

Na osnovu člana 139 stav 8 Zakona o lijekovima ("Službeni list CG", broj 080/20), objavljuju se

## **SMJERNICE DOBRE PRAKSE U DISTRIBUCIJI LJEKOVA ZA HUMANU UPOTREBU**

### **PRVI DIO**

#### **UVOD**

Smjernice dobre prakse u distribuciji lijekova za humanu upotrebu donijete su na osnovu člana 84 i člana 85b(3) Direktive 2001/83/EC<sup>(1)</sup>, koja je implementirana zakonom kojim se uređuju lijekovi i podzakonskim propisima za sprovođenje tog zakona.

Evropska komisija je 1994. godine objavila EU Smjernice dobre prakse u distribuciji lijekova za humanu upotrebu (*Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use*, u daljem tekstu GDP)<sup>(2)</sup>. U martu 2013. godine izdate su revidirane smjernice<sup>(3)</sup> kako bi se uzeo u obzir nedavni napredak u praksama za odgovarajuće skladištenje i distribuciju lijekova u Evropskoj uniji, kao i novi zahtjevi uvedeni Direktivom 2011/62/EU<sup>(4)</sup>.

Ova verzija ispravlja činjenične greške utvrđene u tačkama 5.5. i 6.3. revidiranih smjernica. Njome se takođe pružaju i dodatna objašnjenja o razlogu za revidiranje kao i datum stupanja na snagu u EU.

Njome se zamjenjuju GDP smjernice objavljene u martu 2013. godine.

Distribucija lijekova je značajna aktivnost u integrisanom upravljanju lancem snabdijevanja. Današnja distributivna mreža lijekova je sve složenija i uključuje veliki broj učesnika. Ove smjernice utvrđuju odgovarajuće alate koji će pomoći veledrogerijama u obavljanju svojih djelatnosti i sprečavanju ulaska falsifikovanih lijekova u legalni lanac snabdijevanja. Usaglašenost sa ovim smjernicama omogućava kontrolu lanca distribucije, kao i održavanje kvaliteta i integriteta lijekova.

U skladu sa članom 1. stav 17 Direktive 2001/83/EC promet lijekova na veliko su „sve aktivnosti nabavke, čuvanja, snabdijevanja ili izvoza lijekova, osim izdavanja lijekova stanovništvu. Takve aktivnosti sprovode se kod proizvođača ili u njihovim skladištima, kod uvoznika, drugih veledrogerija ili apoteka i osoba ovlašćenih za izdavanje lijekova stanovništvu u određenoj državi članici”.

Svako pravno lice koje posluje kao veledrogerija mora da ima dozvolu za promet lijekova na veliko u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi. Članom 80 tačka (g) Direktive 2001/83/EC, kao i u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi, propisuje se da veledrogerije moraju da ispunjavaju načela i smjernice GDP.

---

<sup>(1)</sup> Direktiva 2001/83/EC Evropskog parlamenta i Savjeta od 6. novembra 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu upotrebu, SL L 311, 28.11.2001, str. 67

<sup>(2)</sup> Smjernice dobre prakse u distribuciji lijekova za humanu upotrebu, SL C 63, 1.3.1994, str. 4

<sup>(3)</sup> Smjernice dobre prakse u distribuciji lijekova za humanu upotrebu od 7. marta 2013, SL C 68, 8.3.2013, str. 1

<sup>(4)</sup> Direktiva 2011/62/EU Evropskog parlamenta i Savjeta o izmjeni Direktive 2001/83/EC u svrhu prevencije ulaska falsifikovanih lijekova u legalni lanac snabdijevanja, SL L 174, 1.7.2011, str. 74

Posjedovanje dozvole za proizvodnju uključuje obavljanje prometa na veliko lijekova koji su obuhvaćeni tom dozvolom. Zbog toga proizvođači koji obavljaju bilo kakve aktivnosti distribucije lijekova iz svog proizvodnog programa moraju da postupaju u skladu sa zahtjevima GDP smjernice.

Definicija veledrogerije ne zavisi od toga da li je veledrogerija osnovana ili posluje u određenim carinskim zonama, kao što su slobodne zone, ili u slobodnim skladištima. Na te veledrogerije se primjenjuju sve obaveze koje se odnose na aktivnosti distribucije lijekova na veliko (kao što je izvoz, čuvanje ili snabdijevanje). I drugi učesnici uključeni u distribuciju lijekova pridržavaju se odgovarajućih poglavlja ovih smjernica.

Ostali učesnici kao što su posrednici mogu da imaju ulogu u lancu distribucije lijekova. U skladu sa članom 85b Direktive 2001/83/EC lica koja posreduju lijekovima predmet su određenih odredbi koje se primjenjuju na veledrogerije, kao i specifičnih odredbi o posredovanju.

## DEFINICIJE

Izrazi upotrijebljeni u ovoj smjernici imaju sledeće značenje:

1) GDP je dio obezbeđenja kvaliteta kojim se obezbeđuje održavanje kvaliteta lijeka u svim fazama lanca snabdijevanja od mjesta proizvodnje do apoteke ili drugog lica ovlašćenog za izdavanje lijekova stanovništvu;

2) postupak izvoza je postupak kojim se odobrava da lijek izađe van carinskog područja Crne Gore;

3) falsifikovan lijek<sup>1</sup> je bilo koji lijek neistinito prikazan u pogledu:

(a) njegovog identiteta, uključujući pakovanje i obilježavanje, njegovog naziva ili sastava u pogledu bilo kog sastojka uključujući pomoćne supstance i jačinu tih sastojaka;

(b) njegovog porijekla, uključujući proizvođača, zemlju proizvodnje, zemlju porijekla ili nosioca dozvole za lijek; ili

(c) njegovu sledljivosti, uključujući podatke i dokumentaciju koji se odnose na korišćene kanale distribucije;

4) slobodne zone i slobodna skladišta<sup>2</sup> su djelovi carinskog područja Crne Gore ili prostori u carinskom području odvojeni od ostalog carinskog područja gdje se:

a) za stranu robu smatra da nije u carinskom području radi naplate uvozne carine i primjene trgovinskih mjera pri uvozu, uz uslov da roba nije stavljena u slobodan promet ili da nije stavljena u drugi carinski postupak ili upotrebu, odnosno da nije trošena ili korišćena drugačije od uslova uređenih carinskim propisima;

b) na domaću robu namijenjenu izvozu, za koju postoje posebni propisi na osnovu njenog smještaja u slobodnu zonu ili slobodno skladište, primjenjuju mjere koje bi se primijenile pri izvozu takve robe;

5) čuvanje je skladištenje lijekova;

6) transport je premještanje lijekova između dvije lokacije bez njihovog skladištenja na neopravdan vremenski period;

7) nabavka je pribavljanje, sticanje, nabavljanje ili kupovina lijekova od proizvođača, uvoznika ili drugih veledrogerija;

---

<sup>(1)</sup> Član 1 stav 33 Direktive 2001/83/EC

<sup>(2)</sup> Čl. 166-181 Uredbe Savjeta (EEC) 2913/92 od 12. oktobra 1992. o carinskom zakoniku Zajednice (OJ L 302, 19.10.1992, p.1)

8) kvalifikacija je aktivnost kojom se dokazuje da određena oprema radi ispravno i daje očekivane rezultate. Termin "validacija" se ponekad koristi kao širi pojam tako da uključuje koncept kvalifikacije (definisano u Rječniku Smjernica Dobre proizvođačke prakse (*EudraLex Volume 4 Glossary to the GMP Guidelines*));

9) snabdijevanje su sve aktivnosti koje obuhvataju obezbjeđivanje, prodaju, donaciju lijekova veletrgovačima, apoteci ili drugim licima ovlaštenim za izdavanje lijekova stanovništvu;

10) upravljanje rizikom kvaliteta je sistematski proces procjene, kontrole, komunikacije i preispitivanja rizika za kvalitet lijeka tokom životnog ciklusa lijeka;

11) sistem kvaliteta je zbir svih aspekata sistema kojim se implementira politika kvaliteta i obezbjeđuje ispunjavanje ciljeva kvaliteta (Međunarodna konferencija za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za registraciju lijekova za humanu upotrebu, Q9/*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Q9*);

12) validacija je aktivnost kojom se dokazuje da određeni postupak, proces, oprema, materijal, aktivnost ili sistem daje očekivane rezultate (vidjeti termin *kvalifikacija*);, definisano u Rječniku Smjernica dobre proizvođačke prakse (*EudraLex Volume 4 Glossary to the GMP Guidelines*).

## **POGLAVLJE 1 - UPRAVLJANJE KVALITETOM**

### **1.1. Načelo**

Veletrgovnja održava sistem kvaliteta uspostavljanjem odgovornosti, procesa i načela upravljanja rizikom u vezi sa aktivnostima koje obavlja<sup>(1)</sup>. Sve aktivnosti distribucije su jasno definisane i sistematski preispitivane. Sve kritične faze procesa distribucije i značajne promjene se obrazlažu i po potrebi validiraju. Sistem kvaliteta je odgovornost najvišeg menadžmenta i zahtijeva njihovo liderstvo i aktivno učešće, a podržavaju ga zaposleni koji su posvećeni.

### **1.2. Sistem kvaliteta**

Sistem upravljanja kvalitetom obuhvata organizacionu strukturu, procedure, procese i resurse, kao i druge aktivnosti potrebne da se pouzdano obezbijedi da isporučeni lijek zadrži kvalitet i integritet i da ostane u legalnom lancu snabdijevanja tokom skladištenja i/ili transporta.

Sistem kvaliteta se dokumentuje u potpunosti i njegova efikasnost se prati. Sve aktivnosti vezane za sistem kvaliteta definisane su i dokumentovane. Uspostavlja se poslovnik o kvalitetu ili drugi ekvivalentan dokument.

Menadžment veletrgovnje imenuje odgovorno lice koje ima jasno utvrđena ovlaštenja i odgovornosti da obezbijedi da je sistem kvaliteta implementiran i održavan.

Menadžment veletrgovnje obezbjeđuje da u svim djelovima sistema kvaliteta postoji odgovarajuće kompetentno osoblje, dovoljan broj odgovarajućih prostorija, opreme i prostora.

Kada se sistem kvaliteta razvija ili mijenja uzima se u obzir veličina, struktura i složenost svih aktivnosti veletrgovnje.

---

<sup>(1)</sup> Član 80 tačka (h) Direktive 2001/83/EC

Uspostavlja se sistem kontrole izmjena. Ovaj sistem sadrži načela upravljanja rizikom i proporcionalan je i efektivan.

Sistem kvaliteta obezbjeđuje i da se:

- i. lijekovi nabavljaju, skladište, isporučuju ili izvoze na način koji je u skladu sa zahtjevima GDP,
- ii. odgovornosti menadžmenta jasno definišu,
- iii. lijekovi isporučuju pravom primaocu u okviru zadovoljavajućeg vremenskog perioda,
- iv. zapisi vode u vrijeme izvršavanja aktivnosti,
- v. odstupanja od propisanih procedura istražuju i dokumentuju,
- vi. sprovode odgovarajuće korektivne i preventivne mjere (*Corrective and preventive actions, CAPA*) kako bi se ispravila odstupanja i spriječilo njihovo ponavljanje, u skladu sa načelima upravljanja rizikom.

