

UPUTSTVO ZA POSTUPANJE SA PRIJAVAMA KOJE SE ODOSE NA DEFEKT KVALITETA LIJEKA

1. Uvod

Uputstvo opisuje postupak prijavljivanja, izvještavanja i procjene dokumentacije o odstupanju od standarda kvaliteta lijeka (u daljem tekstu defekt kvaliteta lijeka), kao i mjere i aktivnosti koje se preduzimaju u odnosu na klasu defekta kvaliteta.

Uputstvo se odnosi na lijekove za humanu upotrebu i upotrebu u veterinarstvu (u daljem tekstu lijek) koji se nalaze u prometu u Crnoj Gori, uključujući i one koji se klinički ispituju, supstance koje se koriste u proizvodnji i pakovanju, a koji odstupaju ili mogu odstupati od standarda kvaliteta, kao i na falsifikovane lijekove.

Uputstvo se ne odnosi na incidente/greške pri upotrebi ili korišćenju lijeka, neželjeno dejstvo lijeka, defekte kvaliteta ili incidente vezane za medicinska sredstva.

Ovo uputstvo je namijenjeno pacijentima, zdravstvenim radnicima, nosiocima dozvole za lijek, proizvođačima, uvoznicima neregistrovanog lijeka i sponzorima kliničkih ispitivanja za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima.

Najčešći uzroci prijave defekta kvaliteta lijeka su:

- hemijska kontaminacija;
- mikrobiološka kontaminacija;
- mehanička onečišćenja (prisustvo čestica);
- neusaglašenost sa dozvolom za lijek;
- OOT rezultati ili OOS rezultati u toku studije stabilnosti lijeka dobijeni od strane proizvođača;
- OOS rezultati dobijeni u postupku laboratorijske kontrole kvaliteta OMCL ili drugog nadležnog regulatornog tijela zemalja članica EU;
- neusaglašenost proizvodnje lijeka sa važećim Smernicama Dobre proizvođačke i/ili distributivne prakse utvrđena od strane nadležne inspekcije, odnosno nadležnih regulatornih tijela zemalja EU ili od međunarodnih tijela (kao npr. "Warning Letters" od FDA, "Notices of concerns" od WHO, EDQM);
- suspenzija ili povlačenje CEP-a;
- neželjeno dejstvo na lijek (farmakovigilanca) koje se dovode u vezu sa defektom kvaliteta lijeka;
- sumnja na falsifikovani lijek.

1.1. Klase defekata kvaliteta lijeka

U zavisnosti od stepena rizika po pacijenta-korisnika, defekt kvaliteta može biti:

- 1) Klase I, neispravnosti potencijalno opasne po život ili sa ozbiljnim posledicama po zdravlje, kao na primjer:
 - Pogrešan lijek (označavanje i sastav/sastojci se ne odnose se na isti lijek);
 - Odgovarajući lijek, ali pogrešna jačina, što može dovesti do ozbiljnih medicinskih posledica;
 - Mikrobiološka kontaminacija u sterilnim injekcionim ili oftalmološkim lijekovima;
 - Hemijska onečišćenja, koja mogu dovesti do ozbiljnih medicinskih posledica;
 - Pomešani proizvodi u više pakovanja (*Mix-up of some products (rogues) with more than one container involved*)

- Pogrešna aktivna supstanca u leku sa više aktivnih supstanci sa ozbiljnim medicinskim posledicama.
- 2) Klase II, neispravnosti koje mogu uzrokovati oboljenja ili pogrešno lečenje, ali ne ugrožavaju život, tj. ne pripadaju klasi I, kao na primjer:
- Pogrešno obilježavanje, npr. pogrešan ili izostavljen tekst/slika na pakovanju leka;
 - Nedostaje Uputstvo za lijek ili pogrešni podaci u Uputstvu za lek;
 - Mikrobiološka kontaminacija sterilnih proizvoda koji ne pripadaju grupi injekcionih ili oftalmoloških sterilnih proizvoda, sa mogućim medicinskim posledicama;
 - Hemijska ili fizička onečišćenja (veća količina onečišćenja, onečišćenja drugim lekovima – kros-kontaminacija, čestice);
 - Pomešani proizvodi u pakovanju (*Mix up of products in containers (rogues)*);
 - neusaglašenost sa specifikacijom (sadržaj/stabilnost ili punjenje /masa kod kontejnera za jednokratno doziranje, srodne supstance)
 - nebezbedno zatvaranje sa ozbiljnim medicinskim posledicama (citotoksični lekovi, lekovi jakog delovanja, kontejneri sa zaštitom za decu).
- 3) Klase III, neispravnosti koje ne mogu izazvati ozbiljne posledice po zdravlje, ali se može obustaviti stavljanje lijeka u promet ili povući lijek iz prometa, iz drugih razloga, kao na primjer:
- Greške u obeležavanju pakovanja npr. pogrešan ili izostavljen broj serije ili datum isticanja roka upotrebe;
 - Neispravno zatvaranje (nesterilni lekovi);
 - Mikrobiološka ili fizička ili hemijska onečišćenja za koja nije verovatno da će imati medicinske posledice.

