

Procedura za postupanje u slučaju ozbiljne neusaglašenosti sa GMP-om koja zahtijeva koordinirane mjere za zaštitu javnog zdravlja ili zdravlja životinja

1. Principi

Sve GMP inspekcije koje sprovode inspekcijske službe bilo koje države članice obavljaju se u ime cijele Evropske unije. Izvještaj o GMP inspekciji treba da da jasan zaključak o tome da li proizvođač ili uvoznik poštuje GMP principe i smjernice ili ne, kako je definisano u Direktivi 93/2004/EC i/ili 91/412/EEC i GMP smjernicama koje je objavila Evropska komisija u Eudralex tomu 4.

Identifikovanje ozbiljne neusaglašenosti GMP može imati posljedice ne samo na državu članicu koja sprovodi inspekciju, već i na druge, možda čak i sve, države članice. Vlasti bi trebalo da nastoje da procijene posljedice po javno zdravlje ili zdravlje životinja i dogovore se, ukoliko je moguće, o zajedničkom djelovanju prije izdavanja izjave o neusaglašenosti. Stoga je potreban mehanizam koji obezbjeđuje dosljedne, koordinirane mjere za zaštitu javnog i/ili zdravlja životinja u cijeloj EU. Radnja nakon identifikovanja bilo kakve neusaglašenosti treba da bude proporcionalna nivou rizika koji ta neusaglašenost predstavlja. Ozbiljna neusaglašenost po definiciji bez odlaganja zahtijeva preduzimanje mjera za zaštitu javnog zdravlja ili zdravlja životinja.

Ako je izvršena inspekcija proizvođača aktivne supstance na zahtjev Evropskog direktorata za kvalitet lijekova (EDQM) u vezi sa „Sertifikacijom usaglašenosti sa monografijom Evropske farmakopeje“, inspektorati imaju dvostruku odgovornost da poštuju ovu proceduru za obavještanje nacionalnih nadležnih tijela o ozbiljnoj GMP neusaglašenosti i procedure koje je uspostavio EDQM kako bi se utvrdile posljedice za datu sertifikaciju. Inspektori treba da obezbijede koordinisani pristup.

Privremeno ukidanje ili povlačenje Sertifikata o usaglašenosti sa monografijom Evropske farmakopeje (CEP) može biti preporučena radnja nakon inspekcije proizvođača aktivne supstance, pa se ovaj postupak dodatno bavi radnjama koje treba preduzeti u slučaju da EDQM obavijesti da je CEP poništen ili privremeno ukinut iz razloga prirode drugačije od ozbiljne GMP neusaglašenosti, jer su radnje i posljedice slične.

Iako države članice mogu podnijeti obrazloženi zahtjev drugoj državi članici za dostavljanje izvještaja o inspekciji, tijelo koje sprovodi inspekciju, budući da ima informacije iz prve ruke, može najbolje da procijeni potencijalni uticaj i da upravlja rizikom koji otkriveni nivo GMP neusaglašenosti predstavlja. Ovaj postupak zahtijeva od inspektorata koji otkrije ozbiljne GMP neusaglašenosti da preporuči odgovarajuću radnju nakon nadzorne procjene rizika, uključujući druge organe koji dijele nadzornu odgovornost u izradi tih preporuka, te da preporuke saopšti svim drugim tijelima u EU. Komunikacija sa tijelima onih zemalja sa kojima je EU sklopila odgovarajuće aranžmane o GMP (npr. sporazum o međusobnom priznavanju (MRA)) takođe može biti neophodna.

Procedura predviđa održavanje telekonferencije kako bi se nadležnim tijelima koja primaju obavještenje o ozbiljnoj GMP neusaglašenosti dala prilika da traže pojašnjenja i da potvrde prikladnost preporučenih radnji prije nego što se one sprovedu.

Nacionalna nadležna tijela (NCA) moraju uzeti u obzir primljene informacije o ozbiljnoj GMP neusaglašenosti i treba da pruže tražene informacije i slijede preporučene radnje, ako to zahtijeva procedura, osim ako se može opravdati alternativna radnja zasnovana na specifičnim nacionalnim razmatranjima i kada te alternativne radnje nemaju uticaja na druge države članice.

Inspektorat koji prijavljuje treba da unese informacije o ozbiljnoj GMP neusaglašenosti u EudraGMDP, kako je navedeno u članu 111(6) Direktive 2001/83/EC (sa izmjenama) i članu 94(2) Regulative 2019/6 (sa izmjenama). U slučaju ozbiljne GMP neusaglašenosti proizvođača aktivne supstance i kada je

inspekcija u kontekstu CEP-a u pitanju, potrebno je uložiti sve napore da se uskladi izjava o neusaglašenosti iz EudraGMDP sa konačnom objavom od strane EDQM bilo koje nadzorne radnje u vezi sa datim CEP-ovima.

Nepotrebna komunikacija o neusaglašenosti se treba izbjegavati, kako bi se EU mehanizmi obavješćavanja efikasno koristili.

Što se tiče nadzornih radnji, direktnih ili posljedičnih, po pitanju dozvole za stavljanje u promet, referentna država članica (RMS) preuzima inicijativu za lijekove odobrene u postupku međusobnog priznavanja/decentralizovanom postupku. Kada je uključeno više od jedne RMS, treba koristiti koordinirani pristup u skladu sa „Smjernicama za najbolju praksu o saradnji država članica u vezi sa pitanjima GMP neusaglašenosti” Koordinacione grupe za međusobno priznavanje i decentralizovane procedure – za humane lijekove (CMDh). Koordinaciona grupa za međusobno priznavanje i decentralizovane procedure – veterinarski lijekovi (CMDv) uključena je u slučaju veterinarskih lijekova iako ne postoje smjernice za najbolju praksu.

Evropska agencija za lijekove preuzima inicijativu i koordinira djelovanje za proizvode odobrene u centralizovanom postupku (CAP). Države članice bi trebalo da obezbijede da njihov predstavnik CMDh/CMDv ili Komiteta za lijekove za ljudsku upotrebu (CHMP)/Komiteta za veterinarske lijekove (CVMP) bude uključen u relevantnu diskusiju na nacionalnom nivou tokom faze evaluacije i prilikom sprovođenja akcija. Svako nacionalno nadležno tijelo preuzima odgovornost za dozvole za stavljanje u promet koje postoje samo na nacionalnom nivou, ali bi možda željelo da pokrene diskusiju radi zajedničke evaluacije na nivou CMDh ili CMDv, u skladu sa gore spomenutom CMDh ili CMDv procedurom.

GMP neusaglašenost može dovesti do nestašice lijeka, ako se odluči da je potrebno zabraniti uvoz i/ili puštanje serije u promet ili povući serije s tržišta. Može biti potrebno da se procjena podigne na nivo EU kako bi se zaštitilo javno zdravlje ili zdravlje životinja.

Cilj procedure bi trebalo da bude postizanje koordinirane i usaglašene procjene (gdje je to moguće) i nadzornih radnji kako bi se obezbijedila maksimalna efikasnost i izbjegle pune paralelne revizije na nacionalnom nivou u cijelom EEA.

Smatra se da je proizvođač uopšteno usaglašen čak i ako postoji određen stepen neusaglašenosti, za koji je inspektor mišljenja da se može riješiti bez preduzimanja radnji za zaštitu zdravlja ljudi ili životinja.

2. Definicije

2.1 Za potrebe ovog postupka, ozbiljna GMP neusaglašenost je neusaglašenost koja je po mišljenju inspektorata koji je prijavljuje takve prirode da mogu biti potrebne hitne privremene nadzorne mjere kako bi se otklonio potencijalni rizik po javno zdravlje ili zdravlje životinja, ili gdje mogu biti potrebne konačne mjere kako bi se zabranilo dalje snabdijevanje lijekom. Ozbiljna GMP neusaglašenost može uključivati nedostatke koji su rezultat dokaza o falsifikovanju koje su prikupili inspektori tokom GMP inspekcije.

2.2 Za potrebe ovog postupka, hitne mjere mogu uključivati, ali nijesu ograničene na zabranu proizvodnje ili uvoza, snabdijevanje ili povlačenje lijekova, pri čemu data radnja može biti ograničena na određene serije ili ukidanje postojeće dozvole za proizvodnju ili uvoz.

2.3 Za potrebe ovog postupka konačne mjere mogu uključivati, ali se ne ograničavaju na radnje koje preduzima nadležno tijelo za privremeno oduzimanje ili izmjenu postojeće dozvole za stavljanje lijeka

u promet/dozvole za proizvodnju ili uvoz, ili odbijanje zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet/dozvole za proizvodnju ili uvoz.

3. Opseg

3.1 Većina GMP inspekcija identifikuje određeni stepen neusaglašenosti, pa čak i ako se neusaglašenost navodi kao „velika“, ili ponekad, „kritična“, obično se može doći do zadovoljavajućeg zaključka, ponekad uključujući naknadne inspekcije, bez sprovođenja akcija nadzora. Ova procedura se primjenjuje samo kada je nivo neusaglašenosti takav da inspektor preporučuje preduzimanje nadzorne radnje kako bi se otklonio potencijalni rizik po javno zdravlje/zdravlje životinja, a ta preporuka se potvrđuje u skladu sa internim nacionalnim procedurama. Procedurama se zahtijeva poštovanje vremenskih rokova koji obezbjeđuju rješavanje ozbiljne neusaglašenosti na vrijeme.