### **1.3. Upravljanje povjerenim aktivnostima**

Sistem kvaliteta obuhvata i kontrolu i preispitivanje svih povjerenih aktivnosti povezanih sa nabavkom, skladištenjem, snabdijevanje ili izvozom lijekova. Ovi procesi obuhvataju upravljanje rizikom kvaliteta i uključuju:

- i. procjenu podobnosti i kompetentnosti primaoca ugovora za obavljanje povjerenih aktivnosti i provjeru statusa odgovarajućih dozvola, ako su zahtijevane,
- ii. definisanje odgovornosti i procesa komunikacije uključenih strana u pogledu aktivnosti povezanih sa kvalitetom,
- iii. praćenje i preispitivanje performansi primaoca ugovora, kao i redovnu identifikaciju i implementaciju svih potrebnih unapređenja.

### **1.4. Preispitivanje i praćenje od strane menadžmenta**

Menadžment uspostavlja formalnu proceduru za periodično preispitivanje sistema kvaliteta. Prispitivanje uključuje:

- i. mjerenje ostvarivanja ciljeva sistema kvaliteta;
- ii. procjenu indikatora performansi koji se mogu koristiti za praćenje efektivnosti procesa unutar sistema kvaliteta, kao što su reklamacije, odstupanja, *CAPA*, promjene u procesima; povratne informacije o povjerenim aktivnostima; procese interne provjere uključujući i procjenu rizika i provjere; eksternu procjenu kao što su inspekcije, nalazi i provjere od strane kupaca;
- iii. nove propise, smjernice i pitanja kvaliteta koji mogu uticati na sistem upravljanja kvalitetom;
- iv. inovacije koje mogu poboljšati sistem kvaliteta;
- v. promjene u poslovnom okruženju i ciljeve.

Rezultati svakog preispitivanja sistema kvaliteta od strane menadžmenta blagovremeno se dokumentuju i efektivno interno saopštavaju.

## 1.5. Upravljanje rizikom kvaliteta

Upravljanje rizikom je sistematski proces procjene, kontrole, komunikacije i preispitivanja rizika za kvalitet lijekova. Može da se primjenjuje kako prospektivno, tako i retrospektivno.

Upravljanje rizikom kvaliteta obezbjeđuje da se procjena rizika za kvalitet bazira na naučnom znanju, iskustvu u pogledu procesa i da za krajnji cilj ima zaštitu pacijenta. Nivo napora, formalnosti i dokumentovanja tog procesa je srazmjeran nivou rizika. Primjeri procesa i primjena upravljanja rizikom kvaliteta nalaze se u smjernici ICH Q9 (*Guideline Q9 of the International Conference on Harmonisation, ICH*).

## POGLAVLJE 2 – OSOBLJE

### 2.1. Načelo

Pravilna distribucija lijekova zavisi od zaposlenih. Iz tog razloga, mora da postoji dovoljno kompetentnog osoblja za obavljanje svih zadataka za koje je veleadrogerija odgovorna. Individualne odgovornosti osoblja su u pisanoj formi i osoblje ih jasno razumije.

### 2.2. Odgovorno lice (*Responsible person, RP*)

Veleadrogerija imenuje zaposlenog kao odgovorno lice. Odgovorno lice ispunjava kvalifikacije i uslove propisane zakonom kojim se uređuju lijekovi i propisima za sprovođenje tog zakona, a u skladu sa propisima EU<sup>(1)</sup>. Odgovorno lice ima završen farmaceutski fakultet. Odgovorno lice ima odgovarajuće kompetencije i iskustvo, kao i znanje i obuku o zahtjevima GDP smjernica.

Odgovorno lice lično ispunjava svoje odgovornosti i uvijek je dostupno. Odgovorno lice može da delegira svoje dužnosti, ali ne i odgovornosti.

U pisanom opisu poslova odgovornog lica definišu se njegova ovlašćenja za donošenje odluka u odnosu na odgovornosti. Veleadrogerija obezbjeđuje da su definisana ovlašćenja odgovornog lica, kao i resurse i odgovornosti potrebne za ispunjavanje njegovih dužnosti.

Odgovorno lice obavlja svoje dužnosti na način kojim se obezbjeđuje usaglašenost veleadrogerije sa GDP, kao i ispunjenost obaveza djelatnosti od javnog interesa.

Odgovornosti odgovornog lica uključuju:

- i. obezbjeđivanje implementacije i održavanja sistema upravljanja kvalitetom,
- ii. fokusiranje na upravljanje aktivnostima za koje je ovlašćeno, kao i tačnost i kvalitet svih zapisa,
- iii. obezbjeđivanje implementacije i održavanja programa početne i kontinuirane obuke,
- iv. koordinaciju i brzo sprovođenje postupka povlačenja lijeka iz prometa,
- v. obezbjeđivanje efektivne obrade reklamacije kupaca,
- vi. obezbjeđivanje da dobavljači i kupci budu odobreni,

---

<sup>(1)</sup> Član 79 tačka (b) Direktive 2001/83/EC

- vii. odobravanje svih podugovorenenih aktivnosti koje mogu da utiču na GDP,
- viii. obezbjeđivanje da se sve interne provjere sprovode u odgovarajućim redovnim vremenskim intervalima u skladu sa prethodno utvrđenim planom i da se sprovode neophodne korektivne mjere,
- ix. vođenje odgovarajućih zapisa o svim delegiranim dužnostima,
- x. donošenje odluke o konačnom odlaganju vraćenih, odbijenih, povučениh ili falsifikovanih lijekova,
- xi. donošenje odluke o ponovnom vraćanju lijeka u zalihe za prodaju,
- xii. obezbjeđivanje ispunjenosti svih dodatnih zahtjeva propisanih zakonom kojim se uređuju lijekovi i propisima za sprovođenje tog zakona u skladu sa propisima EU<sup>(1)</sup>.

### **2.3. Ostalo osoblje**

Obezbjeđuje se dovoljan broj stručnog osoblja koje je uključeno u sve faze aktivnosti distribucije lijekova. Broj potrebnog osoblja zavisi od obima i predmeta aktivnosti.

Organizaciona struktura veleadrogerije je određena u organizacionoj šemi. Uloga, odgovornosti i međusobni odnosi kompletnog osoblja se jasno definišu.

Uloga i odgovornosti osoblja na ključnim pozicijama određuju se u pisanim opisima poslova, zajedno sa načinom određivanja zamjenika.

### **2.4. Obuke**

Svo osoblje u veleadrogeriji uključeno u aktivnosti distribucije se obučava o zahtjevima GDP smjernica. Prije početka izvršavanja svojih zadataka osoblje mora da ima odgovarajuće kompetencije i iskustvo.

Osoblju se obezbjeđuje početna i kontinuirana obuka u skladu sa njihovim opisom posla, bazirana na pisanim procedurama i u skladu sa pisanim programom obuke. Odgovorno lice održava odgovarajući nivo svojih kompetencija o GDP smjernicama, kroz redovne obuke.

Pored toga, obuke obuhvataju i načine identifikacije lijeka i sprečavanje ulaska falsifikovanih lijekova u lanac snabdijevanja.

Osoblje čiji poslovi obuhvataju rad sa lijekovima za koje su propisani posebni uslovi rukovanja posebno se obučavaju za rad sa takvim lijekovima, kao što su opasni lijekovi, radioaktivni materijali, lijekovi koji predstavljaju poseban rizik od zloupotrebe (uključujući opojne droge i psihotropne supstance) i lijekovi osjetljivi na temperaturu.

O svim sprovedenim obukama vodi se evidencija koja se čuva, a efektivnost obuke se periodično provjerava i dokumentuje.

### **2.5. Higijena**

Uspostavljaju se odgovarajuće procedure koje se odnose na higijenu osoblja u vezi sa aktivnostima koje sprovode i prati se njihovo sprovođenje. Takve procedure obuhvataju zdravlje, higijenu i radnu odjeću osoblja.

---

<sup>(1)</sup> Član 83 Direktive 2001/83/EC

## POGLAVLJE 3 - PROSTORIJE I OPREMA

### 3.1. Načelo

Veledrogerije imaju odgovarajuće i adekvatne prostorije, instalacije i opremu u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi i podzakonskim propisima za sprovođenje tog zakona, a u skladu sa propisima EU<sup>(1)</sup>, pomoću kojih obezbjeđuju odgovarajuće uslove za skladištenje i distribuciju. Prostorije su čiste, suve i temperatura u njima se održava u okviru prihvatljivih temperaturnih granica.

### 3.2. Prostorije

Prostorije su projektovane ili prilagođene tako da se obezbijedi održavanje zahtjevanih uslova skladištenja. Prostorije su odgovarajuće sigurnosti, strukturno čvrste i dovoljnog kapaciteta da se omogući bezbjedno skladištenje i rukovanje lijekovima. Skladišni prostori su adekvatno osvijetljeni kako bi se omogućilo da se svi operativni postupci sprovedu ispravno i bezbjedno.

Ako veledrogerija ne upravlja direktno prostorijama, zaključuje odgovarajući ugovor. Za ugovorene prostorije mora da bude izdata dozvola za promet na veliko.

Ljekovi se skladište u odvojenim i jasno označenim zonama sa ograničenim pristupom samo ovlašćenom osoblju. Ukoliko postoji sistem koji zamjenjuje fizičko odvajanje, kao što je elektronsko razdvajanje pomoću kompjuterizovanog sistema, potrebno je obezbijediti isti nivo bezbjednosti i takav sistem se validira.

Ljekovi za koje nije donijeta odluka o njihovom konačnom odlaganju ili lijekovi koji su povučeni iz zaliha za prodaju odvajaju se od ostalih proizvoda, bilo fizički, bilo kroz ekvivalentan elektronski sistem. To uključuje, na primjer, sve lijekove za koje postoji sumnja da su falsifikovani ili koji su vraćeni iz prometa. Ljekovi uvezeni iz zemalja koje nijesu članice EU i koji nijesu namjenjeni tržištu EU, takođe se fizički odvajaju. Svi falsifikovani lijekovi, lijekovi kojima je istekao rok upotrebe, povučeni iz prometa i lijekovi koji su odbijeni, a koji se nađu u lancu snabdijevanja, bez odlaganja se fizički odvajaju i skladište se u posebnim namjenskim prostorima, odvojeno od svih drugih lijekova. U tim prostorima primjenjuje se odgovarajući stepen bezbjednosti, kako bi se obezbijedilo da takvi lijekovi ostanu odvojeni od zaliha za prodaju. Ovi prostori se jasno identifikuju.

Posebna pažnja se posvećuje skladištenju lijekova sa specifičnim uputstvima za rukovanje, u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi i podzakonskim propisima za sprovođenje tog zakona. Posebni uslovi skladištenja (i posebne dozvole) mogu da se zahtijevaju za takve lijekove (npr. opojne droge i psihotropne supstance) u skladu sa posebnim zakonom.

