je najbolje čuvati na mjestu gdje su obavljena testiranja za uvoz.

7.2.3 Referentni uzorci polaznih i materijala za pakovanje treba da se čuvaju na mjestu proizvodnje gdje su korišćeni za proizvodnju medicinskog proizvoda.

## **8. Kontrolni uzorci - opšte odredbe**

8.1 Kontrolni uzorci treba da budu reprezentativni za cijelu seriju gotovih proizvoda koji se distribuiraju u okviru EEZ i namjenjeni su za ispitivanje u cilju potvrđivanja netehničkih osobina koje treba da budu u saglasnosti sa Dozvolom za stavljanje u promet ili zakonskom

regulativom EU. Zbog toga kontrolni uzorci treba da se čuvaju u okviru EEZ. Najbolje je da se čuvaju na mjestu gdje se nalazi Kvalifikovano lice koje pušta seriju lijeka u promet.

8.2 U skladu sa prethodnom tačkom 8.1, kada je na snazi Sporazum o uzajamnom priznavanju i kada se referentni uzorci čuvaju kod proizvođača u zemlji izvan EEZ (navedeno u tački 7.2.2.), odvojeni kontrolni uzorci treba da se čuvaju unutar EEZ.

8.3 Kontrolni uzorci treba da se čuvaju u objektima proizvođača koji ima dozvolu za proizvodnju, kako bi se nadležnim organima omogućio lakši pristup.

8.4 Kada je više od jednog mjesta proizvodnje unutar EEZ uključeno u proizvodnju/pakovanje/kontrolu/puštanje serije u promet, u zavisnosti od proizvoda, odgovornost za uzimanje i čuvanje kontrolnih uzoraka treba da bude definisana pisanim ugovorom zaključenim između ugovornih strana.

## **9. Referentni i kontrolni uzorci za paralelno uvezene/distribuirane proizvode**

9.1 Kada se spoljašnje pakovanje proizvoda ne otvara, treba da se čuva samo materijal za pakovanje koji je korišćen, jer ne postoji, ili je nizak rizik od miješanja proizvoda.

9.2 Kada se spoljašnje pakovanje otvara, na primjer, da bi se promijenila kartonska kutija ili uputstvo za pacijenta, onda treba da se čuva po jedan kontrolni uzorak za svaki postupak pakovanja, jer postoji rizik od zamjene proizvoda u toku prepakivanja. Važno je da se omogući brzo otkrivanje odgovornosti u slučaju zamjene proizvoda (originalni proizvođač ili prepakivač u slučaju paralelnog uvoza proizvoda) i određivanje obima povlačenja iz prometa u slučaju da je to potrebno.

## **10. Referentni i kontrolni uzorci u slučaju prestanka rada proizvođača**

10.1 Kada proizvođač prestane sa radom i kada se Dozvola za proizvodnju ukine, opozove ili prestane da važi, vjerovatno će biti u prometu mnoge serije lijekova koje je proizveo taj proizvođač, a kojima rok upotrebe nije istekao. Da bi te serije proizvoda mogle ostati u prometu, proizvođač treba da napravi precizne ugovore o prenosu referentnih i kontrolnih uzoraka (i odgovarajuće *GMP* dokumentacije) na ovlašćeno mjesto čuvanja. Proizvođač treba da dokaže nadležnom organu da su ugovori o čuvanju uzoraka zadovoljavajući i da će uzorci biti dostupni, ako bude potrebe za tim, za eventualno ispitivanje.

10.2 Ako proizvođač nije u mogućnosti da zaključi neophodne ugovore može se delegirati drugi proizvođač. Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet nadležan je da odredi drugog proizvođača i da pruži sve neophodne informacije nadležnim organima. Pored toga, nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet, u vezi sa predloženim ugovorima za čuvanje referentnih i kontrolnih uzoraka, treba da konsultuje nadležni organ svake od zemalja članica u kojoj je puštena u promet bilo koja serija kojoj nije istekao rok upotrebe.

10.3 Ovi uslovi se takođe odnose na slučaj prestanka rada proizvođača koji se nalazi izvan EEZ. U tom slučaju, uvoznik je odgovoran da obezbijedi zaključivanje ovakvih ugovora i konsultovanje nadležnih organa.