1.2. Aktivnosti (mjere), nivoi povlačenja i rokovi u odnosu na klasu defekta kvaliteta

Odluka koju CInMED donosi na osnovu procjene Prijave defekta kvaliteta i dokumentacije podnosioca prijave, može biti preduzimanje jedne ili više sljedećih aktivnosti:

- privremena obustava stavljanja lijeka/serije lijeka u promet
- povlačenje lijeka/serije lijeka
- ograničenje primjene
- slanje obavještenja zdravstvenim radnicima (engl. Caution in use notification)
- istraga nosioca dozvole odnosno proizvođača i implementacija korektivnih i preventivnih mjera
- vanredna kontrola kvaliteta serije lijeka
- arhiviranje bez preduzimanja aktivnosti
- ostale radnje za koje se procjeni da su potrebne (na primjer inspekcija, varijacija dozvole za lijek i druge regulatorne mjere).

Navedene mjere su detaljnije opisane u tački 4. Aktivnosti (mjere) koje se preduzimaju u odnosu na defekt kvaliteta.

Postoje tri nivoa do kojih se lijek može povlačiti:

- nivo pacijenta/korisnika lijeka
- nivo ustanova koje izdaju lijek korisniku/primjenjuju lijek (javne i bolničke apoteke)
- nivo veleprodaje.

Rokovi za povlačenje lijeka iz prometa, u odnosu na klasu defekta kvaliteta:

- 24h za klasu I;
- 48h za klasu II;
- 5 dana za klasu III.

2. Prijava odstupanja od standarda kvaliteta lijeka (defekt kvaliteta lijeka)

Prijavu defekta kvaliteta lijeka CInMED može primiti od sljedećih izvora:

- Nosioca dozvole za lijek
- Proizvođača lijekova
- Veledrogerija/uvoznika
- Zdravstvenih radnika
- Veterinarskih radnika
- Sponzora kliničkog ispitivanja
- Ministarstva zdravlja, Organa uprave nadležnog za inspekcijske poslove, Organa uprave nadležnog za poslove veterinarstva, Uprave Carina, Ministarstva unutrašnjih poslova ili drugih državnih institucija
- uzbunjivača (engl. "*whistleblowers*") - (obično zaposleni u proizvodnji lijekova ili u laboratorijskoj kontroli kvaliteta proizvođača lijeka).

Isto se odnosi i na prijavu sumnje u falsifikovani lijek.

2.1. Prijava defekta kvaliteta od strane pacijenta i/ili zdravstvenog radnika

Kada pacijent posumnja u efikasnost lijeka, uoči neočekivana neželjena dejstva koja nisu opisana u Uputstvu za lijek ili uoči nedostatke u kvalitetu ili pakovanju lijeka, potrebno je da se obrati farmaceutu ili ljekaru.

Pacijent može da prijavi defekt kvaliteta lijeka zdravstvenom radniku koji mu je lijek propisao, odnosno izdao u apoteci. Važno je da pacijent samovoljno ne prekine terapiju i da obavezno konsultuje svog ljekara ili farmaceuta.

Zdravstveni radnik koji je uočio defekt kvaliteta lijeka ili kome je pacijent prijavio sumnju u defekt kvaliteta lijeka, odmah obustavlja izdavanje lijeka iste serije pacijentima i bez odlaganja popunjava i dostavlja prijavu o defektu kvaliteta lijeka CInMED. Veterinarski radnik koji je uočio defekt kvaliteta lijeka odmah obustavlja primjenu/izdavanje lijeka iste serije i bez odlaganja popunjava i dostavlja prijavu o defektu kvaliteta leka CInMED. Serija lijeka za koji je uočena, odnosno prijavljena sumnja u defekt kvaliteta, odvaja se od drugih raspoloživih serija istog lijeka i stavlja u karantin.

Obrazac prijave je naveden u *Obrascu za prijavu defekta kvaliteta lijeka* koji se može naći na web portalu CInMED u dijelu *Defekti kvaliteta lijeka*. Serija lijeka za koji je uočena, odnosno prijavljena sumnja u defekt kvaliteta, odvaja se od drugih raspoloživih serija istog lijeka i stavlja u karantin.