Radioaktivni materijali i drugi opasni proizvodi, kao i proizvodi koji predstavljaju poseban bezbjedonosni rizik od pojave požara ili eksplozije (npr. medicinski gasovi, eksplozivne i lako zapaljive tečnosti i čvrste supstance), skladište se u jednom ili više namjenskih prostora, u skladu sa posebnim zakonom, i odgovarajućim bezbjedonosnim i sigurnosnim mjerama.

---

<sup>(1)</sup> Član 79 tačka (a) Direktive 2001/83/EC

Na mjestima prijema i otpreme obezbjeđuje se adekvatna zaštita lijekova od nepovoljnih vremenskih uslova. Zona prijema i zona otpremanja adekvatno su odvojene od zona skladištenja. Uspostavljaju se procedure za kontrolu primljene robe i robe za otpremanje. Zone prijema u kojima se isporuke pregledaju nakon prijema su namjenske i odgovarajuće opremljene.

Sprečava se neovlašćen pristup svim prostorima veletrgovine obuhvaćenim dozvolom za promet na veliko. Preventivne mjere obično uključuju alarmni sistem u slučaju neovlašćenog ulaska i odgovarajuću kontrolu pristupa. Posjetiocima se obezbjeđuje pratnja.

Prostorije i skladišni prostor su čisti i bez otpadaka i prašine. Uspostavljaju se procedure za čišćenje, uputstva i zapisi. Vršiti se izbor odgovarajuće opreme za čišćenje i sredstava za čišćenje i koriste se tako da ne predstavljaju izvor kontaminacije.

Prostorije su projektovane i opremljene tako da obezbjeđuju zaštitu od ulaska insekata, glodara i drugih životinja. Uspostavlja se preventivni program kontrole štetočina.

Prostorije za odmor, sanitarne i prostorije za osvježavanje za zaposlene su adekvatno odvojene od skladišnih zona. Prisustvo hrane, pića, pribora za pušenje ili lijekova za ličnu upotrebu je zabranjeno u zonama skladištenja.

### **3.2.1. Kontrola temperature i ambijentalnih uslova**

Obezbjeđuje se odgovarajuća oprema i procedure za provjeru ambijentalnih uslova u kojima se skladište lijekovi. Ambijentalni uslovi koji se kontrolišu uključuju temperaturu, svjetlo, vlažnost i čistoću prostorija.

Početno temperaturno mapiranje sprovodi se u prostoru za skladištenje lijekova prije početka upotrebe, pod reprezentativnim uslovima. Oprema za praćenje temperature raspoređuje se u skladu sa rezultatima temperaturnog mapiranja, kako bi se obezbijedilo da se uređaji za praćenje pozicioniraju u zonama u kojima su prisutne ekstremne fluktuacije. Temperaturno mapiranje se ponavlja u skladu sa rezultatima procjene rizika ili kad god su napravljene značajne izmjene prostora ili opreme za kontrolu temperature. Za male prostorije, površine od nekoliko kvadratnih metara, koje su na sobnoj temperaturi, sprovodi se procjena potencijalnih rizika (npr. grijачi) i uređaji za praćenje temperature se postavljaju u skladu sa tim.

### **3.3. Oprema**

Sva oprema koja utiče na skladištenje i distribuciju lijekova je projektovana, smještena i održavana u skladu sa standardom koji odgovara njenoj predviđenoj namjeni. Uspostavlja se plan održavanja ključne opreme koja je bitna za funkcionisanje radnih operacija.

Oprema za kontrolu ili praćenje ambijentalnih uslova u prostoru u kome se lijekovi skladište kalibriše se u definisanim vremenskim intervalima i bazira se na procjeni rizika i pouzdanosti.

Kalibracija opreme je sledljiva po nacionalnom ili međunarodnom mjernom standardu. Uspostavljaju se odgovarajući alarmni sistemi, kako bi se obezbijedilo upozorenje u slučaju odstupanja od unaprijed definisanih uslova skladištenja. Podešavaju se odgovarajući nivoi upozorenja i alarmi se redovno testiraju kako bi se obezbijedila njihova adekvatna funkcionalnost.



Popravke, održavanja i kalibracije opreme sprovode se na takav način da integritet ljekova nije ugrožen.

Vode se odgovarajući zapisi o popravci, održavanju i kalibraciji za ključnu opremu, a rezultati se čuvaju. U ključnu opremu spadaju na primjer: hladna komora, alarm za praćenje neovlašćenog ulaska i sistemi za kontrolu pristupa, frižideri, termohigrometri ili drugi uređaji za bilježenje temperature i vlage, klima sistemi i sva oprema koja se koristi u vezi sa lancem snabdijevanja.

### **3.3.1. Kompjuterizovani sistemi**

Prije nego što se kompjuterizovani sistem uvede u upotrebu, odgovarajućom validacijom ili verifikacijom se dokazuje da je sistem sposoban za postizanje željenih rezultata precizno, konzistentno i ponovljivo.

Pisani, detaljan opis sistema je dostupan (uključujući i dijagrame, po potrebi). Opis sistema se održava ažuriranim. Dokument opisuje načela, ciljeve, bezbjednosne mjere, obim sistema i glavne karakteristike, uputstvo za korišćenje kompjuterizovanog sistema i način na koji je sistem u međusobnoj interakciji sa drugim sistemima.

Unos i izmjenu podataka u kompjuterizovanom sistemu obavljaju isključivo za to ovlašćena lica.

Podaci su zaštićeni fizičkim ili elektronskim putem i zaštićeni od slučajnih ili neovlašćenih izmjena. Dostupnost sačuvanih podataka se periodično provjerava. Podaci su zaštićeni pravljjenjem rezervnih kopija (*data backup*) u redovnim intervalima. Rezervna kopija podataka se čuva najmanje pet godina na posebnoj i sigurnoj lokaciji.

Definišu se procedure u skladu sa kojim se postupa u slučaju pada ili kvara sistema. To uključuje sisteme za obnovu podataka (*data restore*).

### **3.3.2. Kvalifikacija i validacija**

Veledrogerija identifikuje ključnu opremu za koju je potrebno uraditi kvalifikaciju i/ili ključne procese za koje je potrebno uraditi validaciju, u cilju pravilne instalacije i rada. Područje primjene i obim kvalifikacije i/ili validacije (kao što je skladištenje, procesi uzimanja i pripreme za otpremanje) određuju se na osnovu procjene rizika koja se dokumentuje.

Oprema i procesi se kvalifikuju i/ili validiraju prije početka upotrebe i nakon svih značajnih promjena, na primjer, popravke ili održavanja.

Izveštaji o validaciji i kvalifikaciji pripremaju se sumiranjem dobijenih rezultata, sa komentarom o svakom uočenom odstupanju. Odstupanja od utvrđenih procedura se dokumentuju i donose se odluke o daljim aktivnostima u cilju korigovanja odstupanja i prevencije njihovog ponavljanja (korektivne i preventivne mjere). Principi *CAPA* se primjenjuju po potrebi. Odgovarajuće osoblje sačinjava i odobrava dokaz o zadovoljavajućoj validaciji i prihvatljivosti procesa ili dijela opreme.

## POGLAVLJE 4 - DOKUMENTACIJA

### 4.1. Načelo

Dobra dokumentacija predstavlja bitan dio sistema kvaliteta. Pisana dokumentacija sprečava greške koje nastaju usmenom komunikacijom i omogućava praćenje relevantnih operativnih aktivnosti tokom distribucije lijekova.

### 4.2. Opšte

Dokumentacija obuhvata sve pisane procedure, uputstva, ugovore, zapise i podatke u papirnoj ili u elektronskoj formi. Dokumentacija je lako dostupna/obnovljiva.

Obrada ličnih podataka osoblja, podnosioca reklamacija ili drugih fizičkih lica i slobodno kretanje tih podataka vrši se u skladu sa zakonom kojim se uređuju podaci o ličnosti, a u skladu sa Direktivom 95/46/EC<sup>(1)</sup> o zaštiti pojedinaca.

Dokumentacija je dovoljno sveobuhvatna u pogledu obima aktivnosti veledrogerije i na jeziku koji osoblje razumije. Napisana je jasnim, nedvosmislenim jezikom i bez grešaka.

Odgovorno lice odobrava, potpisuje i datira proceduru. Dokumentaciju odobravaju, potpisuju i datiraju odgovarajuća ovlašćena lica kako se zahtijeva. Ona ne smije da bude pisana rukom, a kada je to neophodno, ostavlja se dovoljno prostora za ručne unose.

Svaka promjena u dokumentaciji potpisuje se i datira, a izmjena omogućava čitanje originalnih podataka. Razlog za promjenu se, po potrebi, evidentira.

Dokumenta se čuvaju najmanje pet godina. Podaci o ličnosti se brišu ili čine anonimnim čim njihovo čuvanje više nije potrebno u svrhu obavljanja aktivnosti distribucije.

Svaki zaposleni ima lak pristup kompletnoj dokumentaciji potrebnoj za obavljanje svojih zadataka.

Posebna pažnja se posvećuje korišćenju validnih i odobrenih procedura. Sadržaj dokumenta je nedvosmislen, a naslov, priroda i svrha se jasno navode. Dokumenti se redovno revidiraju i ažuriraju. Na procedure se primjenjuje kontrola verzija. Uspostavlja se sistem kojim se nakon revizije dokumenta sprečava nenamjerno korišćenja prethodne verzije. Zamijenjene ili zastarjele procedure se uklanjaju sa radnih mjesta i arhiviraju.

Za svaku transakciju primljenih, isporučenih ili lijekova koji su predmet posredovanja vode se zapisi u obliku kupovne/prodajne fakture, dostavnice ili na računaru ili u bilo kom drugom obliku.

Zapisi sadrže najmanje sljedeće podatke: datum, naziv lijeka, količina koja je primljena, isporučena ili koja je bila predmet posredovanja, ime i adresa dobavljača, kupca, posrednika ili primaoca, ako je potrebno, kao i broj serije.

Zapisi se vode u vrijeme vršenja svake operativne aktivnosti.

---

<sup>(1)</sup> SL L 281, 23.11.1995., str. 31

## POGLAVLJE 5 – OPERATIVNE AKTIVNOSTI

### 5.1. Načela

Sve aktivnosti koje preduzima veledrogerija obezbjeđuju da se ne izgubi identitet lijeka i da se distribucija lijeka obavlja u skladu sa informacijama na spoljnjem pakovanju lijeka. Veledrogerija koristi sva raspoloživa sredstva kako bi se rizik od ulaska falsifikovanih lijekova u legalni lanac snabdijevanja smanjio na najmanju mjeru.

Za sve lijekove koje veledrogerija distribuira u Crnoj Gori izdata je dozvola za lijek u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi, osim ako je ovim zakonom drugačije propisano.

Svi distributeri, izuzev nocioca dozvole za lijek, koji uvoze lijek iz druge države članice, obavještavaju o svojoj namjeri uvoza tog lijeka nocioca dozvole za lijek i Institut za lijekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu: Institut)<sup>(1)</sup>.

Sve ključne operacije opisane u nastavku su detaljno opisane u odgovarajućoj dokumentaciji sistema kvaliteta.