4. Procedura za izdavanje izjave o GMP neuklađenosti

Potrebno je primjenjivati ovu proceduru, a ako je indikovana radnja radi zaštite javnog zdravlja ili zdravlja životinja, o tome treba obavijestiti druga nadležna tijela u skladu s ovom procedurom, u vremenskom okviru primjerenom potencijalnoj prijetnji javnom zdravlju ili zdravlju životinja.

Možda će biti potrebno izdati izjavu o neusaglašenosti čak i bez potpunih informacija, ukoliko se rizik po zdravlje pacijenata smatra naročito ozbiljnim.

4.1 Finalizacija izvještaja o inspekciji i zaključak o usaglašenosti sa GMP

4.1.1 Finalizacija sažetka nalaza inspekcije: kritični i veliki GMP nedostaci

Odgovornost: Inspeksijski tim

Nakon GMP inspekcije nakon koje je donijet zaključak o GMP neusaglašenosti, inspeksijski tim treba to jasno da predoči na inspektovanom mjestu. Možda ne bude moguće završiti izvještaj o inspekciji na vrijeme kako bi se preduzele odgovarajuće mjere za zaštitu javnog zdravlja ili zdravlja životinja i stoga inspeksijski tim treba da sačini sažetak inspeksijskih nalaza koji opisuju kritične i velike GMP nedostatke.

Izvještaj o inspekciji može se pripremiti i finalizovati odvojeno i treba da bude dostupan nadležnim tijelima na zahtjev. U finalizovanom izvještaju mora biti naveden zaključak da li je inspektovana kompanija usaglašena sa GMP principima i smjernicama, ili ne.

4.1.2 Pregled sažetka nalaza o kritičnim i velikim nedostacima

Odgovornost: vodeći inspektorat

Svaki nacionalni nadležni organ treba da ima internu proceduru za pregled inspeksijskih izvještaja, izjave o neusaglašenosti (nacrt) i nadzorne procjena rizika (pogledati 4.2.3) koje pripremaju njegovi inspektori koji preporučuju administrativne mjere kako bi se odlučilo da li će podržati preporučenu radnju inspektora ili da li je alternativna akcija prikladnija.

Ova interna procedura treba da uzme u obzir potrebu za saradnjom sa drugim sektorima u okviru određenog organa (npr. nadzor nad tržištem ili farmaceutska ili klinička procjena) i sa međunarodnim partnerima, gdje je to prikladno i sa nacionalnim organom za sprovođenje zakona i njegovim službenicima u slučaju neusaglašenosti zbog falsifikovanja.

4.1.3 Finalizacija preporuka nakon procjene

Odgovornost: vodeći inspektorat

Sve preporuke date od strane tijela koje prijavljuje ozbiljnu GMP neusaglašenost moraju uzeti u obzir interese EU kao cjeline, bez obzira na posebna razmatranja na nacionalnom nivou.

4.2 Faza prije izdavanja izjave o neusaglašenosti i nadzorna procjena rizika

Odgovornost: vodeći inspektorat

Ako se u inspekcijskom izvještaju iznese zaključak da kompanija koja je inspektovana nije u skladu sa GMP, tada vodeći nadležni inspekcijski organ treba da pripremi nacrt izjave o neusaglašenosti i nadzornu procjenu rizika radi razmatranja uticaja nalaza inspekcije na lijekove koji su već na tržištu ili u upotrebi u kliničkim ispitivanjima ili su u postupku procjene u to vrijeme (te može doći do izmjena do kada budu primljene dodatne informacije).

4.2.1 Prikupljanje informacija o lijeku koji je proizveden na datom mjestu

Odgovornost: vodeće tijelo za inspekciju

U mjeri u kojoj je to moguće, vodeći inspektorat koji je sproveo inspekciju i identifikovao neusaglašenost treba da utvrdi sljedeće prema potrebi:

- (a) Zemlje članice u kojima se prometuju lijekovi na koje se nalazi inspekcije odnose.
- (b) dozvole za stavljanje u promet i gdje je potrebno, RMS i nadležne organe odgovorne za izdavanje dozvola za stavljanje lijeka u promet.
- (c) Druga nadzorna tijela u slučaju lijekova ili lijekova namijenjenih za klinička ispitivanja ili aktivnih supstanci uvezenih u Uniju.
- (d) Kada su u pitanju lijekovi za klinička ispitivanja potrebno je identifikovati EudraCT referentne brojeve.

Ako se ozbiljna GMP neusaglašenost otkrije kod proizvođača ili uvoznika lijekova namijenjenih za klinička ispitivanja, uticaj na bilo koje završeno ili tekuće kliničko ispitivanje će se morati uzeti u obzir u preporukama vodećeg inspektorata.

Vodeći inspektorat tijelo koji je sproveo inspekciju bi trebalo da uključi naručioca, kao i proizvođača ili uvoznika kako bi se identifikovala sva pogođena ispitivanja.

- (e) U slučaju inspekcije kod proizvođača aktivnih supstanci, sve aktivne supstance proizvedene na lokaciji i/ili bilo koji CEP koji bi mogli biti pogođeni.

4.2.2 Priprema nacrt izjave o neusaglašenosti

Odgovornost: vodeći inspektorat

Tijelo koje izdaje izjavu o neusaglašenosti treba da pripremi njen nacrt koristeći dogovoreni EU format.

Nacrt izjave o neusaglašenosti treba da objasni prirodu bilo koje predložene radnje, ili ako je opravdano, već preduzete radnje.

4.2.3 Priprema nadzorne procjene rizika

Odgovornost: vodeći inspektorat

Nadzornu procjenu rizika koje je sproveo tijelo za inspekciju je potrebno priložiti uz nacrt izjave o neusaglašenosti.

Nadzorna procjena rizika se odnosi na kritične i velike GMP nedostatke i ukupni rizik za kvalitet proizvoda i snabdijevanje proizvodom i preporučuje koje su mjere za smanjenje rizika prikladne. Ovo može uključivati i) povlačenje proizvoda/serija puštenih u promet, ii) zabranu uvoza i/ili snabdijevanja i/ili iii) administrativne mjere u vezi sa dozvolom za proizvodnju ili promet ili sa CEP-om, ukoliko je prikladno.

Nadzorna procjena rizika treba da ima sljedeću strukturu:

- (a) uvod/pozadina;
- (b) Zabilježeni glavni nalazi inspekcije koji mogu dovesti do izdavanja izjave o GMP neusaglašenosti;
- (c) Procjena glavnih inspekcijskih nalaza kod datih lijekova i informacija da li ove rizike treba primijeniti retrospektivno od datuma izjave o neusaglašenosti ili ranije;
- (d) Preporuke NCA za privremene hitne mjere i završne nadzorne radnje srazmjerne identifikovanim rizicima. Sve preporuke u vezi sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet treba da budu snažno motivisane i srazmjerne nivou rizika;
- (e) Ako je sprovedena inspekcija proizvođača aktivne aktivne supstance, uticaj na bilo koju drugu aktivnu supstancu proizvedenu na istoj lokaciji i bilo koji CEP treba razmotriti;
- (f) Uticaj na snabdijevanje proizvodom na osnovu informacija dostupnih inspekciji.

Obrazac za pripremu nadzorne procjene rizika dat je u Dodatku 6.

4.2.4 Upućivanje nacrt izjave o neusaglašenosti i nadzorne procjene rizika**Odgovornost: vodeći inspektorat**

U principu, jednostrano djelovanje jedne države članice treba izbjegavati, osim ako nije opravdano. Kako bi se olakšalo koordinirano djelovanje na nivou EU, nacrt izjave o neusaglašenosti treba dostaviti prije izvršenja bilo koje radnje.

Nacrt izjave o neusaglašenosti i nadzornu procjenu rizika treba distribuirati državama članicama EGP-a putem liste za brzo obavješćavanje. Ako je inspekcija proizvođača aktivne supstance obavljena drugačije nego na zahtjev EDQM-a i ako se utvrdi ozbiljna neusaglašenost, i EDQM takođe treba dostaviti nacrt izjave o neusaglašenosti.

Vodeći inspektorat može zatražiti dodatne informacije od nadležnih organa, a naznačeni vremenski okvir treba da uzme u obzir nivo rizika i količinu informacija koje treba prikupiti. Nacionalna nadležna tijela treba da odgovore vodećem inspektoratu u naznačenom vremenskom roku čak i onda kada se nikakav uticaj ne očekuje.

4.2.5 Prijem i evaluacija (nacrt) izjave o neusaglašenosti i procjene rizika nadzora**Odgovornost: nacionalni nadležni organi**

Po prijemu nacrt izjave o neusaglašenosti, nadležni organi treba da provjere da li su pogođeni nacionalno odobreni proizvodi na svojim teritorijama i jesu li one RMS za bilo koje pogođene proizvode, pri tome tražeći pomoć od inspektorata koji sprovodi inspekciju, ako se se on razlikuje, po potrebi.

Države članice i regulatorne partnerske agencije koje su primile nacrt izjave o neusaglašenosti i nadzornu procjenu rizika moraju dokumente i informacije sadržane u njima tretirati kao povjerljive. U ovoj fazi procesa malo je vjerovatno da će konačne regulatorne ili tržišne akcije biti dogovorene, a slanje informacija van regulatorne mreže rizikuje gubitak koordinisanog djelovanja, što, opet, nosi rizik po javno i/ili zdravlje životinja. Komunikacija sa proizvodnim mjestom treba da se odvija preko vodećeg inspektorata, a kad god je to moguće, komunikaciju sa nosiocima dozvola za stavljanje u promet ili uvoznicima u vezi sa pitanjima usaglašenosti treba odložiti dok se ne postigne konsenzus o koordiniranoj akciji u cijeloj EU.