2.1.1. Inicijalna procjena defekta kvaliteta od strane zdravstvenog radnika/veterinarskog radnika

Kada zdravstveni/veterinarski radnici uoče defekt kvaliteta lijeka ili prime prijavu od strane pacijenta vrše inicijalnu procjenu defekta kvaliteta. Zdravstveni/veterinarski radnici mogu kontaktirati i CInMED da bi u vezi navedenog defekta kvaliteta lijeka zatražili dodatne informacije.

Odgovornost zdravstvenog/veterinarskog radnika podrazumijeva:

- razlikovanje neželjenih događaja koji su prouzrokovani lijekom koji odstupa od standarda kvaliteta od neželjenih dejstava na lijek, odnosno koji su prouzrokovani incidentom ili greškom;

- razlikovanje neželjenih događaja koji su prouzrokovani lijekom koji odstupa od standarda kvaliteta, od onih koji su prouzrokovani medicinskim sredstvom koje se koristilo za primjenu lijeka;
- obezbjeđivanje svih potrebnih informacija prije prijave defekta kvaliteta lijeka (kada se prijavljuje ozbiljan rizik po zdravlje ljudi, bitno je da se što prije obavijesti CInMED, a u narednom koraku obezbjedi potpuna informacija);
- sprečavanje daljeg korišćenja lijeka za koji je prijavljen defekt kvaliteta;
- čuvanje uzoraka lijeka za koji je prijavljen defekt kvaliteta.
- ako se sumnja da se neželjeni događaj kod pacijenta može dovesti u vezu sa defektom kvaliteta lijeka, zdravstveni/veterinarski radnik treba da provjeri:
 - da li je proizvod čuvan ispravno (da bi se isključilo da je neispravno čuvanje uzrok defekta kvaliteta lijeka)?
 - ako je defekt kvaliteta vidljiv, da li je identifikovan u novom neotvorenom pakovanju ili je pakovanje već bilo korišćeno (da bi se isključile greške korisnika kao što su npr. zamjene proizvoda)?
 - da li su dostupna druga neotvorena pakovanja iste serije lijeka koja bi mogla biti provjerena?
 - ako lijek zahtjeva prethodnu pripremu, kao što je dodavanje rastvarača, da li je taj postupak ispravno izveden i/ili da li se koristio ispravan rastvarač?
 - da li je lijek korišćen prema uputstvu ljekara i farmaceuta i prema uputstvu za lijek?
 - ako se lijek koristio sa medicinskim sredstvom, da li je medicinsko sredstvo moglo da prouzrokuje neželjeni događaj?

Neophodno je pažljivo uraditi procjenu slučaja da bi se razjasnilo da li postoji sumnja na defekt kvaliteta. U slučaju da se utvrdi da sumnja na kvalitet lijeka postoji, ona mora biti prijavljena.

2.2. Prijava defekta kvaliteta od strane nosioca dozvole za lijek, proizvođača lijeka, veledrogerija/ uvoznika neregistrovanog lijeka i sponzora kliničkog ispitivanja

Nosioci dozvole za lijek, proizvođači lijeka, veledrogerije/uvoznici neregistrovanog lijeka i sponzori kliničkog ispitivanja prijavljuju defekt kvaliteta lijeka CInMED radnim danom od 7.00 do 15.00h, koristeći *Obrazac za prijavu defekta kvaliteta lijeka* oji se može naći na web portalu CInMED u dijelu *Defekti kvaliteta lijeka*. CInMED se dostavlja original popunjenog obrasca i prpratna dokumentacije, gdje je primjenljivo. U hitnim slučajevima se defekt kvaliteta može prijaviti i van radnog vremena, na e-mail koji je naveden u kontakt podacima za podnošenje prijave defekta kvaliteta ovog uputstva i uspostaviti kontakt sa CInMED zaposlenim da bi se dobio savjet u vezi prijave defekta kvaliteta.

Obaveza je nosioca dozvole za lijek, proizvođača lijeka, veledrogerija/uvoznika neregistrovanog lijeka, sponzora kliničkog ispitivanja lijeka da neposredno informišu CInMED uvijek kada postanu svjesni nekog defekta kvaliteta lijeka.

U slučaju postojanja sumnje ili utvrđenog defekta kvaliteta lijeka dužnost nosioca dozvole za lijek, proizvođača lijeka, veledrogerija/uvoznika neregistrovanog lijeka i sponzora kliničkog ispitivanja je da:

- obezbijedi efikasan sistem za evidentiranje i istraživanje uzroka nastanka defekta kvaliteta lijeka;
- omogućiti donošenje zaključaka i dostavljanje detaljnog izvještaja i pratećih podataka CInMED.