### 5.2. Kvalifikacija dobavljača

Veledrogerija se snabdijeva lijekovima samo od onih pravnih lica koja imaju dozvolu za promet na veliko lijekova, odnosno dozvolu za proizvodnju lijekova koja obuhvata lijekove koji su predmet nabavke u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi<sup>(2)</sup>.

Veledrogerija koja uvozi lijekove iz zemalja koje nisu članice Evropske unije u svrhu uvoza u Crnu Goru ili Evropsku uniju, tj. stavljanja ovih lijekova u promet, mora da ima dozvolu za proizvodnju izdatu u Evropskoj uniji<sup>(3)</sup>.

Kada lijekove nabavlja od druge veledrogerije, veledrogerija koja prima lijekove provjerava da li dobavljač ispunjava načela i smjernice GDP i da li posjeduje važeću dozvolu za promet na veliko (npr. korišćenjem podataka dostupnih na internet stranici Instituta). Ako se lijek nabavlja posredovanjem, veledrogerija provjerava da li je posrednik registrovan u skladu sa zahtjevima poglavlja 10 ove smjernice<sup>(4)</sup>.

Prije bilo kakve nabavke lijekova veledrogerija sprovodi odgovarajuću kvalifikaciju i odobravanje dobavljača, u skladu sa odgovarajućom procedurom. Rezultati kvalifikacije i odobravanja dobavljača se dokumentuju i periodično provjeravaju.

Prilikom sklapanja ugovora sa novim dobavljačem veledrogerija sprovodi provjere sa dužnom pažnjom kako bi procijenila njegovu podobnost, kompetentnost i pouzdanost. Posebna pažnja se posvećuje:

- i. reputaciji i pouzdanosti dobavljača,
- ii. mogućnosti da lijekovi iz ponude dobavljača budu falsifikovani,
- iii. ponudi velikih količina lijekova koji su obično dostupni u ograničenim količinama,

<sup>(1)</sup> Član 76 stav 3 Direktive 2001/83/EC

<sup>(2)</sup> Član 80 tačka (b) Direktive 2001/83/EC

<sup>(3)</sup> Član 40 stav 3 Direktive 2001/83/EC

<sup>(4)</sup> Član 80 stav 4 Direktive 2001/83/EC

iv. neuobičajenoj cijeni lijekova.

### **5.3. Kvalifikacija kupaca**

Veledrogerija snabdijeva lijekovima samo ona lica koja imaju dozvolu za promet na veliko lijekova ili koja su ovlaštena za izdavanje lijekova stanovništvu.

Provjera i periodična ponovna provjera mogu da uključe: zahtjev da se dostave kopije odgovarajućih dozvola kupca za obavljanje djelatnosti u skladu sa zakonom, provjeru statusa na internet stranici odgovarajućeg nadležnog organa, zahtjev da se dostave dokazi o kvalifikaciji ili ovlaštenju u skladu sa zakonom i dr.

Veledrogerija prati sve svoje transakcije i istražuje svaku neregularnost u prometu opojnih droga, psihotropnih supstanci ili drugih opasnih supstanci. Svaki neuobičajen način prometa koji može da predstavlja zloupotrebu ovih lijekova istražuje se i prijavljuje nadležnim organima, po potrebi. Preduzimaju se koraci za obezbjeđivanje ispunjavanja svih obaveza od javnog interesa koje su im nametnute.

### **5.4. Prijem lijekova**

Svrha procedure prijema lijekova je da se obezbijedi da je pristigla pošiljka ispravna, da lijekovi potiču od odobrenih dobavljača i da nema vidljivih oštećenja nastalih prilikom transporta.

Ljekovi koji zahtijevaju posebne uslove skladištenja ili mjere bezbjednosti imaju prioritet prilikom prijema i kada su sprovedene odgovarajuće provjere, oni se odmah prebacuju u odgovarajuće prostorije za skladištenje.

Serije lijekova namijenjene za tržište Crne Gore ne premiještaju se na zalihe za prodaju prije nego što se obezbijedi, u skladu sa pisanom procedurom, da su ti lijekovi odobreni za prodaju. Za uvezene lijekove, prije premještanja u zalihe za prodaju, odgovarajuće obučeno osoblje pažljivo provjerava sertifikat analize ili drugi dokaz o stavljanju lijeka u promet koji se zasniva na ekvivalentnom sistemu.

### **5.5. Skladištenje**

Ljekovi i, ako je potrebno, proizvodi za zdravstvenu zaštitu se skladište odvojeno od drugih proizvoda koji mogu da utiču na njih i zaštićeni su od štetnih uticaja svjetlosti, temperature, vlage ili drugih spoljnih faktora rizika. Posebna pažnja se posvećuje proizvodima koji zahtijevaju poseban režim skladištenja.

Dopremljeni kontejneri sa lijekovima se čiste, po potrebi, prije skladištenja.

Aktivnosti skladištenja obezbjeđuju održavanje odgovarajućih uslova skladištenja i omogućavaju odgovarajuću bezbjednost zaliha.

Zalihe se rotiraju prema pravilu da se prvo isporučuje serija kojoj prvoj ističe rok upotrebe (*FEFO - first expiry, first out*). Svako odstupanje od ovog pravila se dokumentuje.

Ljekovima se rukuje i skladište se na način koji sprečava njihovo prosipanje, lomljenje, kontaminaciju i zamjenu (*mix-ups*). Ljekovi ne smiju da se skladište direktno na podu, osim ako je pakovanje dizajnirano tako da omogući takvo skladištenje (kao kod cilindara za medicinske gasove).

Ljekovi čiji je rok upotrebe blizu isteka odmah se odvajaju od zaliha za prodaju ili fizički ili putem ekvivalentnog elektronskog sistema odvajanja.

Zalihe se redovno popisuju u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi i podzakonskim propisima za sprovođenje tog zakona. Nepravilnosti u zalihama se istražuju i dokumentuju.

## **5.6. Uništavanje lijekova**

Ljekovi namijenjeni za uništavanje se identifikuju na odgovarajući način, čuvaju odvojeno i sa njima se rukuje u skladu sa pisanom procedurom.

Uništavanje lijekova vrši se u skladu sa propisima kojima se uređuje upravljanje otpadom u pogledu njihovog rukovanja, transporta i odlaganja.

Zapisi o svim uništenim lijekovima se čuvaju u definisanom periodu.

## **5.7. Priprema isporuke**

Uspostavljaju se kontrole koje obezbjeđuju pripremu isporuke odgovarajućeg lijeka. Kada se priprema za otpremanje, lijek mora da ima odgovarajući preostali rok upotrebe.

## **5.8. Isporuka**

Za sve isporuke prilaže se dokument (npr. dostavnica/otpremnic) na kom je naveden datum, naziv i farmaceutski oblik lijeka, broj serije, isporučena količina, naziv i adresa dobavljača, naziv i adresa primaoca isporuke<sup>(1)</sup> (stvarni fizički skladišni prostor, ako se razlikuje) i odgovarajući uslovi prevoza i skladištenja. Zapisi se vode tako da se zna mjesto na kojem se lijek stvarno nalazi.

## **5.9. Izvoz lijekova u treće zemlje**

Izvoz lijekova je dio distribucije<sup>(2)</sup>. Pravno lice koje izvozi lijekove ima dozvolu za promet lijekova na veliko ili dozvolu za proizvodnju u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi. Ovo je slučaj i kad veledrogerija koja izvozi lijekove posluje iz slobodne zone.

Pravila za veledrogeriju se u potpunosti primjenjuju na izvoz lijekova. Ljekovi namijenjeni izvozu u treće zemlje ne moraju imati dozvolu za lijek izdatu od Instituta ili u državi članici Evropske unije. Veledrogerija preduzima odgovarajuće mjere da spriječi da se ovi lijekovi nađu na tržištu Crne Gore. Ako veledrogerije izvoze lijekove obezbjeđuju da se takve isporuke vrše samo licima ovlaštenim da uvoze lijekove za promet na veliko ili izdaju

---

<sup>(1)</sup> Član 82 Direktive 2001/83/EC

<sup>(2)</sup> Član 1 stav 17 Direktive 2001/83/EC

ljekove stanovništvu u skladu sa primjenljivim propisima kojima se uređuju lijekovi i upravnim propisima predmetne zemlje.

## **POGLAVLJE 6 - REKLAMACIJE, POVRAĆAJ IZ PROMETA, SUMNJA NA POJAVU FALSIFIKOVANOG LIJEKA I POVLAČENJE IZ PROMETA**

### **6.1. Načelo**

Svaka reklamacija, povraćaj iz prometa, sumnja na pojavu falsifikovanog lijeka i povlačenje lijeka iz prometa evidentiraju se i sa njima se pažljivo postupa u skladu sa pisanim procedurama. Zapisi o ovim postupcima su na raspolaganju Institutu. Vršiti se procjena vraćenih lijekova prije svakog odobrenja za ponovnu prodaju. Za uspješnu borbu protiv pojave falsifikovanih lijekova, svi učesnici u lancu distribucije imaju dosljedan pristup.

### **6.2. Reklamacije**

Reklamacije se evidentiraju sa svim originalnim detaljima. Razlikuju se reklamacija na kvalitet lijeka od onih reklamacija koje se odnose na distribuciju. U slučaju prijave sumnje u kvalitet ili potencijalnog defekta kvaliteta, bez odlaganja se obavještava proizvođač, odnosno nosilac dozvole za lijek. Sve reklamacije koje se odnose na distribuciju lijeka detaljno se istražuju kako bi se utvrdio uzrok ili razlog reklamacije.

Za postupanje u slučaju reklamacija imenuje se odgovarajuće lice i određuje dovoljno osoblja za podršku.

Ako je potrebno, nakon istrage i procjene reklamacije preduzimaju se odgovarajuće mjere daljeg praćenja (uključujući *CAPA*), kao i obavještavanje Instituta u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi i podzakonskim propisima za sprovođenje tog zakona.

### **6.3. Povraćaj lijekova iz prometa**

Ljekovima koji su vraćeni iz prometa rukuje se u skladu sa pisanim procedurama zasnovanim na procjeni rizika, uzimajući naročito u obzir svojstva vraćenog lijeka, posebne uslove skladištenja i vrijeme proteklo od momenta prvobitnog otpremanja. Povraćaj se sprovodi u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi i podzakonskim propisima za sprovođenje tog zakona i ugovornim obavezama između strana.

Ljekovi koji su otpremljeni iz prostorija veledrogerije, mogu se ponovo vratiti u zalihe za prodaju, samo ako su ispunjeni sljedeći uslovi:

- i. Ljekovi su u neotvorenom i neoštećenom spolnjem pakovanju i u dobrom su stanju; nije im istekao rok upotrebe i nijesu povučeni iz prometa,
- ii. Ljekovi koji su vraćeni od kupca koji nema dozvolu za promet na veliko ili apoteke ovlašćene za izdavanje lijekova stanovništvu mogu da se vrate u zalihe za prodaju samo ako se vrate u prihvatljivom roku, npr. 10 dana,
- iii. ako kupac može da dokaže da su lijekovi transportovani, skladišteni i da se njima rukovalo u skladu sa posebnim uslovima skladištenja,
- iv. da su lijekovi pregledani i procijenjeni od strane dovoljno obučenog i kompetentnog lica, koje je za to ovlašćeno,

v. da veledrogerija ima odgovarajuće dokaze da je lijek isporučen tom kupcu (putem primjerka originalne dostavnice ili upućivanjima na brojeve faktura itd.), da je poznat broj serije lijeka i da nema razloga za sumnju da je lijek falsifikovan.