Svaki nacionalni nadležni organ treba da ima proceduru za provjeru i procjenu (nacrt) izjave o neusaglašenosti i nadzorne procjene rizika koje se prenose putem sistema za brzo obavješćavanje. Ova procedura treba da uzme u obzir potrebu za saradnjom sa drugim sektorima u okviru odgovarajućeg organa (npr. izdavanje dozvola, nadzor tržišta ili klinička ili farmaceutska procjena), i sa nacionalnim organom za izdavanje dozvola (ukoliko je u pitanju različiti organ) i sa međunarodnim partnerima i sa organom za sprovođenje zakona i njegovim službenicima u slučaju neusaglašenosti zbog falsifikovanja.

Procedura bi trebalo da obezbijedi da se informacije koje zahtijeva inspektorat mogu dobiti i vratiti u naznačenom roku.

U slučajevima kada će izvještaj o neusaglašenosti uticati na CEP, EDQM će pregledati nadzornu procjenu rizika i odlučiti o radnji koju treba preduzeti nakon postupka donošenja odluke.

4.3 Telekonferencija

U obrascu obavješćenja treba navesti obrazloženje zašto nije predložena telekonferencija.

U Dodatku 2 se nalaze tačke za razmatranje od strane nadležnih organa u vezi sa telekonferencijom kao i praktična rješenja za njeno održavanje (Dodatak 2).

4.3.1 Organizovanje telekonferencije

Odgovornost: vodeći inspektorat

Gdje je relevantno, u nacrt obrasca obavješćenja o GMP neusaglašenosti treba navesti kontakt telefon zajedno s predloženim vremenom i datumom za telekonferenciju u koju se mogu uključiti sve pogođene države članice i tokom koje se koordinirana akcija može odobriti.

EDQM treba pozvati da se pridruži telekonferenciji ako se neusaglašenost odnosi na proizvođača aktivne supstance navedenog u CEP-u.

4.3.2 Uključivanje u telekonferenciju

Odgovornost: nacionalni nadležni organi

Ako je država članica pogođena, ili ako je država članica RMS za proizvod na koji se usaglašenost odnosi, treba da se pridruži telekonferenciji ukoliko se organizuje. Ako nije predložena telekonferencija, organi koji primaju informacije treba da, kada je to prikladno, preduzmu radnje na svojoj teritoriji koje odgovaraju radnjama koje je predložio ili već izvršio organ koji je prijavio neusaglašenost. Ako predložene radnje uključuju varijacije dozvola za stavljanje u promet, RMS bi trebalo da preuzme vodeću ulogu u realizaciji takvih radnji.

Cilj telekonferencije bi trebalo da bude koordinacija i usaglašavanje, gdje je to moguće, procjene i radnji kako bi se obezbijedila maksimalna efikasnost i izbjegle pune paralelne provjere na nacionalnom nivou širom EGP.

4.3.3 Obavještanje o ishodu telekonferencije

Odgovornost: vodeći inspektorat

Ukoliko bude održana, obavještenje o ishodu telekonferencije treba poslati u naknadnoj poruci mreži kontaktnih tačaka za brzo obavještanje kako bi se potvrdilo da je dogovorena preporučena radnja iz početnog obavještenja, ili kako bi se saopštila bilo koja druga dogovorena radnja na nivou EU.

4.4 Hitne mjere za zaštitu javnog zdravlja i zdravlja životinja

Po prijemu nacrtu izjave o neusaglašenosti, potrebno je da tijela koja je dobiju provjere posljedice za javno zdravlje i zdravlje životinja i u skladu sa tim prilagode radnje na nacionalnom nivou.

4.4.1 Procjena uticaja izjave o GMP neusaglašenosti na kvalitet i bezbjednost serija koje su već na tržištu ili se očekuje da budu puštene u promet

Odgovornost: vodeći inspektorat

Vodeći inspektorat koji prijavljuje ozbiljnu GMP neusaglašenost treba da preporuči hitne privremene mjere za zaštitu javnog i/ili zdravlja životinja u smislu uklanjanja serija iz prometa ili iz upotrebe u kliničkim ispitivanjima i/ili zabrane dalje distribucije i/ili uvoza date serije. Vodeći inspektorat treba da procijeni, gdje je to moguće, uticaj izjave o GMP neusaglašenosti na kvalitet i bezbjednost serija koje su već na tržištu ili se očekuje da budu puštene u promet. U slučajevima kada takva procjena nije moguća zbog nedostatka informacija, vodeći inspektorat treba da pruži podršku procesu evaluacije obezbjeđivanjem detalja u vezi sa identifikovanim nedostacima i potencijalnim globalnim uticajem proizvoda.

O preporuci o povlačenju ili zabrani snabdijevanja treba razgovarati sa nadležnim organima tokom telekonferencije. Koliko je to izvodljivo, potrebno je postići i dogovoriti usaglašeni akcioni plan na nivou EU i vremenski raspored. Prepoznato je da u nekim slučajevima mogu biti potrebne različite akcije u različitim državama članicama zbog kritičnosti određenih lijekova. Kritičnost lijekova treba procijeniti prema dogovorenim kriterijumima (Dodatak 3). Razlike u pristupu treba unijeti u zapisnik sa telekonferencije.

U slučaju da dođe do nestašice na nivou EU, kao rezultat predloženih mjera koje treba preduzeti zbog GMP neusaglašenosti, treba razmotriti pokretanje postupka opisanog u „Planu regulatorne mreže Evropske unije o upravljanju incidentima vezano za lijekove za humanu upotrebu” ili u odgovarajućoj proceduri za veterinarske lijekove. Kada su u pitanju lijekovi za humanu upotrebu, dostupne su dalje smjernice o tome kada je raspravu potrebno izdići na nivo EU kako bi se dogovorila usaglašena strategija upravljanja rizikom u cilju zaštite javnog zdravlja (Dodatak 4.).

4.4.2 Odlučivanje o izdavanju brzog obavještenja

Odgovornost: vodeći inspektorat

Ako se smatra da je potrebno da se uklone određeni proizvodi ili serije sa tržišta, za izdavanje brzog obavještenja odgovoran je vodeći inspektorat. Ako postoji drugačiji pristup po pitanju povlačenja proizvoda u državama članicama, trebalo bi postići dogovor o odgovornosti za prenošenje početnog brzog obavještenja.

Povlačenja i brza obavještenja bi trebalo da budu klasifikovani i proslijeđeni u skladu sa procedurama EU.

4.4.3 Odluka o zabrani snabdijevanja

Odgovornost: nadzorno tijelo/nadležno tijelo

Može se desiti da je neophodno odgovarajućim nadzornim mjerama hitno zabraniti uvoz i snabdijevanje.

4.5 Objava izjave o neusaglašenosti**4.5.1 Finalizacija i unošenje u EudraGMDP****Odgovornost: vodeći inspektorat**

Vodeći inspektorat bi trebalo da finalizuje izjavu o neusaglašenosti i/ili ograničeni GMP sertifikat (vidjeti 4.5.3) i isto unese u EudraGMDP.

4.5.2 Uticaj na ostale EudraGMDP unose za dato proizvodno mjesto**Odgovornost: vodeći inspektorat**

Postojeći važeći GMP sertifikati s protivjrečnim informacijama će biti zamijenjeni i stoga ih treba povući u skladu s procedurom EU za izdavanje i ažuriranje GMP sertifikata.

4.5.3 Unos ograničenog GMP sertifikata u EudraGMDP**Odgovornost: vodeći inspektorat**

Ako se, nakon telekonferencije, donese na riziku zasnovana odluka da se dozvoli dalje puštanje i distribucija serija kritičnih proizvoda sa dotične lokacije, može se izdati odgovarajući ograničeni GMP sertifikat kao i izjava o neusaglašenosti.

U drugim slučajevima, ako je neusaglašenost djelimična, npr. odnosi se na ograničenu kategoriju doznih oblika, može se izdati i novi GMP sertifikat, ali ograničen prema potrebi.

4.5.4 Obavješćavanje nadležnih tijela gdje se proizvođač nalazi**Odgovornost: vodeći inspektorat**

Kada se GMP neusaglašenost identifikuje na proizvodnom mjestu treće zemlje, dati inspektorat treba da obavijesti relevantne organe treće zemlje o izdavanju izjave o neusaglašenosti. Inspektorat bi trebalo da zatraži uključivanje nadležnih organa treće zemlje u nadzor ispravki u proizvodnom pogonu.

U slučaju proizvođača aktivnih supstanci iz trećih zemalja, nadležni organ treće zemlje treba da bude obaviješten o izdavanju izjave o neusaglašenosti koristeći obrazac dat u Dodatku 5. Od tijela treće zemlje treba tražiti da povuče sve prethodno izdate pisane potvrde usaglašenosti API, i da obavijesti nadzorno tijelo EU kada se smatra da je usaglašenost ekvivalentna EU GMP ponovo uspostavljena od strane proizvođača. Kako izjava o neusaglašenosti ima prednost nad pisanom potvrdom, može se nastaviti sa snabdijevanjem EU samo nakon zadovoljavajuće ponovne inspekcije od strane tijela EU ili MRA partnerske agencije (ako je priznavanje inspekcija u trećim zemljama obuhvaćeno MRA).