2.2.1. Podaci i dokumentacija koja se dostavlja CInMED

Nosioci dozvole za lijek, proizvođači lijeka, veledrogerije/uvoznici neregistrovanog lijeka i sponzori kliničkog ispitivanja, dužni su da CInMED dostave sledeće informacije o defektu kvaliteta lijeka (QD):

- naziv lijeka;

- farmaceutski oblik;
- jačina;
- vrsta i veličina pakovanja;
- broj serije/a lijeka;
- rok upotrebe;
- naziv nosioca dozvole za lijek;
- naziv proizvođača lijeka;
- naziv uvoznika za lijek koji nema dozvolu za promet lijeka;
- osnovne informacije o QD ili sumnji na QD;
- istoriju incidenta (kada se dogodio i/ili kada je primijećen incident);
- mogući glavni uzrok odstupanja od standarda kvaliteta;
- opis preventivnih i korektivnih mjera (CAPA);
- aktivnosti sprovedene od strane regulatornih organa drugih zemalja u kojima se lijek nalazi u prometu;
- podatke o distribuciji pogođenih serija lijeka;
- procjenu klasifikacije QD;
- predlog nivoa povlačenja serije/a lijeka ako je to potrebno;
- mišljenje da li se povlačenje odnosi na sva pakovanja ili na dio sporne/ih serije/a lijeka;
- zaključak.

U slučaju da svi navedeni podaci nisu trenutno dostupni, ti podaci se dostavljaju naknadno ne odlažući prijavu defekta kvaliteta, odnosno ne odstupajući od rokova za preduzimanje aktivnosti u odnosu na klasu defekta kvaliteta.

Od nosioca dozvole odnosno proizvođača CInMED može zatražiti sprovođenje istrage u vezi neispravnosti u kvalitetu lijeka. Istraga može uključivati:

- pregled proizvodne i analitičke dokumentacije i dnevnika opreme kako bi se utvrdio uzrok neispravnosti;
- pregled svih povezanih serija proizvodnje, pakovanja, testiranja, puštanja serija u promet i pregled nepravilnosti u toku distribucije, koji mogu objasniti odstupanje od standarda kvaliteta na koje se sumnja;
- analizu kontrolnih uzoraka;
- pregled sličnih odstupanja ili reklamacija zabilježenih za istu ili druge serije;
- procjenu uticaja neispravnosti na efikasnost i bezbjednost primjene lijeka;
- procjenu rizika nosioca dozvole, uključujući kliničku procjenu, ako je potrebno;
- opis CAPA koje će biti preduzete od nosioca dozvole da bi se korigovalo odstupanje od standarda kvaliteta u budućnosti;
- utvrđivanje količine lijeka neispravnog kvaliteta.

Prilikom zahtjeva za dostavu izvještaja istrage, CInMED definiše rok za dostavu izvještaja (minimum 30 dana, a kod opravdanih razloga i duže).

Vremenski rokovi za otklanjanje defekta se utvrđuju zavisno od prirode odstupanja od standarda kvaliteta, posljedičnog rizika na zdravlje ljudi/životinja, kao i kompleksnosti istrage.

Ako postoji poseban razlog, rok može biti nametnut od strane CInMED. Kada se nosioci dozvole suočavaju sa problemima koji se odnose na rokove, treba da ih razmotre sa CInMED u cilju iznalaženja prihvatljivog rješenja.

Nosioci dozvole treba da u pisanoj formi obavijeste CInMED o svim sprovedenim aktivnostima i implementaciji mjera za upravljanje rizicima koje su definisane tokom postupka u vezi defekta kvaliteta.

3. Uloga CInMED u postupcima u vezi defekata kvaliteta lijeka

Procjenom prijave defekta kvaliteta i dokumentacije koju dostavlja podnositelj prijave, odgovornost CInMED je da:

- predloži organu uprave nadležnom za inspekcijske poslove povlačenje serija lijeka iz prometa na malo, odnosno organu uprave nadležnom za poslove veterinarstva povlačenje serija lijeka iz prometa na malo i veliko, kada se procjenom utvrdi da je povlačenje neophodno, a pri tom nosilac dozvole/proizvođač nije predložio povlačenje
- predloži CInMED Inspektoratu povlačenje serija lijeka iz prometa na veliko, kada se procjenom utvrdi da je povlačenje neophodno, kao i kada nosilac dozvole/proizvođač dobrovoljno predloži povlačenje serije lijeka
- predloži CInMED Inspektoratu sprovođenje vanrednog inspekcijskog nadzora proizvođača onda kada utvrdi da je neophodan
- obavijesti organ uprave nadležan za inspekcijske poslove ili organ uprave nadležan za poslove veterinarstva o sumnji na postojanje falsifikovanog lijeka
- daje saglasnost na zaključke istrage proizvođača i smjernice o daljoj istrazi u postupku defekta kvaliteta, i predloži mjere za upravljanje rizicima, gdje je potrebno
- obavještava zdravstvene/veterinarske radnike i javnost o povlačenju ili drugim upozorenjima (Alert za lijek) preko CInMED web portala, kada se utvrdi da je to potrebno.