Pored toga, lijekovi koji zahtijevaju posebne temperaturne uslove skladištenja, kao što je niska temperatura, mogu da se vrate u zalihe za prodaju samo ako postoje dokumentovani dokazi da je lijek sve vrijeme bio skladišten pod odobrenim uslovima skladištenja. Ako je došlo do bilo kakvog odstupanja, sprovodi se procjena rizika na osnovu koje se može dokazati integritet lijeka. Dokazi obuhvataju sljedeće:

- i. isporuku kupcu;
- ii. pregled lijeka;
- iii. otvaranje transportnog pakovanja;
- iv. vraćanje lijeka na pakovanje;
- v. sakupljanje i vraćanje veledrogeriji;
- vi. vraćanje u hladnu komoru/frižider veledrogerije.

Ljekovi vraćeni u zalihe za prodaju smještaju se tako da efektivno djeluje sistem da se prvo isporučuju lijekovi kojima prvo ističe rok upotrebe (*FEFO – first expiry, first out*).

Ukradeni lijekovi koji su vraćeni ne mogu biti vraćeni u zalihe za prodaju i prodati kupcima.

#### **6.4. Falsifikovani lijekovi**

Veledrogerija bez odlaganja obavještava Institut, organ uprave nadležan za inspeksijske poslove i nosioca dozvole za lijek ako je utvrdila ili sumnja da je lijek falsifikovan<sup>(1)</sup>. Veledrogerija ima pisanu proceduru za takve slučajeve. Svaki ovakav slučaj se istražuje i dokumentuje sa svim originalnim detaljima.

Svaki falsifikovani lijek pronađen u lancu snabdijevanja bez odlaganja se fizički odvaja i skladišti u prostoru određenom za to, odvojeno od ostalih lijekova. Sve relevantne aktivnosti u vezi sa takvim lijekovima dokumentuju se, a zapisi se čuvaju.

#### **6.5. Povlačenje lijeka iz prometa**

Efektivnost postupka povlačenja lijeka iz prometa se redovno procjenjuje (najmanje na godišnjem nivou).

Postupak povlačenja lijeka iz prometa započinje se bez odlaganja i u bilo koje vrijeme.

Veledrogerija postupa u skladu sa instrukcijama iz obavještenja za povlačenja lijeka iz prometa, koje treba da budu odobrene, po potrebi, od strane Instituta.

Svi postupci u toku povlačenja lijeka iz prometa se evidentiraju u trenutku njihovog izvršenja. Zapisi o ovim postupcima su lako dostupni Institutu, odnosno drugom nadležnom organu.

---

<sup>(1)</sup> Član 80 tačka (i) Direktive 2001/83/EC

Zapisi o distribuciji su lako dostupni licu(ima) odgovornim za postupak povlačenja i sadrže dovoljno informacija o distributerima i direktno snabdijevanim kupcima (sa adresom, brojem telefona i/ili faksa dostupnim za kontakt u radno vrijeme i van radnog vremena, brojevima serija i isporučenom količinom), uključujući i podatke o izvezenim količinama lijeka i uzorcima lijeka.

O sprovođenju procesa povlačenja lijeka iz prometa se vodi evidencija radi sastavljanja finalnog izveštaja.

## **POGLAVLJE 7 – POVJERENE AKTIVNOSTI**

### **7.1. Načelo**

Svaka aktivnost na koju se odnosi GDP smjernica, a koja je povjerena, pravilno se definiše, dogovara i kontroliše, kako bi se izbjegli nesporazumi koji mogu da utiču na integritet lijeka. Zaključuje se pisani ugovor kojim se jasno definišu obaveze davaoca ugovora i primaoca ugovora.

### **7.2. Davalac ugovora**

Davalac ugovora je odgovoran za povjerene aktivnosti.

Davalac ugovora je odgovoran za procjenu kompetencija primaoca ugovora da uspješno izvrši traženi posao i da odredbama ugovora i nadzorom obezbijedi poštovanje načela i GDP smjernica. Nadzor primaoca ugovora se sprovodi prije započinjanja i svaki put kada dođe do izmjena u povjerenim aktivnostima. Učestalost nadzora se definiše na osnovu rizika u zavisnosti od prirode povjerenih aktivnosti. Nadzor je dozvoljen u bilo koje vrijeme.

Davalac ugovora dostavlja primaocu ugovora sve informacije potrebne za sprovođenje ugovorenih aktivnosti u skladu sa posebnim zahtjevima za lijek i svim drugim relevantnim zahtjevima.

### **7.3. Primalac ugovora**

Primalac ugovora ima odgovarajuće prostorije i opremu, procedure, znanje i iskustvo, kao i osoblje kompetentno za izvršavanje posla naručenog od strane davaoca ugovora.

Primalac ugovora ne prenosi na treće lice bilo koji posao koji mu je povjeren ugovorom bez prethodne procjene i odobrenja tog aranžmana od strane davaoca ugovora i nadzora treće strane od strane davaoca ili primaoca ugovora. Aranžmani između primaoca ugovora i bilo koje treće strane obezbjeđuju da informacije o distribuciji budu dostupne na isti način kao i između originalnog davaoca ugovora i primaoca ugovora.

Primalac ugovora se suzdržava od bilo koje aktivnosti koja može nepovoljno da utiče na kvalitet lijeka kojim rukuje za davaoca ugovora.

Primalac ugovora dostavlja davaocu ugovora sve informacije koje mogu da utiču na kvalitet lijeka u skladu sa zahtjevima ugovora.



## **POGLAVLJE 8 - INTERNE PROVJERE**

### **8.1. Načelo**

Interne provjere se sprovode radi praćenja implementacije i usaglašenosti sa načelima GDP i predlaganja potrebnih korektivnih mjera.

### **8.2. Interne provjere**

Program interne provjere se sprovodi u definisanim vremenskim intervalima tako da se obuhvate svi aspekti GDP i usaglašenost sa propisima, smjericama i procedurama. Interne provjere mogu da se podijele u nekoliko pojedinačnih internih provjera ograničenog obima.

Interne provjere se sprovode nepristrasno i detaljno od strane imenovanog, kompetentnog osoblja kompanije. Nadzor od strane nezavisnih eksternih stručnjaka takođe može da bude koristan, ali se ne može koristiti kao zamjena za interne provjere.

Sve interne provjere se evidentiraju. Izveštaji sadrže sva zapažanja uočena tokom interne provjere. Primjerak izveštaja dostavlja se menadžmentu i drugim relevantnim licima. Ako se uoče nepravilnosti i/ili nedostaci, utvrđuje se njihov uzrok i korektivne i preventivne mjere (CAPA) koje se dokumentuju i prate.

## **POGLAVLJE 9 – TRANSPORT**

### **9.1. Načelo**

Veledrogerija koja vrši isporuku lijekova odgovorna je za zaštitu lijekova od lomljenja, falsifikovanja i krađe, kao i za obezbjeđivanje održavanja temperaturnih uslova u okviru prihvatljivih granica tokom transporta.

Bez obzira na način transporta, obezbjeđuje se dokaz da lijekovi nijesu bili izloženi uslovima koji mogu da dovedu u pitanje njihov kvalitet i integritet. Kod planiranja transporta se koristi pristup zasnovan na riziku.

### **9.2. Transport**

Tokom transporta se održavaju zahtjevani uslovi skladištenja lijekova u okviru utvrđenih granica koje je definisao proizvođač ili su navedeni na spoljnjem pakovanju.

Ako tokom transporta dođe do odstupanja u pogledu temperature ili do oštećenja lijeka, to se prijavljuje veleidrogeriji i primaocu tog lijeka. Takođe, uspostavlja se procedura za istraživanje i postupanje u slučaju temperaturnog odstupanja.

Veledrogerija je odgovorna da obezbijedi da vozila i oprema koji se koriste za distribuciju, skladištenje ili rukovanje lijekovima budu odgovarajući za njihovu namjenu i odgovarajuće opremljeni kako bi se spriječila izloženost lijeka uslovima koji bi mogli nepovoljno da utiču na njegov kvalitet i integritet pakovanja.

Sačinjavaju se pisane procedure za rad i održavanje svih vozila i opreme uključenih u proces distribucije, uključujući čišćenje i mjere predostrožnosti.

Sprovodi se procjena rizika puteva isporuke kako bi se utvrdilo gdje su potrebne kontrole temperature. Oprema koja se koristi za praćenje temperature tokom transporta u vozilima i/ili kontejnerima se održava i kalibriše u redovnim vremenskim razmacima, a najmanje na godišnjem nivou.

Za lijekove se koriste namjenska vozila i oprema kad god je to moguće. Ako se koriste nenamjenska vozila i oprema uspostavljaju se procedure kojima se obezbjeđuje da kvalitet lijeka ne bude ugrožen.

Isporuke se vrše na adresu navedenu na dostavnici ili u prostorije primaoca, a na njegovu odgovornost. Ljekovi se ne smiju ostavljati u alternativnim prostorijama.

Za hitne isporuke van uobičajenog radnog vremena, dostupna su imenovana lica i pisane procedure.

Ako transport vrši treće lice, postojećim ugovorom treba da budu obuhvaćeni zahtjevi iz poglavlja 7. Veleadrogerija daje uputstva davaocu usluge transporta u pogledu relevantnih uslova transporta primjenljivih na pošiljku. Ako transportna ruta uključuje istovar ili pretovar ili tranzitno skladištenje u transportnom centru, posebna pažnja posvećuje se praćenju temperature, čistoći i bezbjednosti svih objekata za skladištenje u tranzitu.

Obezbjeđuje se da se na najmanju mjeru smanji privremeno skladištenje u očekivanju sljedeće faze transportne rute.

### **9.3. Kontejneri, pakovanje i obilježavanje**

Ljekovi se transportuju u kontejnerima koji nemaju nepovoljan uticaj na kvalitet lijeka i pružaju odgovarajuću zaštitu od nepovoljnih spoljnih uticaja, uključujući i kontaminaciju.

Odabir kontejnera i pakovanja vrši se u skladu sa zahtjevima skladištenja i transporta lijekova, prostorom potrebnim za tu količinu lijekova, očekivanim ekstremnim vrijednostima spoljne temperature, predviđenom maksimalnom vremenu transporta uključujući tranzitno skladištenje na carini, kvalifikacionim statusom pakovanja i validacionim statusom kontejnera za transport.

Kontejneri imaju oznake na kojima se nalazi dovoljno podataka o zahtjevima rukovanja i skladištenja i mjerama predostrožnosti kako bi se obezbjedilo da se sa lijekovima rukuje na odgovarajući način i da su uvijek bezbjedni. Kontejneri omogućavaju identifikaciju sadržaja i porijekla.