4.5.5 Obavješćavanje MRA partnera**Odgovornost: vodeći inspektorat**

U kontekstu MRA, partneri su u obavezi da obavijeste primaoce GMP sertifikata kada se ti sertifikati povuku zbog GMP neusaglašenosti. To EudraGMDP automatski odražuje.

4.5.6 Obavješćavanje trećih zemalja

Odgovornost: vodeći inspektorat

Treće zemlje sa kojima je EU sklopila sporazum i kojima je dat pristup EudraGMDP će automatski biti obaviještene o izjavama o neusaglašenosti koje su unijete u bazu podataka.

U slučaju da je izjava o neusaglašenosti izdata nakon inspekcije proizvođača aktivnih supstanci koji se nalazi u EU, vodeći inspektorat treba da obavijesti nadležni organ bilo koje treće zemlje koju dati proizvođač snabdijeva lijekom. Obaveštenje se može sastojati od izjave da je izjava o neusaglašenosti unesena u EudraGMDP.

4.5.7 Izmjene nakon objavljivanja

Odgovornost: vodeći inspektorat

Nakon objave, vodeći inspektorat će možda morati da izmijeni informacije o neusaglašenosti unesene u EudraGMDP, na primjer, nakon prijema novih informacija. Izmijenjenu izjavu o neusaglašenosti treba distribuirati kontaktima sa liste za brzo obavješćavanje, ukazujući na one djelove koji su izmijenjeni.

4.6 Mjere za zaštitu javnog zdravlja i zdravlja životinja koje nijesu hitne prirode

Po prijemu konačne izjave o neusaglašenosti, nadležni organi treba da provjere posljedice po javno zdravlje i zdravlje životinja i prema potrebi prilagode nacionalne radnje.

4.6.1 Procjena i odlučivanje o uticaju izjave o neusaglašenosti na dozvole za stavljanje u promet (zahtjeve)

Odgovornost: EMA or RMS (uključujući i konsultacije sa CMSs i razmatranje sa CMDh/CMDv, ukoliko je potrebno)

Prilikom procjene uticaja izjave o neusaglašenosti na dozvole (zahtjeve) za stavljanje u promet treba uzeti u obzir odgovarajući pravni okvir za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, kao i potencijalni uticaj nalaza na sve podatke dostavljene nadležnom tijelu. Svaka odluka o privremenom oduzimanju dozvole za stavljanje lijeka u promet mora biti snažno motivisana, uz uzimanje u obzir principa proporcionalnosti.

U slučaju procjene uticaja na dozvole (zahtjeve) za stavljanje u promet koje podliježu decentralizovanim, odnosno procedurama međusobnog priznavanja, RMS treba da preuzme inicijativu da se pridržava preporuka organa koji prijavljuje neusaglašenost.

U slučaju radnji koje su predložene za dozvole (zahtjeve) za stavljanje u promet koje podliježu decentralizovanim, odnosno procedurama međusobnog priznavanja, prije implementacije CMDh ili CMDv mogu da odluče da razgovaraju o koordinaciji aktivnosti na sastanku relevantne grupe.

U slučaju radnje protiv dozvola (zahtjeva) za stavljanje lijeka odobrenih centralizovanim postupkom, Evropska agencija za lijekove će koordinirati procjenu putem CHMP-a i/ili CVMP-a.

Svako nadležno nacionalno tijelo preuzima odgovornost za dozvole (zahtjeve) za stavljanje u promet koje postoje isključivo na nacionalnom nivou, ali se može zatražiti saradnja na nivou EU podnošenjem ovog pitanja za dalju raspravu na CMDh/CMDv.

Odgovarajuća nadležna tijela treba da odluče da li će dozvola za stavljanje u promet biti privremeno oduzeta, povučena, ili izmijenjena i/ili da li treba odbiti zahtjev za stavljanje u promet kao rezultat neusaglašenosti sa GMP.

Automatska privremeno oduzimanje dozvola za promet zbog neusaglašenog proizvodnog mjesta, gdje nije odobreno alternativno proizvodno mjesto, možda nije uvijek najprikladniji pristup, jer ako je proizvodna aktivnost obustavljena, to samo treba da bude zbog zaštite javnog zdravlja/zdravlja životinja. Ako je privremeno oduzimanje ili ukidanje dozvole za proizvodnju djelimično, to neće uticati na sve dozvole za promet koje navode datu lokaciju. Možda je javno zdravlje moguće zaštititi uklanjanjem neusaglašenog mjesta kroz varijaciju dozvole za stavljanje u promet.

Države članice bi prema potrebi trebalo da obavještavaju EMA u skladu sa procedurom iz člana 123 Direktive 2001/83/EC (sa dopunama) za lijekove za humanu upotrebu. Kada su u pitanju veterinarski lijekovi, u nedostatku posebne pravne osnove u Regulativi 2019/6, nadležna nacionalna tijela su se složila da će poštovati principe procedure utvrđene članom 123 Direktive 2001/83/EC za humane lijekove.

4.6.2 Procjena i odlučivanje o uticaju izjave o neusaglašenosti GMP-a na klinička ispitivanja

Odgovornost: vodeći inspektorat

Tamo gdje je moguć uticaj na klinička ispitivanja, nacionalna nadležna tijela moraju da uključe Grupu za olakšavanje sprovođenja kliničkih ispitivanja (Clinical Trial Facilitation Group - CTFG).

Potrebno je da svako nacionalno nadležno tijelo koje odobrava predmetno ispitivanje procijeni uticaj izjave o GMP neusaglašenosti na kvalitet i bezbjednost ispitivanog lijeka, a u nekim slučajevima može biti potrebna ponovna procjena rezultata završenih ispitivanja.

Svaki nacionalni nadležni organ koji odobrava predmetno ispitivanje treba da odluči o odgovarajućoj mjeri koju je potrebno preduzeti.

Kada se donese odluka o obustavljanju ili prekidanju kliničkog ispitivanja, potrebno je da svako nacionalno nadležno tijelo koje je odobrilo dato ispitivanje izvrši odgovarajući unos u EU bazu podataka kliničkih ispitivanja.

4.6.3 Procjena i odlučivanje o uticaju izjave o GMP neusaglašenosti na CEP

Odgovornost: EDQM

Ako je izvršena inspekcija proizvođača aktivne supstance na zahtjev EDQM i ukoliko je utvrđena ozbiljna neusaglašenost, EDQM je odgovoran za procjenu i odlučivanje o uticaju izjave o neusaglašenosti na CEP.

Potrebno je da vodeći inspektorat i EDQM obezbijede da izdavanje završne izjave o GMP neusaglašenosti bude usaglašeno sa izdavanjem konačne odluke EDQM ad-hoc komisije o validnosti CEP-ova.

4.6.4 Procjena i odlučivanje o uticaju izjave o GMP neusaglašenosti na dozvole za proizvodnju i uvoz

Odgovornost: nadzorni organ

Nadzorni organi procjenjuje da li bi dozvola za proizvodnju ili uvoz trebalo da bude privremeno oduzeta (u potpunosti ili djelimično), izmijenjena ili ukinuta kao rezultat GMP neusaglašenosti. Slično, može biti obustavljeno podnošenje zahtjeva za dozvolu za proizvodnju ili uvoz, ili ti zahtjevi mogu biti odbijeni.

Nadzorno tijelo odlučuje hoće li se kao rezultat GMP neusaglašenosti dozvola za proizvodnju ili uvoz privremeno oduzeti (u potpunosti ili djelimično), izmijeniti ili ukinuti.

Nadzorno tijelo odlučuje o posljedičnom unosu u EudraGMDP bazu podataka.

GMP neusaglašenost koja je identifikovana kod proizvođača aktivne supstance može ukazivati na to da nosioci dozvole za proizvodnju koji koriste datu aktivnu supstancu kao polazni materijal nijesu ispunili svoje zakonske obaveze, te se stoga mogu preduzeti mjere protiv dozvole za proizvodnju ili uvoz ili QP-ova povezanih sa tim.

4.6.5 Procjena i odlučivanje o uticaju privremenog obustavljanja ili povlačenja CEP-a na dozvolu za stavljanje u promet (zahtjev)

Odgovornost: RMS (uključujući konsultaciju sa datom državom članicom (CMS) i diskusiju sa konsultacionim grupama za odobravanje humanih i veterinarskih lijekova postupkom međusobnog priznavanja i decentralizovanom procedurom (CMDh/CMDv) ukoliko je potrebno) EMA/ili NCA

Ukoliko je CEP privremeno obustavljen ili povučen, potrebno je da odgovarajuća nadležna tijela procijene razloge za privremeno obustavljanje ili povlačenje i da odluče da li dozvolu za stavljanje lijeka u promet treba privremeno oduzeti, ukinuti ili izmijeniti i/ili da li treba odbiti zahtjev za dozvolu za stavljanje lijeka u promet kao rezultat privremenog obustavljanja ili povlačenja CEP-a zbog izjave o neusaglašenosti.

Odgovarajuća nadležna tijela treba da razmotre zahtjev da se kroz varijaciju doda alternativni proizvođač aktivne supstance, izuzev ako je proizvođač alternativne aktivne supstance već dobio dozvolu, u kom slučaju neusaglašeni proizvođač aktivne supstance treba ukloniti kroz varijaciju.