Ukoliko CInMED dobije informacije i prijavu sumnje na defekt kvaliteta lijeka preko mreže WHO (npr. "Notices of concerns"), EDQM (npr. suspenzija/povlačenje CEP-a), odnosno drugih nadležnih međunarodnih organizacija, kao i nadležnih nacionalnih regulatornih autoriteta drugih zemalja (npr. "Warning Letters" od FDA), o tome se obavještava nosilac dozvole za lijek i traži se dostavljanje izvještaja o razlozima uočenog defekta kvaliteta lijeka, podataka o svim serijama navedenog lijeka koje se nalaze u prometu u Crnoj Gori a koje su potencijalno ugrožene navedenim odstupanjem od standarda kvaliteta, kao i izvještaja o daljim aktivnostima i korektivnim mjerama radi otklanjanja uočenog problema.

3.1. Donošenje odluke o povlačenju serije lijeka iz prometa

Prilikom donošenja odluke o povlačenju i procjene odnosa rizika i koristi određenog lijeka, uz posljedicu primjene lijeka neodgovarajućeg kvaliteta, potrebno je uzeti u obzir i sljedeće:

- mogućnost nestašice lijeka ukoliko dođe do povlačenja
- kritičnost proizvoda (liječenje bolesti koje su životno-ugrožavajuće ili nepovratno progresivne, ili bi se pacijentu nanijela ozbiljna šteta ukoliko ne primi lijek)
- dostupnost alternativnih odobrenih lijekova/neregistrovanih lijekova koji se interventno uvoze (drugih jačina/formulacija/doza istog lijeka, drugih lijekova s istom aktivnom supstancom, drugih lijekova iz iste terapijske grupe ili drugih terapijskih grupa)
- grupe pacijenata na koje će povlačenje uticati
- mogućnost da je nedostupnost lijeka gora opcija nego primjena lijeka neispravnog kvaliteta.

Odluka da je lijek kritičan i da se neće pristupiti povlačenju mora se temeljno razmotriti iz perspektive odnosa rizika i koristi. Nosilac dozvole za lijek dostavlja CInMED izvještaj o riziku koji je u vezi sa sumnjom na defekt kvaliteta, a koji može da objasni uticaj na bezbjednost i/ili efikasnost lijeka koji se razmatra.

CInMED u saradnji sa nosiocem dozvole za lijek, proizvođačem lijeka, veletrgovinom / uvoznikom neregistrovanog lijeka, sponzorom kliničkog ispitivanja donosi odluku o mogućem prometu serije lijeka koja je zahvaćena defektom kvaliteta, odnosno mjerama koje umanjuju rizik (npr. dalje praćenje, alert za lijek - upozorenje za upotrebu, pismo zdravstvenim radnicima).

Povlačenje lijeka može se ograničiti na određenu seriju lijeka te dozvoliti isporuku i primjenu ostalih serija lijeka. U izuzetnim slučajevima može se dozvoliti dostupnost lijeka koji je povučen iz prometa

samo pacijentima čije je liječenje u toku, što podnositelj prijave mora detaljno obrazložiti i opravdati prilaganjem odgovarajuće dokumentacije (mišljenje ljekara odgovarajuće specijalnosti o neophodnosti primjene predmetnog lijeka uz navođenje podataka o broju pacijenata).

Nosilac dozvole za lijek, proizvođač lijeka, veledrogerije/uvoznici neregistrovanog lijeka i sponzor kliničkog ispitivanja je dužan da redovno informiše CInMED o toku povlačenja lijeka iz prometa, a nakon završenog povlačenja dužan je da dostavi sumarni izvještaj o povlačenju lijeka iz prometa, koji treba da sadrži sumarno usklađene podatke između količine lijeka koja je bila u prometu i količine lijeka koja je povučena do datuma izvještavanja, kao i navedenim lokacijama sa kojih je lijek povučen.

4. Aktivnosti (mjere) koje se preduzimaju u odnosu na defekt kvaliteta

4.1. Povlačenje lijeka/serije lijeka

Obavještenje o povlačenju lijeka može biti sveobuhvatno (eng. *blanket recall*) odnosno uključivati sve učesnike svih nivoa na kojima se sprovodi povlačenje (na primjer sve veledrogerije, javne i bolničke apoteke) ili može biti ciljano (eng. *targeted recall*) kada uključuje samo ciljane grupe (na primjer samo bolničke apoteke).