### **9.4. Ljekovi koji zahtijevaju posebne uslove**

Radi isporuke lijekova koji zahtijevaju posebne uslove kao što su opojne droge ili psihotropne supstance, veleadrogerija održava bezbjedan i siguran lanac snabdijevanja ovim lijekovima, u skladu sa posebnim zakonom. Za isporuke ovih lijekova potrebno je da postoje dodatni sistemi kontrole. Uspostavlja se protokol za postupanje u slučaju krađe.

Ljekovi koji sadrže visoko aktivne ili radioaktivne materijale se transportuju u bezbjednim, namjenskim i sigurnim kontejnerima i vozilima. Mjere bezbjednosti su usaglašene sa međunarodnim sporazumima i posebnim zakonom.

Za lijekove koji su osjetljivi na temperaturu koristi se kvalifikovana oprema (npr. termopakovanje, kontejneri ili vozila sa kontrolisanom temperaturom), kako bi se obezbijedili i održavali ispravni uslovi transporta od proizvođača preko veletrgoerije do kupca.

Ako se koriste vozila s kontrolisanom temperaturom, oprema za praćenje temperature koja se koristi tokom transporta održava se i kalibriše u redovnim vremenskim intervalima. Sprovodi se temperaturno mapiranje u reprezentativnim uslovima uzimajući u obzir razlike u godišnjim dobima.

Ako to zatraže, kupcima se dostavljaju podaci kojim se dokazuje da su proizvodi čuvani u skladu s temperaturnim uslovima skladištenja.

Ako se koriste patrone za hlađenje u izolovanim kutijama, postavljaju se tako da lijek ne dolazi u direktan dodir sa patronom. Osoblje je obučeno u pogledu procedura za sakupljanje izolovanih kutija (sezonske konfiguracije) i o ponovnom korišćenju patrona za hlađenje.

Uspostavlja se sistem za kontrolu ponovne upotrebe patrona za hlađenje kako bi se obezbijedilo da se greškom ne koriste nedovoljno ohlađene patrone. Uspostavlja se odgovarajući način fizičkog razdvajanja zamrznutih i rashlađenih patrona.

Postupak isporuke osjetljivih lijekova i kontrole sezonskih varijacija temperature opisuje se pisanom procedurom.

## **POGLAVLJE 10 - POSEBNE ODREDBE ZA POSREDNIKE<sup>(1)</sup>**

### **10.1. Načelo**

Posrednik je pravno ili fizičko lice uključeno u aktivnosti prodaje ili kupovine lijekova, osim distribucije, koje ne uključuju fizičko rukovanje i koje se sastoje od nezavisnog pregovaranja u ime i za račun drugog pravnog ili fizičkog lica<sup>(2)</sup>.

Posrednici ispunjavaju zahtjeve za dobijanje dozvole za posredovanje u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi. Oni imaju stalnu adresu i kontakt podatke u Crnoj Gori ili državi članici EU u kojoj su registrovani<sup>(3)</sup>. Posrednici bez nepotrebnog odlaganja obavještavaju Institut o svim promjenama tih podataka.

Po definiciji posrednici ne nabavljaju, ne isporučuju i ne skladište lijekove. Zbog toga se na njih ne primjenjuju zahtjevi u pogledu prostora, instalacija i opreme propisani zakonom kojim se uređuju lijekovi i podzakonskim propisima za sprovođenje tog zakona, a sve ostale odredbe koje se primjenjuju na veletrgoeriju primjenjuju se i na posrednike.

---

<sup>(1)</sup> Član 85b stav 3 Direktive 2001/83/EC

<sup>(2)</sup> Član 1 stav 17a Direktive 2001/83/EC

<sup>(3)</sup> Član 85b Direktive 2001/83/EC

## 10.2. Sistem kvaliteta

Sistem kvaliteta posrednika definiše se u pisanom obliku, odobren je i ažuriran. Njime se utvrđuju odgovornosti, postupci i upravljanje rizikom u odnosu na aktivnosti posrednika.

Sistem kvaliteta uključuje plan kojim obezbjeđuje hitno, efektivno povlačenje lijekova iz prometa koje je naredio proizvođač ili Institut ili se sprovodi u saradnji sa proizvođačem ili nosiocem dozvole za lijek<sup>(1)</sup>. Institut se bez odlaganja obavještava o svakoj sumnji da se u lancu snabdijevanja nudi falsifikovani lijek<sup>(2)</sup>.

## 10.3. Osoblje

Svo osoblje uključeno u aktivnosti posredovanja obučeno je u pogledu primjenljivog zakonodavstva EU i zakonodavstva Crne Gore i o pitanjima koja se odnose na falsifikovane lijekove.

## 10.4. Dokumentacija

Primjenjuju se opšte odredbe o dokumentaciji iz poglavlja 4.

Pored toga uspostavljaju se najmanje sljedeće procedure i uputstva, uz odgovarajuće zapise o njihovom sprovođenju:

- i. procedura za postupanje sa reklamacijama;
- ii. procedura za obavještavanje Instituta i nosioca dozvole lijek o sumnji na falsifikovane lijekove;
- iii. procedura za povlačenje lijeka;
- iv. procedura kojom se obezbjeđuje da lijekovi koji su predmet posredovanja imaju dozvolu za lijek;
- v. procedura za provjeru da veldrogerije koje im isporučuju lijekove imaju dozvolu za promet lijekova na veliko, da proizvođači koji im isporučuju lijekove imaju dozvolu za proizvodnju, kao i da uvoznici imaju dozvolu za proizvodnju i da su njihovi kupci ovlašćeni za snabdijevanje lijekovima u toj državi članici;
- vi. zapisi za sve transakcije lijekova koji su predmet posredovanja se vode u obliku kupoprodajnih faktura ili elektronski ili u nekom drugom obliku i sadrže najmanje sljedeće podatke: datum; naziv lijeka; posredovanu količinu; naziv i adresu dobavljača i kupca; broj serije lijeka barem za lijekove koji imaju sigurnosne oznake.

Zapisi su dostupni na uvid Institutu u svrhu inspekcije najmanje pet godina.

---

<sup>(1)</sup> Član 80 tačka (d) Direktive 2001/83/EC

<sup>(2)</sup> Član 85b stav 1 podstav 3 Direktive 2001/83/EC

## DRUGI DIO

### SMJERNICE DOBRE PRAKSE U DISTRIBUCIJI AKTIVNIH SUPSTANCI ZA LJEKOVE ZA HUMANU UPOTREBU

#### UVOD

Smjernice dobre prakse u distribuciji aktivnih supstanci za humane lijekove (*Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use, 2015/C 95/01*) donijete su na osnovu člana 47. stav 4. Direktive 2001/83/EC<sup>1</sup>, koja je implementirana zakonom kojim se uređuju lijekovi i podzakonskim propisima za sprovođenje tog zakona (u daljem tekstu: GDP za aktivne supstance).

Ove smjernice zasnovane su na načelima smjernica *EudraLex Volume 4, Part II, Chapter 17*, koje se odnose na distribuciju aktivnih supstanci i smjernicama dobre prakse u distribuciji humanih lijekova od 5. novembra 2013. godine<sup>2</sup>.

Ovim smjernicama uređuju se samostalna GDP za uvoznike i distributere aktivnih supstanci za lijekove za humanu upotrebu. Njima se dopunjuju pravila o distribuciji utvrđena u Smjernicama dobre proizvođačke prakse - Dio 2 (*EudraLex Volume 4, Part II*), a primjenjuju se i na distributere aktivnih supstanci i proizvođače aktivnih supstanci.

Na sve proizvodne postupke koji su povezani sa aktivnim supstancama, uključujući ponovno pakovanje, ponovno obilježavanje i razmjeravanje primenjuju se odredbe Smjernica dobre proizvođačke prakse - Dio 2 (*Commission Delegated Regulation (EU) No 1252/2014*<sup>3</sup> i *EudraLex Volume 4, Part II*).

Na uvoz aktivnih supstanci primenjuju se dodatni zahtjevi propisani članom 46b Direktive 2001/83/EC za uvoz aktivnih supstanci iz zemalja koje nisu članice EU.

#### DEFINICIJE

Izrazi upotrijebljeni u ovoj smjernici imaju sljedeće značenje:

1) serija je određena količina materijala proizvedena u jednom procesu ili nizu procesa za koju se očekuje da je homogena u okviru specificiranih granica. U slučaju kontinuirane proizvodnje, serija može da odgovara nekoj definisanoj fazi proizvodnje. Veličina serije može da se definiše fiksnom količinom ili količinom koja se proizvede u fiksnim vremenskom intervalu;

2) broj serije je jedinstvena kombinacija brojeva, slova i/ili simbola kojom se identifikuje serija (ili lot) i od koje istorijat proizvodnje i distribucije može da bude određen;

---

<sup>(1)</sup> Direktiva 2001/83/EC Evropskog parlamenta i Savjeta od 6. novembra 2001. godine o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu upotrebu (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67)

<sup>(2)</sup> OJ C 343, 23.11.2013, p. 1.

<sup>(3)</sup> Uredba Komisije (EU) 1252/2014 od 28. maja 2014. godine kojom se zamjenjuje Direktiva 2001/83/EC Evropskog parlamenta i Savjeta u odnosu na načela i smjernice dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance za lijekove za humanu upotrebu (OJ L 337, 25.11.2014, p. 1)

3) posredovanje aktivnih supstanci su sve aktivnosti povezane sa prodajom ili kupovinom aktivnih supstanci koje ne uključuju fizičko rukovanje, a sastoje se od nezavisnog pregovaranja u ime i za račun drugog pravnog ili fizičkog lica;

4) kalibracija je postupak kojim se dokazuje da određeni instrument ili sredstvo daje rezultate u okviru specificiranih granica poređenjem sa rezultatima dobijenim referentnim ili sledljivim standardom u odgovarajućem broju mjerenja;

5) primalac je lice kome se pošiljka isporučuje, kopnenim, morskim ili vazдушnim putem;

6) kontaminacija je neželjeno pojavljivanje nečistoća hemijske ili mikrobiološke prirode ili stranih materija u ili na sirovini, intermedijeru ili aktivnoj supstanci tokom proizvodnje, uzorkovanja, pakovanja ili ponovnog pakovanja, skladištenja ili transporta;

7) distribucija aktivnih supstanci su sve aktivnosti koje se sastoje od nabavke, uvoza, skladištenja, isporučivanja ili izvoza aktivnih supstanci, osim posredovanja;

8) odstupanje je neusaglašenost sa odobrenim uputstvima ili uspostavljenim standardima;

9) datum isteka roka upotrebe je datum koji se nalazi na kontejneru/pakovanju aktivne supstance, koji određuje vrijeme u kom se očekuje da će ta aktivna supstanca zadržati vrijednosti specificirane za rok trajanja ako se skladišti u definisanim uslovima i nakon koga se ne smije upotrebljavati;

10) falsifikovana aktivna supstanca je svaka aktivna supstanca neistinito prikazana u pogledu:

(a) identiteta, uključujući pakovanje i obilježavanje, naziva ili sastava u pogledu bilo kog sastojka i jačine tih sastojaka;

(b) porijekla, uključujući njenog proizvođača, zemlju proizvodnje, zemlju porijekla;

(c) ili sledljivosti, uključujući podatke i dokumentaciju u vezi sa korišćenim kanalima distribucije;

11) čuvanje je skladištenje aktivnih supstanci;

12) procedura je dokumentovani opis operativnih aktivnosti koje se sprovode, mjera opreza koje se preduzimaju i mjera koje se primenjuju direktno ili indirektno, a koje su povezane sa distribucijom aktivne supstance;

13) nabavka je pribavljanje, sticanje, nabavljanje ili kupovina aktivnih supstanci od proizvođača, uvoznika ili drugih veledrogerija;

14) upravljanje rizikom kvaliteta je sistematski proces procjene, kontrole, komunikacija i preispitivanja rizika kvaliteta aktivne supstance tokom životnog ciklusa aktivne supstance;

15) sistem kvaliteta je zbir svih aspekata sistema u kojima se sprovodi politika kvaliteta i obezbjeđuje ispunjenost zahtijevanih uslova u pogledu kvaliteta (*ICH Q9*);

16) karantin je status materijala koji su fizički ili na neki drugi efikasan način izolovani do donošenja odluke o njihovom odobravanju ili odbijanju;

17) datum retestiranja je datum kada se materijal ponovo ispituje da bi se obezbijedila njegova dalja pogodnost za upotrebu;

18) isporuka su sve aktivnosti obezbjeđivanja, prodaje, donacije aktivnih supstanci veledrogerijama, apotekama ili proizvođačima lijekova;

19) potpisan (potpis) je zapis fizičkog lica koje je sprovело određenu aktivnost ili pregled. Taj zapis može da bude u obliku inicijala, svojeručnog potpisa punim imenom i prezimenom, ličnog pečata ili vjerodostojnog i sigurnog elektronskog potpisa;

20) transport (prevoz) je premještanje aktivnih supstanci između dva mjesta bez njihovog skladištenja u neopravdanom vremenskom periodu;

21) validacija je dokumentovani program koji obezbjeđuje visok nivo sigurnosti da će određeni proces, metod ili sistem dosledno davati rezultat koji zadovoljava prethodno određene kriterijume prihvatljivosti.

## POGLAVLJE 1 - PODRUČJE PRIMJENE

1.1. Ove smjernice primjenjuju se na distribuciju aktivnih supstanci, na način propisan članom 1 stav 3a Direktive 2001/83/EC za lijekove za humanu upotrebu. U skladu sa tom odredbom aktivna supstanca je svaka aktivna supstanca ili kombinacija supstanci namijenjena za korišćenje u proizvodnji lijeka i koja, kada se koristi u njegovoj proizvodnji, postaje aktivni sastojak tog lijeka namijenjen da ispolji farmakološko, imunološko ili metaboličko dejstvo u cilju obnavljanja, poboljšanja ili izmjene fizioloških funkcija ili u cilju uspostavljanja medicinske dijagnoze.

1.2. Za potrebe ovih smjernica distribucija aktivnih supstanci obuhvata sve aktivnosti koje se sastoje od nabavke, uvoza, skladištenja, isporučivanja ili izvoza aktivnih supstanci, osim posredovanja.

1.3. Ove smjernice se ne primjenjuju na intermedijere aktivnih supstanci.

## POGLAVLJE 2 - SISTEM KVALITETA

2.1. U distribuciji aktivnih supstanci se razvija i održava sistem kvaliteta kojim se utvrđuju odgovornosti, postupci i načela upravljanja rizikom. Primjeri postupaka i primjena upravljanja rizikom kvaliteta nalaze se u dokumentima koji se odnose na dobru proizvođačku praksu (*EudraLex Volume 4, Part III: GMP related document, ICH guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9)*).

2.2. Sistem kvaliteta raspolaže kompetentnim osobljem i odgovarajućim i dovoljnim prostorijama, opremom i prostorom. Njime se obezbjeđuje da se:

- (i) aktivne supstance nabavljaju, uvoze, skladište, isporučuju ili izvoze na način koji je u skladu sa zahtjevima GDP za aktivne supstance;
- (ii) jasno definišu odgovornosti menadžmenta;
- (iii) aktivne supstance isporučuju pravim primaocima u zadovoljavajućem periodu;
- (iv) zapisi vode u vrijeme izvršavanja aktivnosti;
- (v) odstupanja od propisanih procedura dokumentuju i istražuju;
- (vi) sprovode odgovarajuće korektivne i preventivne mjere (*Corrective and preventive actions, CAPA*) kako bi se ispravila odstupanja i spriječilo njihovo ponavljanje, u skladu sa načelima upravljanja rizikom;
- (vii) procjenjuju promjene koje mogu uticati na skladištenje i distribuciju aktivnih supstanci.

2.3. Kada se sistem kvaliteta razvija ili mijenja uzima se u obzir veličina, struktura i složenost svih aktivnosti distributera.

## POGLAVLJE 3 – OSOBLJE

3.1. Distributer na svakom mjestu obavljanja aktivnosti distribucije imenuje lice koje ima jasno definisana ovlašćenja i odgovornosti da obezbijedi uspostavljanje i održavanje sistema kvaliteta. Odgovorno lice lično ispunjava svoje odgovornosti. Odgovorno lice može da prenese svoje dužnosti na drugo zaposleno lice, ali ne i odgovornosti.

3.2. Odgovornosti svog osoblja uključenog u distribuciju aktivnih supstanci se navode u pisanoj formi. Osoblje se obučava u pogledu zahtjeva GDP za aktivne supstance. Osoblje ima odgovarajuća kompetencije i iskustvo kako bi se obezbijedilo da se sa aktivnim supstancama ispravno rukuje, da se ispravno skladište i distribuiraju.

3.3. Osoblju se obezbjeđuje početna i kontinuirana obuka u skladu sa njihovim opisom posla, bazirana na pisanim procedurama i u skladu sa pisanim programom obuke.

3.4. O svim sprovedenim obukama vodi se evidencija koja se čuva, a efektivnost obuke se periodično provjerava i dokumentuje.

## **POGLAVLJE 4 – DOKUMENTACIJA**

4.1. Dokumentacija obuhvata sve pisane procedure, uputstva, ugovore, zapise i podatke, u papirnoj ili elektronskoj formi. Dokumentacija je lako dostupna i obnovljiva. Sva dokumentacija o usaglašenosti distributera sa ovim smjernicama je dostupna na zahtjev Instituta.

4.2. Dokumentacija je dovoljno sveobuhvatna u pogledu obima aktivnosti distributera i na jeziku koji osoblje razumije. Napisana je jasnim, nedvosmislenim jezikom i bez grešaka.

4.3. Svaka promjena u dokumentaciji potpisuje se i datira, a izmjena omogućava čitanje originalnih podataka. Razlog za promjenu se, po potrebi, evidentira.

4.4. Svaki zaposleni ima lak pristup kompletnoj dokumentaciji potrebnoj za obavljanje svojih zadataka.

### **Procedure**

4.5. U pisanim procedurama opisuju se aktivnosti distribucije koje utiču na kvalitet aktivnih supstanci. To uključuje prijem i pregled isporuka, skladištenje, čišćenje i održavanje prostorija (uključujući i kontrolu štetočina) evidentiranje uslova skladištenja, sigurnost zaliha u skladištu i pošiljaka u tranzitu, povlačenje iz zaliha za prodaju, postupanje sa vraćenim proizvodima, planove za povlačenje iz prometa itd.

4.6. Procedure se odobravaju, potpisuju i datiraju od lica odgovornog za sistem kvaliteta.

4.7. Posebna pažnja posvećuje se korišćenju validnih i odobrenih procedura. Dokumenti se redovno revidiraju i ažuriraju. Na procedure se primjenjuje kontrola verzija. Uspostavlja se sistem kojim se nakon revizije dokumenta sprečava nenamjerno korišćenje prethodne verzije. Zamijenjene ili zastarjele procedure se uklanjaju sa radnih mjesta i arhiviraju.

### **Zapisi**

4.8. Zapisi su jasni, unose se u vrijeme sprovođenja svake posebne operativne aktivnosti, na način kojim se omogućava sledljivost svih značajnih aktivnosti ili događaja. Zapisi se čuvaju najmanje godinu dana nakon datuma isteka roka upotrebe serije aktivne



supstance na koju se zapisi odnose. Za aktivne supstance sa datumom retestiranja, zapisi se čuvaju najmanje tri godine nakon što se distribuira cijela serija.

4.9. Zapisi se vode za svaku kupovinu i prodaju i sadrže datum kupovine ili isporuke, naziv aktivne supstance, broj serije i primljenu ili isporučenu količinu, kao i naziv i adresu isporučioaca i originalnog proizvođača, ako nije riječ o istom licu ili špeditera i/ili primaoca. Zapisima se obezbjeđuje sledljivost porijekla i odredišta aktivne supstance, tako da se mogu identifikovati svi koji aktivnu supstancu isporučuju ili primaju. Zapisi koji se čuvaju i koji su dostupni uključuju:

- 1) identitet isporučioaca, originalnog proizvođača, špeditera i/ili primaoca;
- 2) adresu isporučioaca, originalnog proizvođača, špeditera i/ili primaoca;
- 3) narudžbenice;
- 4) otpremnice, zapise o transportu i distribuciji;
- 5) zapise o prijemu;
- 6) naziv ili oznaku aktivne supstance;
- 7) broj serije aktivne supstance određen od strane proizvođača;
- 8) sertifikat analize, uključujući i sertifikat originalnog proizvođača;
- 9) datum retestiranja ili datum isteka roka upotrebe.

## **POGLAVLJE 5 - PROSTORIJE I OPREMA**

5.1. Prostorije i oprema su pogodni i adekvatni kako bi se obezbijedilo odgovarajuće skladištenje, zaštita od kontaminacije (npr. opojne droge, visoko osjetljivi materijali, materijali visoke farmakološke aktivnosti ili toksičnosti) i distribucija aktivnih supstanci. Oni se obezbjeđuju na odgovarajući način tako da se spriječi ulazak neovlašćenih lica. Sredstva za praćenje potrebna za obezbjeđivanje kvaliteta aktivnih supstanci, kalibrišu se prema odobrenom rasporedu u odnosu na sledljive sertifikovane standarde.

## **POGLAVLJE 6 – OPERATIVNE AKTIVNOSTI**

### **Narudžbe**

6.1. Pravna lica sa sjedištem u Crnoj Gori koja obavljaju proizvodnju, uvoz i distribuciju aktivnih supstanci, upisuju se u Registar proizvođača, uvoznika, odnosno veleprodaja aktivnih supstanci u skladu sa zakonom kojim se uređuju ljekovi.