5. Privremeno obustavljanje ili povlačenje CEPova iz razloga koji nijesu GMP prirode

CEPovi mogu biti privremeno obustavljeni ili poništeni iz razloga koji nijesu povezani sa inspekcijama, na primjer usljed neispunjavanja kritičnih obaveza.

5.1 Obavješćavanje Evropske regulatorne mreže za lijekove

Odgovornost: EDQM

U slučajevima kada je CEP poništen iz razloga koji nijesu GMP prirode, EDQM obavještava sve nacionalne nadležne organe putem kontakt tačaka. U svom obavješćenju EDQM treba jasno da navede razloge za privremeno obustavljanje ili povlačenje.

5.1.1 Procjena uticaja privremenog obustavljanja ili povlačenja CEP-a na kvalitet i bezbjednost serija na tržištu

Odgovornost: RMS (uključujući konsultaciju sa datom državom članicom (CMS) i diskusiju sa konsultacionim grupama za odobravanje humanih i veterinarskih lijekova postupkom međusobnog priznavanja i decentralizovanom procedurom (CMDh/CMDv) ukoliko je potrebno) EMA/ili NCA

Razlozi za privremeno obustavljanje ili povlačenje CEP-a, osim GMP neusaglašenosti, mogu uključivati, ali nisu ograničeni na, na primjer, nemogućnost proizvodnje u skladu sa trenutnom monografijom (tj. kada je uvedena revidirana monografija), uticaj lokalnih regulatornih ograničenja nametnutih proizvođaču (npr. ekološki) ili privremeni prekid rada proizvođača na zahtjev nosioca CEP-a iz komercijalnih razloga.

U slučaju da je povlačenje neophodno kao odgovor na privremeno obustavljanje ili povlačenje CEP-a iz razloga koji nijesu GMP prirode, odgovornost za izdavanje brzog obavješćenja je sljedeća:

Figure: 1. referentna država članica za pogođene proizvode koji podliježu decentralizovanim postupcima ili postupcima međusobnog priznavanja,

Figure: 2. Za lijekove odobrene centralizovanim postupkom, Evropska agencija za lijekove koordinira na isti način kao i nedostatak kvaliteta.

Figure: Za nacionalno odobrene proizvode, povlačenje na nacionalnom nivou može biti dovoljno.

5.1.2 Procjena i odlučivanje o uticaju privremenog obustavljanja ili povlačenja CEP-a na dozvolu za stavljanje u promet (zahtjev)

Odgovornost: RMS (uključujući konsultaciju sa datom državom članicom (CMS) i diskusiju sa konsultacionim grupama za odobravanje humanih i veterinarskih lijekova postupkom međusobnog priznavanja i decentralizovanom procedurom (CMDh/CMDv) ukoliko je potrebno) EMA/ili NCA

Nakon obavještenja od strane EDQM, svako nadležno tijelo treba da utvrdi da li je izdalo nacionalnu dozvolu za stavljanje lijeka u promet koja zavisi od datog CEPa, i, gdje je relevantno, da li je to referentna država članica (RMS).

Evropska agencija za lijekove kroz naučne komitete procjenjuje svaki uticaj na proizvode odobrene centralizovanim postupkom i koordinira sve povezane nadzorne radnje.

Potrebno je da RMS preuzme inicijativu u predlaganju radnje po pitanju dozvola za stavljanje u promet koje su predmet međusobnog priznavanja ili decentralizovanih procedura i u konsultovanju sa CMS, a odluka se donosi na nacionalnom nivou. Odgovarajuća nadležna tijela procjenjuju razloge za privremeno obustavljanje ili povlačenje i da odlučuju da li dozvolu za stavljanje lijeka u promet treba privremeno oduzeti, ukinuti ili izmijeniti i/ili da li treba odbiti zahtjev za dozvolu za stavljanje lijeka u promet kao rezultat privremenog obustavljanja ili povlačenja CEP-a.

Odgovarajuća nadležna tijela treba da razmotre zahtjev da se kroz varijaciju doda alternativni proizvođač aktivne supstance, izuzev ako je proizvođač alternativne aktivne supstance već dobio dozvolu, u kom slučaju se proizvođač aktivne supstance naveden na CEPu uklanja kroz varijaciju. Pojedinačna nacionalna nadležna tijela treba da preduzmu mjere protiv dozvola za stavljanje u promet u slučaju proizvoda odobrenih isključivo na nacionalnom nivou.

6. Neslaganja

6.1 Neslaganje sa ishodom inspekcije

Odgovornost: nacionalna nadležna tijela

Neslaganje sa ishodom inspekcije se rješava kroz procedure utvrđene u skladu sa članom 122 Direktive 2001/83/EC (sa dopunama) za humane lijekove. U takvim slučajevima član 122(3) Direktive 2001/83/EC obavezuje datu državu članicu da obavijesti Evropsku agenciju za lijekove i Komisiju. U nedostatku posebne pravne osnove u Regulativi 2019/6 za veterinarske proizvode, nacionalni nadležni organi su saglasni da će poštovati principe istog arbitražnog postupka utvrđenog u članu 122 Direktive 2001/83/EC za humane lijekove.

6.2 Neslaganje sa ishodom procjene uticaja izjave o neusaglašenosti

Odgovornost: nacionalna nadležna tijela

Izuzetno, kada, nakon pravilne procjene, specifični nacionalni faktori mijenjaju rizik tako da se dogovorena radnja EU u vezi sa dozvolom za stavljanje u promet ili brzo obavještenje ne smatra u interesu javnog zdravlja u bilo kojoj određenoj državi članici, ta država članica može da odluči da

preduzme alternativne mjere u odnosu na one koje je predložila država članica koja pokreće ovaj postupak sve dok to ne utieče ni na jednu drugu državu članicu.

7. Dodaci

Prilog 1: Dijagram toka

Prilog 2: Tačke koje treba razmotriti kada vodeći inspekcijski organ sazove telekonferenciju

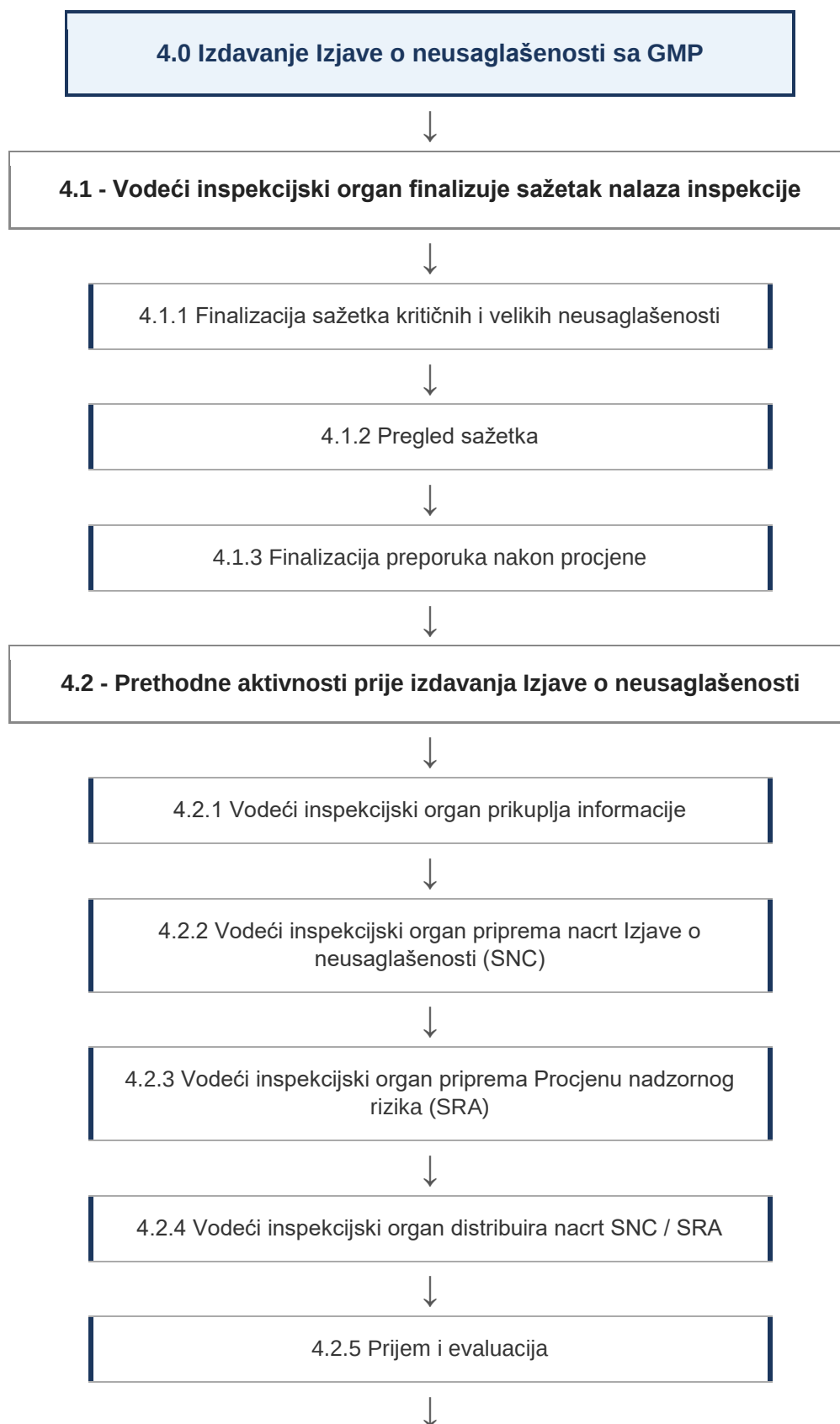
Prilog 3: Kriterijumi za klasifikaciju kritičnih lijekova, EMA/314762/2013