Nosilac dozvole/veledrogerija koja sprovodi povlačenje prijedlog obavještenja o povlačenju dostavlja CInMED na uvid i odobravanje.

Ukoliko je potrebno hitno kontaktirati ustanove, nosilac dozvole/veledrogerija može to učiniti telefonskim putem, s tim da je u obavezi da te informacije kasnije potvrdi i u pisanom obliku. Nosilac dozvole/veledrogerija u roku od 24 sata dostavlja potvrdu CInMED da su obavještenja distribuirana i da je povlačenje pokrenuto.

Izvještaj o sprovedenim mjerama nosilac dozvole/veledrogerija su dužni CInMED dostaviti u roku od 14 dana.

4.2. Privremena obustava stavljanja lijeka u promet

Obavještenje o obustavi lijeka može biti sveobuhvatno ili može biti ciljano kada uključuje samo ciljane grupe, na primjer samo određene veledrogerije, samo bolničke apoteke.

Nosilac dozvole/veledrogerija dostavlja CInMED prijedlog obavještenja o obustavi na uvid i odobravanje.

Ukoliko je potrebno hitno kontaktirati ustanove, nosilac dozvole/veledrogerija može to učiniti telefonskim putem, s tim da je u obavezi da te informacije kasnije potvrdi i u pisanom obliku. Nosilac dozvole/veledrogerija u roku od 24 sata dostavlja potvrdu CInMED da su obavještenja distribuirana i da je obustava pokrenuta.

Obustava traje do završetka kontrole kvaliteta lijeka odnosno procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka, a može rezultirati vraćanjem lijeka u promet ili njegovim povlačenjem iz prometa. Odluku o vraćanju lijeka/serije lijeka u promet ili povlačenju odobrava CInMED. Ukoliko obustava rezultira vraćanjem lijeka u promet, nosilac dozvole/veledrogerija šalju obavještenje o prestanku obustave. Postupak pregleda i odobravanja od strane CInMED identičan je kao i kod slanja obavještenja o početku obustave.

4.3. Ograničenje primjene lijeka/serije lijeka

Obavještenje o ograničenju u primjeni može biti sveobuhvatno odnosno uključivati sve zdravstvene radnike, sve apoteke ili može uključivati samo ciljane grupe, na primjer samo bolničke apoteke.

Nosilac dozvole/veledrogerija dostavlja CInMED prijedlog obavještenja na uvid i odobravanje, kao i potvrdu da su obavještenja distribuirana.

4.4. Slanje obavještenja zdravstvenim/veterinarskim radnicima

U slučajevima kada povlačenje lijeka nije prikladno, a potrebno je preduzimanje mjera kako bi se umanjio rizik, koriste se obavještenja zdravstvenim/veterinarskim radnicima. Putem obavještenja zdravstvenim/veterinarskim radnicima koji propisuju, izdaju i primjenjuju lijek skreće se pažnja na neispravnost u kvalitetu lijeka te se savjetuju o potrebnim mjerama opreza i aktivnostima.

Obavještenje može biti sveobuhvatno odnosno uključivati sve zdravstvene radnike ili može biti ciljano kada uključuje samo specifične grupe zdravstvenih radnika.

Nosilac dozvole/veledrogerija dostavlja CInMED prijedlog obavještenja na uvid i odobravanje, kao i potvrdu da su obavještenja distribuirana.

5. Falsifikovani lijekovi

Ukoliko postoji sumnja da je proizvod falsifikovan, CInMED sprovodi istragu i preduzima preliminarne akcije tako što će obavijestiti nadležne inspekcije o tome, kako bi se obustavio promet sve do zvaničnog ishoda istrage.

CInMED može da sprovede dodatna ispitivanja za prijavljeni lijek za koji se sumnja da je falsifikovan.

Od proizvođača se može zahtijevati da njegovi analitički rezultati budu dostavljeni CInMED na razmatranje u najkraćem mogućem vremenskom roku.

U slučaju da postoji serija lijeka koja je u prometu u Crnoj Gori za koju je potvrđeno da je falsifikovana, pokreće se postupak povlačenja.