### **Prijem**

6.2. U prostoru za prijem aktivnih supstanci obezbjeđuje se adekvatna zaštita isporuke od nepovoljnih vremenskih uslova. Prostor za prijem je odvojen od skladišnog prostora. Isporuke se prilikom prijema pregledaju kako bi se proverilo da:

- 1) kontejneri nijesu oštećeni;
- 2) su svi sigurnosni pečati prisutni i da sa njima nije neovlašćeno rukovano;
- 3) je pravilno obilježena, uključujući povezanost naziva koji upotrebljava isporučilac sa internim nazivom, ako su različiti;
- 4) su dostupne potrebne informacije, kao što je sertifikat analize;

5) aktivna supstanca i pošiljka odgovaraju narudžbi.

6.3. Aktivne supstance sa oštećenim pečatom, oštećenim pakovanjem ili one kod kojih se sumnja na moguću kontaminaciju podvrgavaju se karantinu fizički ili korišćenjem ekvivalentnog elektronskog sistema, a uzrok se istražuje.

6.4. Aktivne supstance koje podliježu posebnim mjerama skladištenja, npr. opojne droge i proizvodi koji za skladištenje zahtijevaju posebnu temperaturu ili vlažnost skladištenja, bez odlaganja se identifikuju i skladište u skladu sa pisanim uputstvima i zakonom kojim se uređuju lijekovi i podzakonskim propisima za sprovođenje tog zakona.

6.5. U slučaju da distributer sumnja da je neka aktivna supstanca koju je uvezao ili nabavio falsifikovana, odvaja je fizički ili korišćenjem ekvivalentnog elektronskog sistema i o tome obavještava Institut i drugi nadležni organ.

6.6. Odbijeni materijali se identifikuju, kontrolišu i drže u karantinu da bi se spriječilo njihovo neovlašćeno korišćenje u proizvodnji i dalja distribucija. Zapisi o aktivnostima uništavanja su lako dostupni.

### **Skladištenje**

6.7. Aktivne supstance se skladište u uslovima određenim od strane proizvođača, npr. pod kontrolisanom temperaturom i vlažnošću, ako je potrebno i na način kojim se sprečava kontaminacija i/ili zamjena (*mix up*). Uslovi skladištenja se kontrolišu uz vođenje zapisa. Zapis redovno pregleda lice odgovorno za sistem kvaliteta.

6.8. Kada su potrebni posebni uslovi skladištenja, prostor za skladištenje je kvalifikovan i korišćen u okviru specificiranih granica.

6.9. Skladišni prostor je čist i bez otpadaka, prašine i štetočina. Preduzimaju se odgovarajuće mjere predostrožnosti protiv prolivanja i lomljenja, mikrobiološke i unakrsne kontaminacije.

6.10. Uspostavlja se sistem koji obezbjeđuje rotaciju zaliha, npr. prva izlazi ona kojoj prvaj ističe rok upotrebe ili datum retestiranja (*first expiry (retest date), first out*), sa redovnim i čestim provjerama da sistem ispravno funkcioniše. Elektronski sistemi skladištenja se validiraju.

6.11. Aktivne supstance kojima je istekao rok upotrebe odvajaju se od odobrenih zaliha, fizički ili ekvivalentnim elektronskim sistemom i ne isporučuju se.

6.12. Kada je skladištenje ili transport aktivnih supstanci povjeren, distributer obezbjeđuje da primaoci ugovora poznaju i da se pridržavaju odgovarajućih uslova skladištenja i transporta. Zaključuje se pisani ugovor između davaoca i primaoca ugovora, koji jasno utvrđuje dužnosti svake strane. Primalac ugovora ne podgovara nijedan posao koji mu je povjeren ugovorom bez pisanog odobrenja davaoca ugovora.

## **Isporuke kupcima**

6.13. Isporuke vrše samo distributeri aktivnih supstanci registrovani u skladu sa zakonom kojim se uređuju lijekovi, drugim distributerima, proizvođačima ili apotekama.

6.14. Aktivne supstance se transportuju u skladu sa uslovima određenim od proizvođača i na način kojim se ne utiče nepovoljno na njihov kvalitet. Identitet aktivne supstance, serije i kontejnera održavaju se kontinuirano. Svi izvorni podaci na kontejneru treba da ostanu čitljivi.

6.15. Uspostavlja se sistem pomoću koga distribucija svake serije aktivne supstance može biti lako identifikovana, radi povlačenja.

## **Prenos informacija**

6.16. Distributer obavještava relevantnog kupca o svim informacijama i događajima za koje sazna i koji bi mogli da dovedu do prekida isporuke.

6.17. Distributeri prenose kupcu sve regulatorne informacije i informacije o kvalitetu dobijene od proizvođača aktivne supstance, a informacije dobijene od kupca dostavlja proizvođaču aktivne supstance.

6.18. Distributer koji isporučuje aktivnu supstancu kupcu dostavlja naziv i adresu originalnog proizvođača te aktivne supstance i broj isporučene serije. Kupcu se obezbjeđuje kopija originalnog sertifikata analize proizvođača.

6.19. Distributer takođe dostavlja podatak o identitetu originalnog proizvođača aktivne supstance na zahtjev Instituta. Originalni proizvođač može Institutu da odgovori direktno ili preko svojih ovlašćenih zastupnika (u ovom kontekstu *ovlašćen* se odnosi na ovlašćenje od proizvođača).

6.20. Posebne smjernice koje se tiču sertifikata analize detaljno su utvrđene u Smjernicama dobre proizvođačke prakse - Dio 2, poglavlje 11.4 (*Section 11.4 of Part II of Eudralex Volume 4*).

## **POGLAVLJE 7 - POVRAĆAJI, REKLAMACIJE I POVLAČENJA IZ PROMETA**

### **Povraćaji**

7.1. Vraćene aktivne supstance identifikuju se kao takve i do završetka istrage se čuvaju u karantinu.

7.2. Aktivne supstance koje nisu pod nadzorom distributera vraćaju se u odobrene zalihe samo ako su ispunjeni sledeći uslovi:

(i) aktivna supstanca se nalazi u neotvorenom originalnom pakovanju ili kontejnerima sa svim sigurnosnim pečatima i u dobrom je stanju;

(ii) dokazano je da je aktivna supstanca skladištena i da je njome rukovano u odgovarajućim uslovima. U tu svrhu treba da je dostupna pisana informacija od kupca;

(iii) preostali rok upotrebe je prihvatljiv;

- (iv) aktivnu supstancu je pregledalo i procijenilo ovlašteno lice koje je za to obučeno;
- (v) nije došlo do gubitka informacija/sledljivosti.

Ova procjena uzima u obzir prirodu aktivne supstance, sve posebne uslove skladištenja koje zahtijeva i vrijeme proteklo od njene isporuke. Ako je potrebno i ako postoji bilo kakva sumnja u kvalitet vraćene aktivne supstance, traži se savjet proizvođača.

7.3. O vraćenim aktivnim supstancama se vode zapisi. Kod svakog povraćaja dokumentacija uključuje:

- (i) naziv i adresu primaoca koji vraća aktivnu supstancu;
- (ii) naziv ili oznaku aktivne supstance, broj serije i vraćenu količinu;
- (iii) razlog povraćaja;
- (iv) podatak da li je vraćena aktivna supstanca upotrijebljena ili određena za uništavanje i evidenciju o sprovedenoj procjeni.

7.4. Vraćanje aktivne supstance u zalihe odobrava samo ovlašteno lice, koje je za to odgovarajuće obučeno. Aktivne supstance vraćene u zalihe za prodaju smještaju se na način kojim se omogućava efektivno sprovođenje sistema rotacije zaliha.

### **Reklamacije i povlačenja**

7.5. Sve reklamacije, pisane ili usmene, evidentiraju se i istražuju u skladu sa pisanim procedurama. U slučaju reklamacije koja se odnosi na kvalitet aktivne supstance distributer reklamaciju preispituje zajedno sa originalnim proizvođačem te aktivne supstance kako bi odlučili da li se preduzimaju dalje radnje sa drugim kupcima koji su mogli tu aktivnu supstancu da prime i/ili sa Institutom. Istragu razloga za reklamaciju i zapise vodi odgovarajuća strana.

7.6. Zapisi o reklamaciji uključuju:

- 1) naziv i adresu podnosioca reklamacije;
- 2) ime i funkciju, ako je odgovarajuće, telefonski broj lica koje je podnijelo reklamaciju;
- 3) vrstu reklamacije, uključujući i naziv i broj serije te aktivne supstance;
- 4) datum prijema reklamacije;
- 5) inicijalno preduzetu radnju, uključujući datume i identitet lica koje je tu radnju preduzelo;
- 6) sve aktivnosti praćenja;
- 7) odgovor koji je dostavljen podnosiocu reklamacije, uključujući datum kada je odgovor poslat;
- 8) konačnu odluku o seriji aktivne supstance.

7.7. Zapisi o reklamacijama se čuvaju radi procjene njihovih trendova, učestalosti reklamacija za svaku aktivnu supstancu i njihove ozbiljnosti, radi preduzimanja dodatnih i ako je potrebno, hitnih korektivnih mjera. Zapisi su na raspolaganju tokom inspekcije Instituta.

7.8. Kada se reklamacija odnosi na originalnog proizvođača aktivne supstance, zapisi koje vodi distributer uključuju sve odgovore primljene od originalnog proizvođača aktivne supstance, uključujući i datum dostavljanja informacija.

7.9. U slučaju ozbiljne situacije ili situacije koja može biti opasna po život obavještavaju se lokalni, nacionalni i/ili međunarodni nadležni organi, sa kojima se treba i savjetovati.

7.10. Uspostavlja se pisana procedura koja definiše okolnosti pod kojima se uzima u obzir povlačenje aktivne supstance.

7.11. Procedura povlačenja iz prometa određuje ko se uključuje u procjenu te informacije, na koji način se povlačenje inicira, ko se o povlačenju obavještava i kako se povučeni materijal tretira. U povlačenje aktivne supstance iz prometa se uključuje lice odgovorno za sistem kvaliteta (vidjeti odjeljak 3.1.).

## **POGLAVLJE 8 – INTERNE PROVJERE**

8.1. Distributer sprovodi i vodi zapise o sprovedenim internim provjerama radi praćenja implementacija i usaglašenosti sa ovim smjernicama. Redovne interne provjere se sprovedu u skladu sa odobrenim planom.

## **ZAVRŠNE ODREDBE**

Danom objavljivanja ovih smjernica prestaju da važe Smjernice dobre prakse u distribuciji lijekova objavljene na internet stranici Ministarstva zdravlja 14. novembra 2012. godine.

Ove smjernice stupaju na snagu danom objavljivanja na internet stranici Instituta i Ministarstva zdravlja, osim odredbi tačke 3.2 stav 4 treća rečenica u Poglavlju 3; tačke 4.2 stav 9 i stav 10 riječi: „ili koja je bila predmet posredovanja” u Poglavlju 4; tačke 5.1 stav 3, tačke 5.2 stav 2 i stav 3 druga rečenica, tačke 5.9 stav 2 druga i treća rečenica u Poglavlju 5 i Poglavlja 10 Prvog dijela ove smjernice, koje se primjenjuju od dana ulaska Crne Gore u EU.

**DIREKTOR**

Dr Milorad Drljević