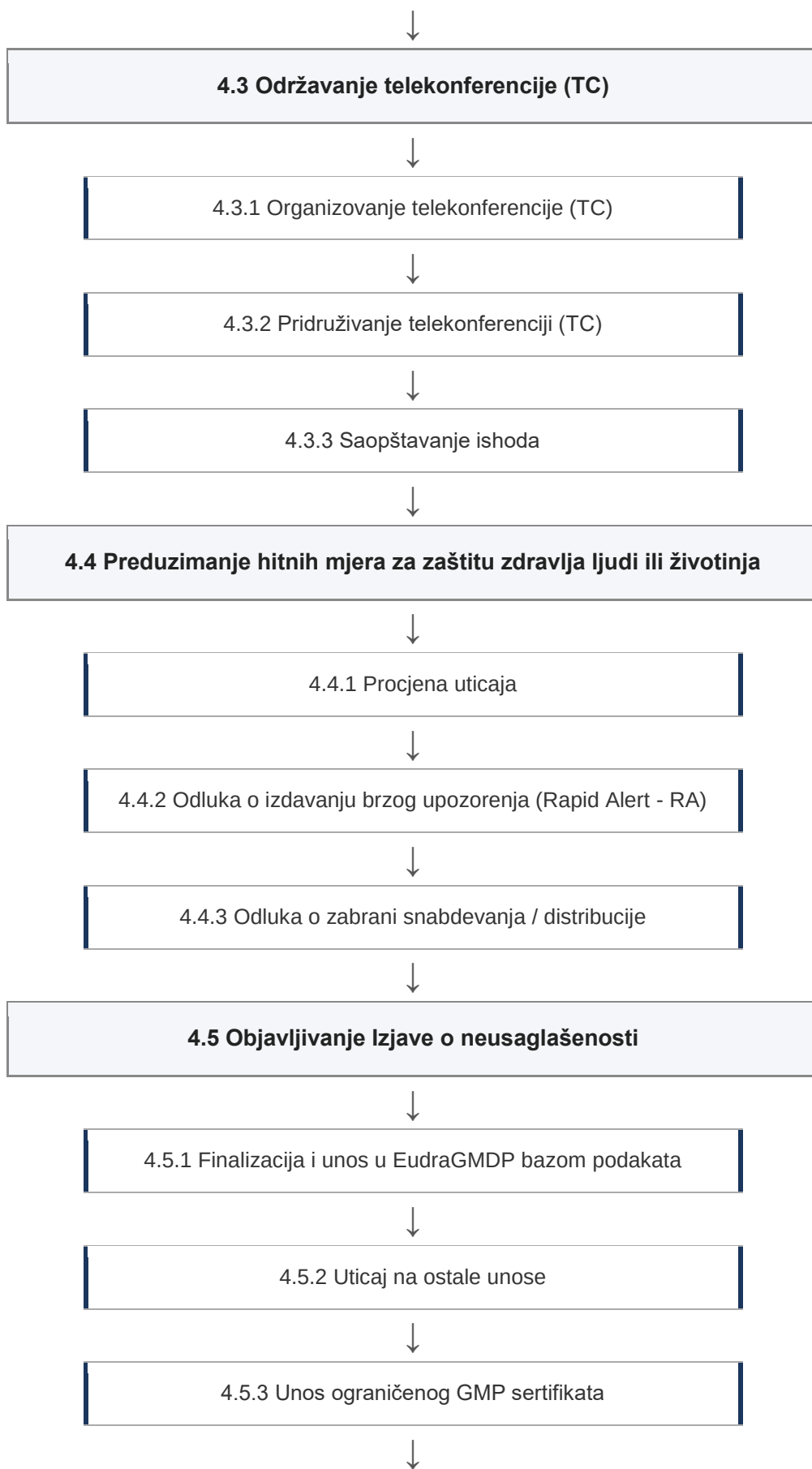
Prilog 4: Stablo odlučivanja o eskalaciji sa nacionalnog na evropski nivo, EMA/314722/2013

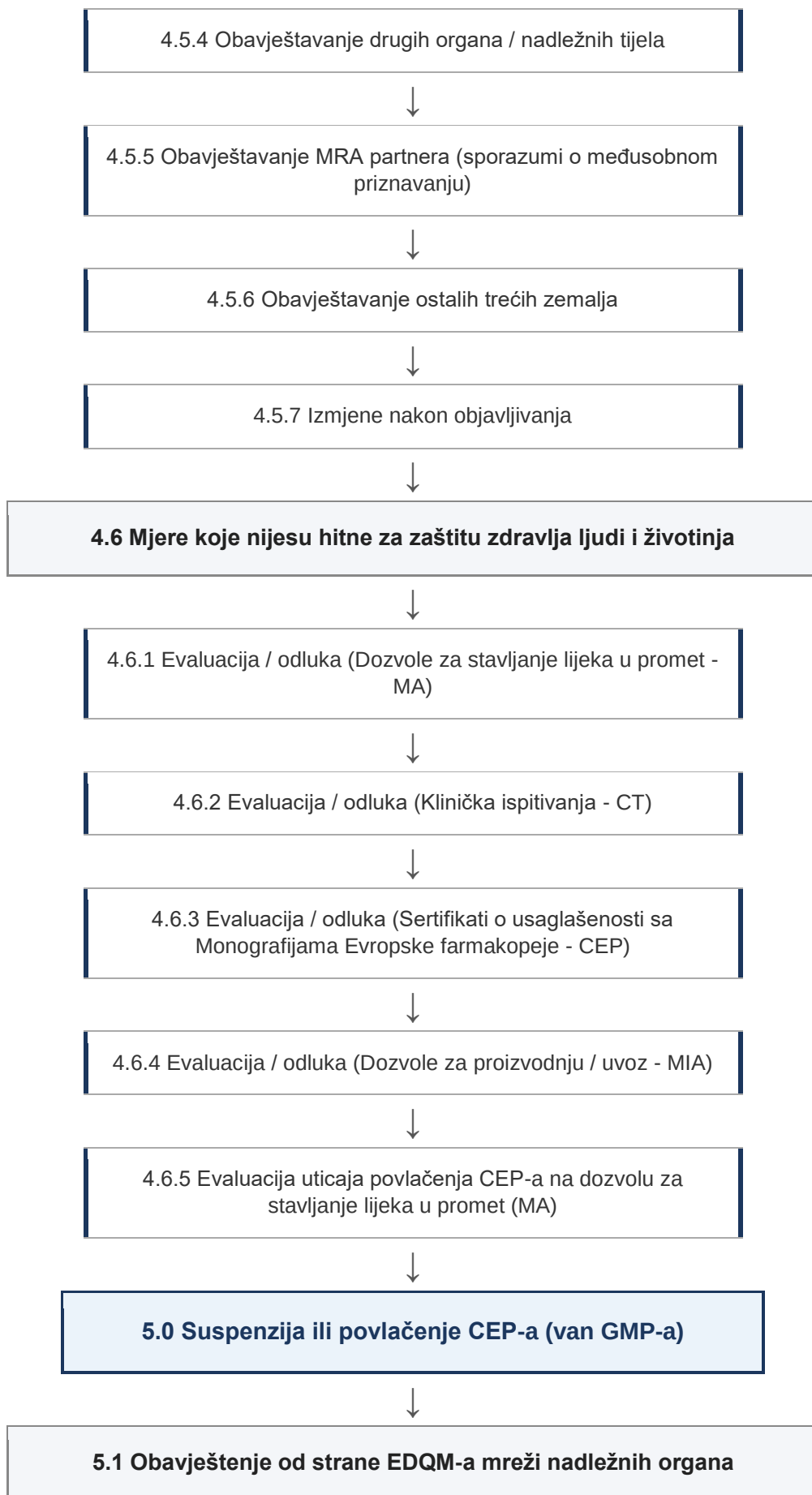
Prilog 5: Obrazac za organe trećih zemalja koji izdaju pisane potvrde

Prilog 6: Procjena nadzornog rizika

Dijagram toka: Izdavanje Izjave o neusaglašenosti sa GMP









5.2 Procjena uticaja (lijekovi u prometu)



5.3 Procjena uticaja (Dozvole za stavljanje lijeka u promet - MA)



KRAJ (END)

Prilog 2: Tačke koje treba razmotriti kada vodeći inspekcijski organ sazove telekonferenciju

1. Uvod

Procedura Unije za postupanje u slučajevima ozbiljne neusaglašenosti sa DPP-om (GMP) ili poništenja/suspenzije CEP-a, koja stoga zahtijeva koordinisanu upravnu akciju, nalaže da vodeći inspekcijski organ organizuje telekonferenciju kako bi se organima koji primaju obavještenje o ozbiljnoj neusaglašenosti sa DPP-om pružila prilika da zatraže pojašnjenja i potvrde adekvatnost preporučenih mjera prije nego što se one sprovedu na nivou Unije.

Svrha ovog dokumenta je da ukratko izloži glavne tačke za razmatranje za organe koji izdaju obavještenje i za organe primaocce koji učestvuju na telekonferenciji.