Kontakt podaci za podnošenje prijave defekta kvaliteta

- Adresa:
Institut za lijekove i medicinska sredstva
Bulevar Ivana Crnojevića 64a
81000 Podgorica
Crna Gora
- Elektronska pošta: defekti.kvaliteta@cinmed.me
- Telefon: +382 (20) 310 280 lokal 41 (u toku radnog vremena)

Pojmovi i definicije

- **Alert za lijek** - obavještenje zdravstvenim radnicima, odnosno stručnoj javnosti, o povlačenju lijeka, odnosno serije lijeka iz prometa, odnosno opštoj javnosti, u zavisnosti od nivoa povlačenja
- **Alert za lijek – upozorenje za upotrebu (*Caution in use notification*)** - obavještenje zdravstvenim radnicima, odnosno stručnoj javnosti, o manjem odstupanju (npr. manje odstupanje u obilježavanju lijeka) koje **nema** uticaj na kvalitet, bezbjednost i/ili efikasnost lijeka
- **CEP (*Certificate of suitability*)** - Sertifikat o usaglašenosti sa monografijom Ph.Eur.
- **CAPA** - korektivne i preventivne mjere
- **Defekt kvaliteta (*Quality defect; QD*)** - odstupanje od standarda kvaliteta (defekt kvaliteta)

Definicija se ne odnosi na lijek sa nenamjernim nedostacima u kvalitetu i ne odnosi se na pitanja kršenja prava intelektualne svojine

- **EDQM&HealthCare (*European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care*)**
- Evropski direktorat za kvalitet lijekova i zdravstvenu zaštitu
- **EMA (*European Medicines Agency*)** - Evropska agencija za lijekove

- **Falsifikovani lijek** - lijek koji je u cilju prevare lažno prikazan s obzirom na:
 - identitet, uključujući pakovanje i obilježavanje lijeka, naziv ili sastav lijeka u pogledu bilo kojeg sastojka lijeka uključujući pomoćne supstance i jačinu,
 - porijeklo, uključujući proizvođača, državu proizvodnje i državu porijekla lijeka ili nosioca dozvole za lijek,
 - sljedljivost, uključujući zapise i dokumente koji se odnose na promet lijeka.
- **Incident** - nepredviđeni događaj, nezgoda ili greška u proizvodnji ili prometu lijeka, odnosno druge situacije zbog kojih se sumnja u kvalitet, efikasnost i bezbjednost lijeka
- **Kvalitet lijeka** - osobina lijeka koja se može utvrditi ispitivanjem kvaliteta svih sastojaka lijeka i predstavlja prihvatljivo fizičko, hemijsko, biološko, farmaceutsko-tehnološko i drugo svojstvo lijeka, u skladu sa zahtjevima iz dozvole za lijek
- **Lijek za koji postoji sumnja u defekt kvaliteta (*Suspected defective medicine*)** - lijek za koji je podneta prijava sumnje u kvalitet, odnosno defekt kvaliteta, u kojoj se navodi da kvalitet lijeka nije odgovarajući, odnosno lijek koji nije onog kvaliteta koji je definisan dozvolom za lijek
- **Nosilac dozvole za lijek (*Marketing authorisation holder; MAH*)** - fizičko ili pravno lice sa sjedištem u Crnoj Gori ili Evropskoj uniji koje ima dozvolu za lijek izdatu od CInMED ili Evropske komisije i odgovorno je za stavljanje lijeka u promet
- **NRA (*National Regulatory Authority*)** - nacionalno regulatorno tijelo
- **Neželjeno dejstvo lijeka** - podrazumijeva štetni i nenamjerno izazvani efekat lijeka
- **Neželjeni događaj** - neželjeno iskustvo nastalo u periodu primjene lijeka za koje uzročno-posljedična veza sa primjenom **lijeka** ne mora da bude dokazana i predstavlja bilo koji nenamjeravani i neželjeni znak (npr. abnormalni laboratorijski nalaz), simptom ili bolest, vremenski povezan sa primjenom lijeka
- **Obustava prometa / puštanja serije lijeka u promet** - predstavlja administrativnu zabranu koju donosi CInMED i traje do završetka provjere kvaliteta lijeka, odnosno procjene odnosa rizika i koristi primjene lijeka, a može završiti vraćanjem lijeka u promet ili **njegovim** povlačenjem iz prometa
- **Odgovorno lice nosioca dozvole za lijek (*Marketing authorisation holder's responsible person; MAH RP*)** – osoba zadužena za komunikaciju sa CInMED u vezi defekata kvaliteta lijeka
- **OMCL (*Official Medicines Control Laboratory*)** - laboratorija koja sprovodi laboratorijsko ispitivanje lijekova u ime regulatornog autoriteta nezavisno od proizvođača i nosioca dozvole za lijek
- **OOS (*Out of Specification*)** - rezultati izvan specifikacijskih granica
- **OOT (*Out of Trend*)** - rezultat koji ne prati očekivani trend, u poređenju sa ostalim rezultatima iz prethodnih laboratorijskih ispitivanja dobijenih istom metodom. Rezultat koji je OOT nije nužno i OOS
- **OCABR (*Official Control Authority Batch Release*)** - regulatorno tijelo koje pušta serije lijeka u promet (odnosi se na vakcine, derivate krvi i plazme)
- **Povlačenje serije (*Batch recall*)** - akcija povlačenja serije iz distributivnog lanca i od korisnika; može biti izvedena parcijalno, ukoliko se serija povlači samo od određenih veletrgovin ili korisnika
- **Substandardni lijekovi** - lijekovi koji su proizvedeni tako da ne ispunjavaju utvrđene standarde kvaliteta ili zahtjeve specifikacije ili oboje
- **Sistematska kontrola** - provjera kvaliteta lijeka na slučajnim uzorcima lijeka, uzetim iz prometa na veliko i prometa na malo

- **Sponzor kliničkog ispitivanja (naručilac)** - fizičko ili pravno lice koje je odgovorno za započinjanje, sprovođenje i/ili finansiranje kliničkog ispitivanja
- **Vanredna kontrola** - kontrola kvaliteta koja se vrši u cilju rješavanja identifikovanih problema u kvalitetu lijeka
- **WHO (World Health Organization)** - Svjetska zdravstvena organizacija

Napomene važne za pripremu i predaju zahtjeva:

Dokumentacija koja se predaje u papirnoj formi, mora biti pripremljena u registratorima formata A4 sa tvrdim koricama, koji na bočnoj strani sadrže sljedeće podatke (štampanim slovima – ne prihvataju se zahtjevi ispisani rukom):

- nazivu lijeka, jačini, farmaceutskom obliku, vrsti i veličini pakovanja;
- podnosiocu zahtjeva;
- proizvođaču.

Dokumentaciju treba strukturirati po šemi i redosledu iz Priloga 3 *Pravilnika o bližim uslovima za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet*.

Ukoliko u postupku procjene dokumentacije, budu zahtijevane korekcije SPC, PL, unutrašnjeg ili spoljašnjeg pakovanja za Crnu Goru, svaku novu korigovanu verziju ovih dokumenata treba dostaviti u elektronskom obliku. Korekcije na prethodnoj verziji SPC i PL treba raditi sa uključenom opcijom „Track changes“ (dostaviti i „Track Changes“ i „Clear“ verzije korigovanih dokumenata).

Svu dokumentaciju, osim prpratnog pisma (koje se dostavlja u papirnoj formi), i obrasca zahtjeva (koji se dostavlja u papirnoj i elektronskoj formi), poželjno je dostaviti u elektronskoj formi, u sljedećim formatima: Word dokumenta (docx), Excel Worksheets (xlsx) i PDF.

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek po ubrzanom postupku u skladu sa članom 62 Zakona o lijekovima (koji je već dobio dozvolu za lijek u zemljama Evropske Unije, centralizovanim postupkom (CP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP) ili decentralizovanim postupkom (DC)), potrebno je priložiti:

- izvještaj o ocjeni (Assessment report) o lijeku izdat od EMA ili referentne države članice, za lijekove odobrene po centralizovanom postupku (CP), decentralizovanom postupku (DC) ili postupku međusobnog priznavanja (MRP);
- podatak o ostalim državama članicama koje su učestvovala u DC ili MRP postupku;
- izjavu podnosioca zahtjeva da je dokumentacija na osnovu koje se zahtijeva izdavanje dozvole za lijek u Crnoj Gori identična dokumentacija na osnovu koje je izrađen i izdat Izvještaj o ocjeni o lijeku (*Assessment report*), uključujući i sve izmjene koje su odobrene do dana podnošenja zahtjeva, odnosno da je dostavljena dokumentacija važeća u državama članicama Evropske unije;
- izjava podnosioca zahtjeva da će u slučaju trajnog ili privremenog oduzimanja dozvole za stavljanje lijeka u promet u Evropskoj uniji, kao i o svim hitnim bezbjednosnim mjerama, bez odlaganja obavijestiti Institut.

Ukoliko podnosilac zahtjeva posjeduje izvještaje o ocjeni dokumentacije o lijeku za pojedine djelove dokumentacije (kvalitet, bezbjednost i efikasnost, odnosno studija BE i PSUR) izdate od strane nadležnih regulatornih tijela u zemlji porijekla (regulatorna tijela u zemljama okruženja sa kojima CInMED ima Ugovore o saradnji ili iz postupaka registracije u EU), može ih dostaviti u okviru Parta 1. U ovom slučaju potrebno je dostaviti i izjavu podnosioca zahtjeva/proizvođača o identičnosti dokumentacije podnijete u CInMED sa dokumentacijom koja je odobrena od strane regulatornog tijela države iz koje je dostavljen izvještaj o ocjeni dokumentacije o lijeku. Ukoliko postoje razlike u dokumentaciji potrebno ih je navesti i obrazložiti.