1.1 Kada organizovati telekonferenciju

Telekonferencija može biti indicirana ako proizvođač ili uvoznik ljekovitog sredstva (lijeka) snabdeva više od jedne države članice EEP-a (EEA), i:

- **Slika 1.** Procjena nadzornog rizika ukazuje na to da će biti neophodne hitne privremene mjere, kao što je povlačenje proizvoda iz prometa.
- **Slika 2.** Procjena nadzornog rizika ukazuje na to da će biti neophodna zabrana uvoza ili daljeg snabdevanja dotičnim lijekom/ljekovima.
- **Slika 3.** Procjena nadzornog rizika ukazuje na to da će morati da se preduzmu mjere protiv dozvole/dozvola za proizvodnju/uvoz ili dozvole za stavljanje lijeka u promet.

Slična razmatranja se primjenjuju i ako se neusaglašenost odnosi na proizvođača aktivne farmaceutske supstance.

1.2 Praktična razmatranja

Vodeći inspekcijski organ treba da preuzme vodeću ulogu u organizovanju i predsedavanju telekonferencijom. U slučaju kada su obuhvaćeni centralno odobreni lijekovi, vodeći inspekcijski organ se može saglasiti da EMA organizuje telekonferenciju (TC).

Organ koji izdaje obavještenje treba unaprijed, prije telekonferencije, da distribuira nacrt dnevnog reda i listu učesnika. Svaki dotični organ treba da se postara da svi učesnici sastanka budu identifikovani vodećem inspekcijskom organu.

Predsjedavajući treba jasno da iznese i usaglasi sa organima učesnicima svrhu i ciljeve telekonferencije, kao i da jasno sažme glavne odluke koje su učesnici donijeli.

Vodeći inspekcijski organ je odgovoran za obezbjeđivanje da se vodi zapisnik / tabela aktivnosti sa telekonferencije i da se usaglasi sa učesnicima. Distribucija konačnog zapisnika / tabele aktivnosti državama članicama treba da se izvrši u roku od dvije nedjelje od datuma održavanja telekonferencije.

Prilog 3 – Kriterijumi za klasifikaciju nestašica kritičnih lijekova uzrokovane neusaglašenošću sa DPP-om (GMP) / nedostacima u kvalitetu

1. Uvod

Neusaglašenost sa dobrnom proizvođačkom praksom (DPP) ili nedostaci u kvalitetu mogu dovesti do nestašice lijeka ukoliko se donese odluka da se serija ne pusti u promet ili čak da se serije povuku sa tržišta. Iako je generalno takva mjera zasnovana na GMP pitanjima/nedostacima u kvalitetu dobra praksa predostrožnosti, mogu postojati situacije u kojima bi povlačenje lijeka ili njegovo nepuštanje u promet nanijelo više štete pacijentu nego ostavljanje lijeka na tržištu.

Klasifikaciju lijeka kao kritičnog treba da sprovede CHMP za centralno odobrene lijekove (CAP) ili države članice za lijekove koji nijesu centralno odobreni, uzimajući u obzir kriterijume iznijete u ovom dokumentu i situaciju sa snabdijevanjem na nacionalnom nivou.

Trenutno ne postoji harmonizovani pristup takvoj klasifikaciji, jer situacije mogu biti različite u različitim zemljama. Ljekovi i/ili alternative mogu ili ne moraju biti dostupni, a upotreba lijekova može zavisiti od nacionalnih preferencija. U nastavku je dat predlog za harmonizovaniji način postupanja prilikom klasifikacije lijeka kao „kritičnog“.

Principi navedeni u ovom dokumentu mogu se primijeniti i kada dođe do nestašica iz drugih razloga, po diskreciji država članica.

2. Kriterijumi za klasifikaciju

Prilikom definisanja lijeka kao kritičnog, od važnosti su dva kriterijuma: terapijska primjena i dostupnost alternativa.

A. Terapijska primjena

Lijek je integralni dio terapije za bolest koja je životno ugrožavajuća ili ireverzibilno progresivna, ili bez kog bi pacijentu mogla biti nanescena ozbiljna šteta.

Ovo može biti u akutnim situacijama (npr. hitna stanja), hroničnim situacijama / održavanju stabilnih stanja, ili kod bolesti sa smrtnim ishodom gdje je pokazano da lijek utiče na progresiju bolesti ili preživljavanje.

B. Dostupnost alternativa

Čak i ako bi se lijek koristio u gore definisanoj situaciji, neće se klasifikovati kao kritičan ukoliko su dostupne odgovarajuće alternative. To mogu biti:

- Alternativno mjesto proizvodnje za isti lijek; *napomena*: kapacitet proizvodnje, kao i tehničko i regulatorno vrijeme potrebno za prelazak.
- Različite jačine/formulacije istog lijeka; *napomena*: potreba za formulacijama pogodnim za primjenu kod posebnih populacija pacijenata.
- Alternativno doziranje (niža doza / privremene pauze u terapiji) ili ograničavanje primjene na pacijente visokog rizika se mogu razmotriti; *napomena*: ovo može zavisiti od očekivanog trajanja nestašice.

Prilog 4 – Stablo odlučivanja o eskalaciji sa nacionalnog na evropski nivo

Nestašice uzrokovane neusaglašenošću sa DPP-om (GMP) / nedostacima u kvalitetu

1. Uvod

Neusaglašenost sa dobrom proizvođačkom praksom (DPP) / nedostaci u kvalitetu mogu dovesti do nestašice lijeka ukoliko se donese odluka da je neophodno zabraniti uvoz i/ili puštanje serije u promet ili povući serije sa tržišta. Iako je generalno takva mjera zasnovana na neusaglašenosti sa GMP-om / nedostacima u kvalitetu dobra praksa predostrožnosti i u nadležnosti država članica kada su lijekovi odobreni na nacionalnom nivou, mogu postojati incidenti u kojima je neophodno podići raspravu na viši nivo kako bi se usaglasila harmonizovana strategija upravljanja rizikom na nivou Unije u cilju zaštite javnog zdravlja.

Principi navedeni u ovom dokumentu mogu se primijeniti i kada dođe do nestašica iz drugih razloga, po diskreciji država članica.

2. Definisanje problema

Incidenti u snabdijevanju uzrokovani neusaglašenošću sa GMP-om / nedostacima u kvalitetu mogu se voditi i kontrolisati uz pomoć Plana upravljanja incidentima regulatorne mreže EU za lijekove koji se koriste u humanoj medicini.

Trenutno ne postoje standardizovani kriterijumi za određivanje da li treba pokrenuti Plan upravljanja incidentima regulatorne mreže EU za lijekove koji se koriste u humanoj medicini u slučaju nestašica u snabdijevanju uzrokovanih neusaglašenošću sa GMP-om / nedostacima u kvalitetu.

Ovaj dokument utvrđuje stablo odlučivanja koje bi olakšalo donošenje odluke o tome kada se takva eskalacija na evropski nivo može razmatrati.

3. Stablo odlučivanja

3.1 Eskalacija na evropski nivo NIJE potrebna ako:

- **(a)** Su nestašice ograničene na jednu državu članicu (iako se napominje da se ova situacija može promijeniti tokom vremena);
- **(b)** Je trajanje nestašice ograničeno i ne smatra se relevantnim sa kliničkog stanovišta (npr. kod vakcina, vakcinacija se može odložiti za nekoliko nedjelja), iako se ova situacija može mijenjati tokom vremena.

3.2 Eskalacija na evropski nivo SE MOŽE razmatrati ako:

- **(a)** Se lijek smatra kritičnim lijekom u državi članici i postoje dokazi koji ukazuju na to da će nestašica uticati na više od jedne države članice. Moguće je da postoji razlika u snabdijevanju lijekom usaglašenim sa GMP-om i lijekom koji nije usaglašen sa GMP-om između država članica;
- **(b)** Odluka da se lijek za koji se sumnja da je neispravan zadrži na tržištu može imati moguće implikacije po bezbjednost (npr. sterilnost nije zagarantovana) što može ukazivati na potrebu za savjetom Unije o odgovarajućim mjerama minimizacije rizika koje treba preduzeti kako bi se omogućila dalja upotreba tog lijeka;
- **(c)** Se predmetni lijek smatra nekritičnim, ali zabrinutost proističe iz kritične neusaglašenosti sa GMP-om / nedostataka u kvalitetu koji mogu uticati na druge lijekove na tržištu Unije;

- **(d)** Se lijek smatra nekritičnim, ali nestašice mogu imati uticaj na javno zdravlje (npr. zbog broja korisnika ili karakteristika populacije pacijenata).

Rasprava uvijek treba da se vodi na najnižem mogućem nivou i da se eskalira radi daljeg razmatranja na evropskom nivou samo u slučaju da je identifikovan interes na nivou Unije.

4. Aktivnosti na nivou Unije

Kada jedna ili više država članica odluče da je eskalacija na nivo Unije neophodna, treba se pridržavati sljedećih principa prilikom određivanja koji komitet pri Agenciji (EMA) treba da preuzme vodeću ulogu u procjeni i strategiji komunikacije. Predlaže se da nestašice koje utiču samo na centralno odobrene lijekove (CAP), kao i nestašice koje utiču i na centralno odobrene i na nacionalno odobrene lijekove, budu predmet razmatranja CHMP-a (Komiteta za humane lijekove). Ukoliko je obuhvaćeno više od jednog izvještača (izvjestitelja), komitet će imenovati vodećeg izvještača. Ukoliko nestašica utiče samo na lijekove koji nijesu centralno odobreni, država članica / države članice treba da eskaliraju pitanje na CMD(h) (Koordinacionu grupu za postupak međusobnog priznavanja i decentralizovani postupak - humani) radi harmonizovanog odgovora na nivou Unije. Komiteti će se po potrebi konsultovati sa PRAC-om (Komitetom za procjenu rizika u oblasti farmakovigilance).

Prilog 5

Zvanični zaglavlak Nacionalnog nadležnog organa.

„Pisana potvrda“ o usaglašenosti aktivne farmaceutske supstance (API), kako je definisano u članu 46a(2)(b) Direktive 2001/83/EZ

Nadležni organ [države članice EU] želi da obavijesti nadležni organ [treće zemlje] da je, nakon inspekcije sprovedene u skladu sa članom 111(7) Direktive 2001/83/EZ, za:

Naziv kompanije:

Adresa mjesta proizvodnje:

.....

utvrđeno da nije u skladu sa standardima DPP-a (GMP) koji su ekvivalentni standardima utvrđenim u članu 47 Direktive 2001/83/EZ.

Izdato je Izjava o ozbiljnoj neusaglašenosti sa DPP-om, koja je priložena uz ovo obavještenje.

Od [organa treće zemlje] se traži da povuče prethodno izdate pisane potvrde o usaglašenosti API-ja koje ulaze u opseg ove Izjave o ozbiljnoj neusaglašenosti sa DPP-om. Bili bismo zahvalni na obavještenju upućenom [naziv nadzornog organa EU] kada se bude smatralo da je proizvođač ponovo uspostavio usaglašenost ekvivalentnu EU GMP-u, kako bi to pomoglo u planiranju buduće EU ponovne inspekcije tog mjesta proizvodnje.

Kontakt podaci za komunikaciju u vezi sa ovom Izjavom o ozbiljnoj neusaglašenosti su sljedeći:

Referentni broj inspekcijskog predmeta:

.....

Ime i prezime odgovornog službenika nadzornog organa EU:

.....

Adresa:

.....

Telefon:

.....

E-mail:

.....

Prilog 6: Procjena nadzornog rizika

Obavještenje od strane nadzornog organa

Izdao:

Referentni broj inspekcije:

Naziv i adresa proizvođača:

Uvod / pozadina:

Kratak opis relevantnih informacija o mjestu proizvodnje i informacije o pozadini.

Uključiti za šta je mjesto proizvodnje odgovorno; šta je dovelo do inspekcije i kakav je bio ishod. Uključiti da li su bilo koje prethodne inspekcije relevantne.

Glavni nalazi inspekcije:

Ukratko opisati kritične i važne (veće) nedostatke koji su doveli do izdavanja Izjave o neusaglašenosti. Uključiti dovoljno detalja za potpuno razumijevanje, ali uzeti u obzir moguća pitanja tumačenja prilikom opisa nedostataka.

Ovaj odjeljak će obično sadržati više detalja od sažetka navedenog u odjeljku 3 Obrasca Izjave o ozbiljnoj neusaglašenosti sa DPP-om/DDP-om (GMP/GDP).

Uzeti u obzir da neće svi koji čitaju ove informacije imati stručno tehničko znanje iz oblasti GMP/GDP-a.

Dotični lijekovi (ako su poznati; lista ne mora biti konačna):

Pružiti što je više moguće informacija. Nepotpune informacije treba identifikovati kao takve.

Uključiti (gdje je relevantno i ako je poznato):

- *jačinu/jačine i pakovanje/pakovanja (oblik/oblike prezentacije)*
- *zahtjeve u postupku (predmete u obradi), ispitivane lijekove*
- *lijekove koji imaju dozvolu za stavljanje u promet u drugim država članicama EU*
- *aktivne supstance i sve CEP-ove ili ASMF-ove na koje se odnosi*
- *EudraCT brojeve*
- *Identitet drugih nadzornih organa u slučaju lijekova, ispitivanih lijekova ili aktivnih supstanci koje se uvoze u Uniju*
- *RMS (referentne države članice) i nadležni organ/organe odgovorne za dozvolu/dozvole za stavljanje lijeka u promet*

Naznačiti da li je vjerovatno da će MRA partneri (partneri iz sporazuma o međusobnom priznavanju) biti obuhvaćeni/pogođeni.

Procjena uticaja glavnih nalaza inspekcije na dotične lijekove:

Opisati uticaj identifikovanih GMP/GDP nedostataka na rizik po kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka. Treba izvršiti procjenu uticaja na validnost podataka iz kliničkih ispitivanja, ako je to relevantno

za GMP/GDP nedostatke (npr. zamjena/miješanje lijekova ili neuspjeh u pravilnoj nasumičnosti (randomizaciji) / slijepom ispitivanju IMP-ova (ispitivanih lijekova)).

Da li su neke mjere ublažavanja rizika već sprovedene (formalno ili neformalno)? Treba pružiti procjenu dosljedne primjene i efektivnosti ovih mjera ublažavanja.

Preporuke:

Sve preporuke za djelovanje treba da budu u skladu sa rizikom. Treba ih navesti na način koji uzima u obzir interese Unije u cjelini i omogućava fleksibilnost u donošenju odluka na nacionalnom nivou i nivou Unije, uzimajući u obzir kritičnost lijeka.

- *U trenutku izrade nacрта, kritičnost lijeka možda neće biti poznata za sve države članice. Preporuke treba da obezbijede mogućnost postojanja kritičnih lijekova kako dodatne informacije postaju dostupne.*

Da li postoje preporuke upućene drugim nacionalnim nadležnim organima ili komitetima EU, na primjer:

- *Ako se vjeruje da postoje dokazi ili značajan rizik od neispravnog lijeka na tržištu, sve preporuke za povlačenje upućene drugim državama članicama obično treba da budu ograničene na „razmatranje povlačenja nakon procjene NCA-a (nacionalnog nadležnog organa)“. Gde god je moguće, usaglasiti ovaj tekst sa organom koji vodi procjene nedostataka u kvalitetu.*
- *Preporuke za zabranu uvoza i/ili snabdevanja/distribucije*
- *Da li su potrebne procjene NCA-a o kritičnosti lijeka u državama članicama?*
- *Bilo kakve preporuke za mjere protiv dozvole/dozvola za stavljanje lijeka u promet ili kliničkog ispitivanja*

„Procjena uticaja glavnih nalaza inspekcije na dotične lijekove“ treba da pruži potkrepljujuće obrazloženje za preporuke za hitne privremene mjere i konačne nadzorne aktivnosti.

Preporuke se zasnivaju na informacijama dostupnim u trenutku pisanja i mogu se ažurirati u svjetlu novih informacija. Sve izmjene moraju biti jasno istaknute.

- **Hitne privremene mjere (ako je primjenjivo):**

Uključiti sve preporuke za održavanje bezbjednosti pacijenata i/ili izbjegavanje nestašice kritičnih lijekova u prelaznom periodu. Ovo treba da uključi obrazloženje za ove aktivnosti, uz pozivanje na „procjenu uticaja glavnih nalaza inspekcije na dotične lijekove“.

Preporuke za hitne mjere mogu uključivati povlačenje ili zabranu snabdevanja serijama koje su već uvezene u Uniju, ali još nijesu stavljene na tržište.

- **Konačne nadzorne aktivnosti:**

Uključiti sve predloge SA (nadzornog organa) za mjere protiv EU dozvola za proizvodnju, ili EU dozvola za uvoz u slučaju neusaglašenosti na mjestima proizvodnje u trećim zemljama.

Sve preporuke o konačnim nadzornim aktivnostima (npr. mjere protiv dozvole/dozvola za stavljanje lijeka u promet ili odobrenja za klinička ispitivanja) treba navesti na način koji omogućava fleksibilnost u donošenju odluka na nacionalnom nivou i nivou Unije, uzimajući u obzir kritičnost lijeka. Izbjegavati izjave koje se mogu protumačiti kao instrukcija, kao što je „preporuka da se MA (dozvola za stavljanje lijeka u promet) suspenduje“. Umjesto toga, razmotriti: „mjere protiv pogođenih MA treba razmotriti

tamo gdje potencijalni nedostatak u kvalitetu ima veći uticaj na javno zdravlje nego ograničenje snabdevanja u pogođenoj državi članici / državama članicama“.

Uticaj na bilo koju drugu aktivnu supstancu proizvedenu na istom mjestu / razmatranja u vezi sa CEP-om (ako ih ima):

Ako se to odnosi na CEP-ove, obezbijediti da se o ovom odjeljku raspravi i tekst usaglasi sa EDQM-om. Ako mjera nije usaglašena u trenutku objavljivanja RRA-a (procjene nadzornog rizika), ovo se može navesti kao „potencijalni uticaj na CEP-ove je i dalje pod procjenom“.

Implikacije na snabdijevanje lijekom na osnovu informacija dostupnih nadzornom organu:

U trenutku izrade nacрта, informacije o snabdijevanju lijekom i/ili kritičnosti možda neće biti poznate za sve lijekove ili države članice. Treba pružiti relevantne dostupne informacije i moguć uticaj na snabdijevanje nakon ove inspekcije, npr.:

- *Količina dostupnih materijala/proizvoda*
- *Broj serija u toku / završenih / puštenih u promet*
- *Uobičajena potrošnja/upotreba na tržištu*

Informacije zatražene od pogođenih država članica:

Treba navesti sažetak informacija zatraženih od pogođenih država članica. Ovo bi trebalo da se zasniva na zahtjevima za procjenu koji su gore navedeni.

Kontakt podaci za odgovore:

Rok za odgovore: