



EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND FOOD SAFETY DIRECTORATE-GENERAL

Health systems, medical products and innovation
Medical products: quality, safety, innovation



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Procedura upravljanja usaglašenošću

Sadržaj

1. Načelo
2. Definicije
3. Opseg
4. Postupak
5. Komunikacija mjera upravljanja usaglašenošću relevantnih za programe inspekcije zasnovane na riziku drugih nacionalnih nadležnih organa
6. Zatvaranje slučajeva upravljanja usaglašenošću

Naslov	Procedura upravljanja usaglašenošću
Datum usvajanja	Maj 2023
Datum stupanja na snagu	1. januar 2024
Zamjenjuje	Verziju usvojenu 21. septembra 2021
Razlog za reviziju	Izmjene su uvedene kao rezultat primjene Uredbe (EU) 2019/6 o veterinarskim medicinskim proizvodima i ukidanja Direktive 2001/82/EC, kao i Uredbe (EU) 2019/5 kojom se mijenja Uredba (EZ) br. 726/2004 koja uspostavlja postupke Zajednice za odobravanje i nadzor medicinskih proizvoda za humanu i veterinarsku upotrebu i osniva Evropsku agenciju za lijekove.
Bilješke	Nije primjenljivo
Datum posljednje objave:	1. avgust 2024
Verzija dokumenta	1

Procedura upravljanja usaglašenošću

1. Načelo

U skladu sa članom 111 Direktive 2001/83/EC, članom 63(4) Uredbe 536/2004 i članom 123 Uredbe 2019/6, usaglašenost sa principima Dobre proizvođačke prakse (GMP) i Dobre distributivne prakse (GDP) treba da se provjerava putem inspekcija. Ako rezultat inspekcije pokaže da kontrolisana jedinica postupa u skladu sa GMP i GDP principima, izdaje se sertifikat o usaglašenosti (član 111(5) Direktive 2001/83/EC i član 94(1) Uredbe 2019/6). U slučaju neusaglašenosti lokacije sa GMP i/ili GDP principima, u bazu EudraGDP unosi se izjava o neusaglašenosti (član 111(7) Direktive 2001/83/EC i član 94(2) Uredbe 2019/6).

Radi obezbjeđenja neprekidnog snabdijevanja kvalitetnim lijekovima za humanu i veterinarsku upotrebu, u interesu je pacijenata, životinja, industrije i regulatornih tijela da se proaktivno djeluje u cilju otklanjanja nedostataka u usaglašenosti sa dobrim proizvođačkim i distributivnim praksama, kako je objavljeno od strane Evropske komisije u Eudralex Vol. 4.

Podrazumijeva se da se proizvođač ili distributer može smatrati generalno usaglašenim čak i ako su identifikovani nedostaci koji zahtijevaju unapređenje, pod uslovom da je nadležno tijelo uvjereno da se ti nedostaci mogu otkloniti radi zaštite javnog ili zdravlja životinja. Mjere koje se preduzimaju nakon otkrivanja takvih problema treba da budu proporcionalne nivou rizika.

Primarni cilj rane intervencije (u kontekstu ove procedure, „administrativna mjera“) jeste omogućavanje kompaniji da postigne zadovoljavajuću usaglašenost prije nego što regulatorne mjere postanu neophodne. Međutim, u slučajevima stalne neusaglašenosti gdje ovaj proaktivni pristup ne daje željene rezultate, može se razmotriti regulatorna akcija.

Upravljanje usaglašenošću je prikladno u situacijama kada identifikovani problemi ne mogu biti efikasno riješeni u kratkom roku kroz redovne inspekcije nadležnog tijela, posebno ako se smatra da regulatorne mjere (kao što su izdavanje izjava o neusaglašenosti ili suspenzija dozvola za proizvodnju/distribuciju) u tom trenutku nisu nužne. Postupak se sprovodi nezavisno od strane nacionalnog nadležnog tijela i funkcionira unutar okvira inspekcija zasnovanih na riziku (RBI), sa ciljem da se izbjegne potreba za regulatornim mjerama:

Figure: 1. Komunikacijom rastućih problema usaglašenosti nosiocima dozvola za proizvodnju/distribuciju i/ili nosiocima dozvole za stavljanje u promet.

Figure: 2. Razvijanjem strategije upravljanja slučajem kako bi se lokacija usmjerila ka stanju zadovoljavajuće usaglašenosti, ili (u slučaju nastavka neusaglašenosti) prikupljanjem dokaza u pripremi za eventualne regulatorne mjere.

Proizvođači i distributeri koji su pod nadzorom u okviru postupka upravljanja usaglašenošću moraju, po ocjeni nacionalnog nadležnog tijela, generalno ispunjavati pravila koja regulišu lijekove u EU radi obezbjeđenja zaštite javnog zdravlja i/ili zdravlja životinja. Ozbiljna neusaglašenost po definiciji zahtijeva preduzimanje regulatornih mjera bez odlaganja, u skladu sa Zajedničkim postupcima Unije za ozbiljne neusaglašenosti u GMP i GDP.

Postupak upravljanja usaglašenošću ne zamjenjuje niti mijenja regulatorne mjere propisane zakonodavstvom EU o lijekovima na nivou Unije, Zajedničkim postupcima Unije, niti odgovarajućim odredbama na nacionalnom nivou u svakoj državi članici. Nije neophodno da postupak upravljanja usaglašenošću prethodi regulatornim mjerama. Ipak, trajni nedostaci u GMP i/ili GDP tokom upravljanja usaglašenošću mogu dovesti do razmatranja regulatornih mjera.

2. Definicije

‘Administrativna mjera’ se definiše kao:

Mjere koje preduzima nacionalno nadležno tijelo, a koje ne rezultiraju regulatornim mjerama.

‘Regulatorna mjera’ se definiše kao:

Mjere (suspenzija, obavezna izmjena ili opoziv) preduzete protiv nosioca dozvole za proizvodnju/uvoz, dozvole za veleprodajnu distribuciju, registracije aktivne supstance ili dozvole za stavljanje lijeka u promet; objavljivanje izjave o neusaglašenosti sa GMP ili GDP; ili disciplinske mjere protiv imenovanog lica (npr. Odgovorno lice ili Kvalifikovana osoba) kao rezultat ozbiljnih nedostataka u GMP ili GDP.

‘Upravljanje usaglašenošću’ se definiše kao:

Korišćenje inspeksijskih i neinspeksijskih mjera nadzora za proaktivno upravljanje nosiocima dozvola za proizvodnju, uvoz i veleprodaju, kao i proizvođačima aktivnih supstanci koji pokazuju nedostatke u usaglašenosti sa GMP/GDP ili druge pokazatelje rizika, u situacijama kada se smatra da rutinska inspekcija nije efikasna za postizanje poboljšanja usaglašenosti u zadovoljavajućem vremenskom okviru.

‘Ozbiljna’ neusaglašenost sa GMP / GDP se definiše kao:

Neusaglašenost sa GMP / GDP koja je, po mišljenju izvještajne inspekcije, takve prirode da bi trebalo razmotriti regulatorne mjere kako bi se uklonio potencijalni rizik po javno zdravlje ili zdravlje životinja, u skladu sa nacionalnim zakonodavstvom i Zajedničkim postupcima Unije za ozbiljnu neusaglašenost.

3. Opseg

Administrativne mjere opisane u ovom standardnom operativnom postupku (SOP) primjenjuju se na sve GMP i GDP inspekcije, bilo da se sprovode na teritoriji nacionalnog nadležnog tijela ili u trećim zemljama, uključujući inspekcije koje zahtijevaju proizvođač, uvoznik, Evropska komisija, Evropska agencija za lijekove (EMA) ili Evropska direkcija za kvalitet lijekova i zdravstvenu zaštitu (EDQM). Ova procedura definiše administrativne mjere koje preduzima nacionalno nadležno tijelo nakon inspekcije regulisanih aktivnosti/prostora kada nedostaci u GMP/GDP zahtijevaju intervenciju i hitno prosljeđivanje zabrinutosti nosiocima dozvola, kako bi se izbjegle regulatorne mjere. Principi administrativnih mjera su fleksibilni u primjeni, kako bi se izbegli konflikti sa zakonodavstvom država članica i omogućilo upravljanje usaglašenošću u skladu sa identifikovanim nedostacima.

Reference u ovom SOP-u koje se odnose na mjere prema dozvolama za stavljanje lijeka u promet ili proizvodnim/dozvolama za uvoz jednako se primjenjuju na dosjee IMP dostavljene u okviru CTA (zahtjeva za sprovođenje kliničkog ispitivanja), kao i na nosioce MIA (IMP) dozvola. Nosioci dozvola za stavljanje lijeka u promet i sponzori kliničkih ispitivanja takođe se smatraju sinonimima u kontekstu ovog SOP-a.

Reference u ovom SOP-u koje se odnose na „nacionalno nadležno tijelo” treba smatrati sinonimima za „nadzorno tijelo EU” u slučajevima kada se upravljanje usaglašenošću sprovodi nakon inspekcije u trećoj zemlji.

4. Postupak

Ova procedura opisuje principe upravljanja usaglašenošću koji su dizajnirani da se integrišu sa inspekcijama zasnovanim na procjeni rizika, koje sprovodi svako nacionalno nadležno tijelo.

Opšti nedostaci u GMP/GDP treba u početku da se rješavaju unutar procesa inspekcija zasnovanog na riziku. Međutim, upravljanje usaglašenošću je prikladno u situacijama kada se procijeni da povećana učestalost inspekcija nije efikasna za postizanje poboljšanja usaglašenosti u zadovoljavajućem vremenskom roku.

4.1 Identifikacija nezadovoljavajuće usaglašenosti koja zahtijeva upravljanje usaglašenošću

Postupak upravljanja usaglašenošću kao odgovor na hronične ili značajne nedostatke u GMP / GDP obično se pokreće preporukom inspektora i nastavlja se internim postupkom preispitivanja u cilju odlučivanja da li treba podržati preporuku ili je prikladnija neka alternativna mjera.

Pragovi za pokretanje postupka upravljanja usaglašenošću treba da budu definisani od strane nacionalnog nadležnog tijela. Primjeri uključuju:

Figure: 1. Dokazi o istoriji loše usaglašenosti, na primjer:

Figure: 2. Broj velikih nedostataka;

Figure: 3. Ponavljajući veliki nedostaci identifikovani u uzastopnim inspekcijama;

Figure: 4. Neispunjavanje prethodnih obaveza u vezi sa kritičnim ili velikim nedostacima.

Figure: 5. Nezadovoljavajući odgovor na inspekciju, na primjer:

Figure: 6. Nepodnošenje odgovora na utvrđene nedostatke;

Figure: 7. Neprihvatljivi predlozi za korektivne i/ili preventivne mjere za velike nedostatke;

Figure: 8. Neprihvatljivi vremenski okviri za privremene korektivne ili konačne preventivne mjere.

Figure: 1. Lokacija zahtjeva usmjeravanje i podsticaj za postizanje usaglašenosti kroz podizanje svijesti o GMP/GDP obavezama na višem nivou (npr. kod budućih projekata za koje inspektor vjeruje da postoji značajan rizik od neuspjeha usljed nedovoljnog planiranja ili resursa kompanije).

Svaka preporuka za regulatornu mjeru protiv proizvodne ili dozvole za stavljanje u promet (ili odbijanje izdavanja dozvole), regulatorna mjera protiv lica imenovanog u dozvoli (npr. Kvalifikovana osoba), ili preporuka za izdavanje izjave o neusaglašenosti za jednu ili više aktivnosti na lokaciji mora se sprovoditi u skladu sa postupcima za ozbiljne neusaglašenosti iz zakonodavstva EU o lijekovima, Zajedničkim postupcima Unije i odgovarajućim nacionalnim propisima svake države članice.

4.2 Nadzor nad proizvođačima / distributerima u okviru upravljanja usaglašenošću (administrativne mjere)

Postupak upravljanja usaglašenošću će se razlikovati u zavisnosti od konkretnih problema sa usaglašenošću koji su identifikovani. Inspekcijske i neinspekcijske mjere nadzora, ili administrativne mjere kao što su komunikacija zabrinutosti nacionalnog nadležnog tijela prema višem menadžmentu nosioca dozvole, kao i uslovna (ograničena) odobrenja mogu se koristiti pojedinačno ili u kombinaciji.

Razlozi za administrativnu mjeru, zajedno sa strategijom upravljanja slučajem (uključujući kriterijume za dalju eskalaciju do regulatorne mjere), treba da budu dokumentovani u inspekcijskom izvještaju nacionalnog nadležnog tela. To mora da uključi objektivne pokazatelje usaglašenosti kako bi se omogućila procjena napretka kroz vrijeme.

4.2.1 Nadzor zasnovan na riziku

Mjere nadzora zasnovane na riziku, koje su u skladu sa učestalošću i obimom zabrinutosti nacionalnog nadležnog tijela, mogu se koristiti. To uključuje inspekcijske mjere, pisane izvještaje o napretku i izvještavanje kroz metrike koje pokazuju napredak u sprovođenju plana korektivnih mjera i poboljšanja usaglašenosti ili dodatne nedostatke koji zahtijevaju razmatranje regulatorne mjere.

4.2.1.1 Inspekcijske mjere

Učestalost i obim ponovnih inspekcija treba primijeniti u skladu sa postojećim postupkom inspekcija zasnovanih na riziku. Planiranje inspekcija u okviru upravljanja usaglašenošću treba da obuhvati:

Figure: 1. Posebnu pažnju prema pitanjima koja su dovela do eskalacije u upravljanju usaglašenošću, kao i dokazima o napretku u sprovođenju korektivnih mjera, posebno u situacijama gdje se očekuje da plan korektivnih mjera traje duže vrijeme;

Figure: 2. Kontinuirano praćenje ukupnog obuhvata inspekcija za proizvođača/distributera, kako bi se osiguralo da fokus na određena kritična područja ne dovede do zanemarivanja ostalih aktivnosti na lokaciji.

Moguće je optimalno koristiti resurse inspekcijskog tijela prilagođavanjem uobičajenog intervala inspekcija zasnovanih na riziku na osnovu neinspekcijskih mjera nadzora, kao što su periodični pisani izvještaji ili izvještavanje kroz metrike.

4.2.1.2 Pisani izvještaji i izvještavanje kroz metrike

Napredak nosioca dozvole u sprovođenju korektivnih mjera može se pratiti između inspekcija na lokaciji putem udaljenih (remote) procjena, gdje je to definisano i primjenljivo. Treba voditi računa da učestalost podnošenja izvještaja bude proporcionalna ozbiljnosti problema sa usaglašenošću, i da ne ometa sprovođenje plana korektivnih mjera.

Primjeri pisanih izvještaja uključuju:

Figure: 1. Periodično dostavljanje dogovorenog akcionog plana, koji pokazuje usaglašenost sa predloženim mjerama i rokovima;

Figure: 2. Izvještaje o internim istragama nosioca dozvole u vezi sa identifikovanim neusaglašenostima i proisteklim korektivnim mjerama;

Figure: 3. Dokaze o kontinuiranoj podršci višeg menadžmenta planu korektivnih mjera (npr. izvještaji o napretku potpisani od strane višeg menadžmenta, potvrda o dovoljnom finansijskom i kadrovskom resursu);

Figure: 4. 'Izuzetne izvještaje' koje nosilac dozvole podnosi nadležnom organu u slučaju odstupanja od ranije dogovorenih mjera (npr. kašnjenja u sprovođenju mjera) ili identifikacije dodatnih nedostataka tokom dodatnih provjera.

Izvještavanje kroz metrike takođe se može koristiti kao dokaz o efikasnosti mjera korekcije. Metrike treba pažljivo odabrati kako bi bile specifične i relevantne za usaglašenost, uzimajući u obzir resurse nacionalnog nadležnog tijela i GMP/GDP probleme koji su doveli do sprovođenja mjera upravljanja usaglašenošću. Na primjer, metrika koja mjeri blagovremenost analize stabilnosti uzoraka može se koristiti kao indikator unaprijedenog upravljanja i resursima programa stabilnosti koji je prethodno bio neadekvatan.

Nacionalno nadležno tijelo treba da zahtijeva izvještavanje i o negativnim i o pozitivnim indikatorima usaglašenosti, kako bi se obezbijedila transparentna komunikacija, kontinuirano preispitivanje odluka o riziku i koristi, i efikasnije planiranje budućih ponovnih inspekcija. Metrike treba pažljivo odabrati kako se ne bi stekao utisak da nacionalno nadležno tijelo preuzima odgovornost proizvođača ili distributera.

4.2.1.3 Mjere tržišnog nadzora

Povećani regulatorni nadzor može da uključuje uzorkovanje i ispitivanje proizvoda kompanije u okviru tržišnog nadzora, u slučajevima kada je to relevantno za identifikovane oblasti zabrinutosti. Nacionalno nadležno tijelo takođe može zahtijevati povećan nivo izvještavanja o nedostacima kvaliteta kao dodatnu mjeru nadzora tokom perioda upravljanja usaglašenošću.

Takve mjere mogu da dopune i podrže aktivnosti povezane sa inspekcijama.

4.2.2 Administrativna mjera: 'Upozoravajuća pisma' – naglašavanje problema u usaglašenosti i budućih regulatornih mjera ukoliko ne dođe do poboljšanja

'Upozoravajuća pisma' mogu se uputiti proizvođaču, distributeru ili nosiocu dozvole za stavljanje u promet kako bi se ukazalo na konkretne zabrinutosti u vezi sa usaglašenošću, relevantnu istoriju kompanije i mogućnost preduzimanja regulatornih mjera u slučaju nastavka neusaglašenosti sa GMP i/ili GDP. Gdje je primjenjivo, u pismu treba navesti konkretne mjere ili ciljeve za buduću procjenu usaglašenosti.

Upozoravajuća pisma mogu biti formatirana u skladu sa postojećim procedurama regulatornih tijela za komunikaciju sa proizvođačima, distributerima i nosiocima dozvola za promet. Treba razmotriti i mogućnost javne dostupnosti tih pisama, ukoliko to zakon dopušta. Kada je potrebno, treba poštovati zahtjeve povjerljivosti.

Nacionalno nadležno tijelo će analizirati odgovore na upozoravajuća pisma. Ishod ove analize treba uzeti u obzir prilikom donošenja odluka o strategiji upravljanja slučajem, i postupak treba da prati unaprijed definisani proces.

4.2.2.1 'Upozoravajuće pismo' proizvođaču/distributeru

Pisma mogu sadržati konkretne reference na uobičajene obaveze koje već postoje za nosioce dozvola (npr. obaveza da sertifikuju samo proizvode koji su u skladu sa dozvolom za stavljanje u promet), ali ne bi trebalo da daju instrukcije o tačnim korektivnim ili preventivnim mjerama. Pisma treba da potpiše visoko rangirana osoba iz nacionalnog nadležnog tijela koja nije bila uključena u inspekciju te lokacije, kako bi se dodatno naglasila ozbiljnost zabrinutosti u vezi sa usaglašenošću.

Pisma se mogu uputiti Kvalifikovanoj osobi (Qualified Person) ili Odgovornom licu (Responsible Person) u proizvođačkoj ili distributerskoj firmi. Ako nacionalno nadležno tijelo smatra da viši menadžment lokacije ne dobija relevantne informacije od strane navedenih osoba ili ne obezbjeđuje adekvatan nadzor i podršku za usaglašenost, pismo se može adresirati i višem menadžmentu lokacije. U slučaju velikih organizacija, pismo se može uputiti i najvišem korporativnom menadžmentu. Odgovor na ovo pismo treba zahtijevati od strane nacionalnog nadležnog tijela.

Sadržaj pisma upućenog Kvalifikovanoj osobi, Odgovornom licu, ili višem/korporativnom menadžmentu može varirati u zavisnosti od slučaja, ali može uključivati sledeće elemente:

Figure: 1. Podsjećanje proizvođača/distributera na njihovu obavezu da proizvodi budu izrađeni/distribuirani u skladu sa EU GMP/GDP;

Figure: 2. Podsjećanje proizvođača na obavezu da proizvodi budu izrađeni u skladu sa važećom dozvolom za stavljanje u promet;

Figure: 3. Zahtjev da proizvođač/distributer procijeni uzroke identifikovane neusaglašenosti tokom inspekcije;

Figure: 1. Zahtjev višem menadžmentu da iznese predloge i plan sa adekvatnim resursima koji će obezbijediti da proizvođač/distributer bude u usaglašenosti sa EU GMP/GDP do sljedeće inspekcije;

Figure: 2. Podsjećanje na mogućnost eskalacije regulatornih mjera u slučaju nastavka neusaglašenosti, što može uključivati mjere protiv dozvole i/ili izdavanje izjave o neusaglašenosti;

Figure: 3. Zahtjev za dostavljanje konkretnih metrika ili pisanih izvještaja (kao što je navedeno u tački 4.2.1.2);

Figure: 4. Podsjećanje da će učestalost inspekcija biti povećana dok se ne dokaže prihvatljiv nivo usaglašenosti;

Figure: 5. Zahtjev da proizvođač/distributer informiše sve ugovarače (naručioce usluga), uključujući i nosioca dozvole za promet (MAH), o trenutnoj situaciji u vezi sa usaglašenošću.

4.2.2.2 'Upozoravajuće pismo' nosiocu dozvole za stavljanje u promet (MAH)

U situacijama kada nacionalno nadležno tijelo smatra da nosilac dozvole za stavljanje u promet (MAH) nema dovoljan uvid u probleme usaglašenosti na inspektovanoj lokaciji, ili kada su potrebne aktivnosti MAH-a radi olakšavanja poboljšanja i/ili smanjenja rizika od prekida u snabdijevanju, može se poslati upozoravajuće pismo i MAH-u.

Prije slanja pisma MAH-u, treba uzeti u obzir odredbe o povjerljivosti između nacionalnog nadležnog tijela i inspektovane lokacije. Obavješćavanje MAH-a od strane inspektovane lokacije (vidi tačku 4.2.2.1) može olakšati kasniju direktnu komunikaciju između NCA i MAH-a, u skladu sa nacionalnim propisima.

Sadržaj pisma MAH-u može da varira u zavisnosti od specifičnosti slučaja. Elementi koji se mogu uključiti su:

Figure: 1. Podsjećanje MAH-a na njihovu obavezu da obezbijede da se proizvodi proizvode u skladu sa EU GMP i odobrenjem za stavljanje u promet;

Figure: 2. Zahtev MAH-u da procijeni uzroke loše istorije usaglašenosti, uključujući njihov nadzor nad proizvodnjom i/ili distribucijom;

Figure: 3. Procjena inspekcijskih nalaza od strane MAH-a i njihov budući plan da se proizvođač/distributer dovede u stanje usaglašenosti sa EU GMP/GDP u odgovarajućem vremenskom okviru;

Figure: 4. Podsjećanje MAH-a na mogućnost buduće eskalacije regulatornih mjera zbog neusaglašenosti inspektovane lokacije sa GMP/GDP, što može uključivati i posljedične mjere protiv njihove dozvole za stavljanje u promet;

Figure: 5. Zahtjev za planove kontingencije MAH-a u slučaju prekida u snabdijevanju uzrokovanog neusaglašenošću sa GMP/GDP;

Figure: 6. Podsjećanje MAH-a da se očekuje povećana učestalost inspekcija proizvođača/distributera dok se ne postigne prihvatljiva usaglašenost.

Kako bi se osigurala transparentnost o pogođenim proizvodima, od proizvođača treba zahtijevati da dostavi spisak svih brojeva EU dozvola za stavljanje u promet i kontakt podatke MAH-a.

Inspekcijsko tijelo može sarađivati sa nadležnim organom koji je izdao dozvolu za stavljanje u promet u vezi sa sadržajem upozoravajućih pisama MAH-ovima, kada je to prikladno. U slučaju upozoravajućih pisama koja se odnose na inspekcije koje je zahtijevala EMA za proizvode odobrene na centralnom nivou (CAP), EMA treba da bude konsultovana. Za inspekcije koje se odnose na CAP proizvode, a koje se sprovode na teritoriji nacionalnog nadležnog tijela, periodično izvješćavanje opisano u tački 5 ove procedure može ispuniti tu obavezu.

4.2.3 Administrativna mjera: Uslovno odobrenje (ograničenja sertifikata GMP / GDP koja ne uključuju izjavu o neusaglašenosti)

Radi smanjenja rizika od neusaglašenosti kod proizvođača ili distributera dok se ne završe korektivne mjere, nacionalno nadležno tijelo može odlučiti da uslovi GMP ili GDP sertifikat dodatnim kratkoročnim regulatornim mjerama.

Ograničenja mogu uključivati:

Figure: 1. **Kapacitet**, npr. 'GMP sertifikat se ne može koristiti za podršku novih zahtjeva za dozvolu za stavljanje u promet ili varijacija';

Figure: 2. **Upotreba objekata ili opreme**, npr. 'Odobrenje EU je ograničeno na proizvodne prostorije x, y i z, dok se ne unaprijede mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije';

Figure: 3. **Smanjen period važenja sertifikata**, npr. 'GMP sertifikat važi jednu godinu od datuma inspekcije. Nakon tog perioda, nastavak važenja treba da se potvrdi kod nadležnog tijela koje je izdalo sertifikat';

Figure: 4. **Upravljanje promjenama**, npr. 'S obzirom na mogućnost neefikasnog upravljanja promjenama, postojeći planovi upravljanja promjenama nakon odobrenja ne mogu se sprovesti od datuma izdavanja ovog sertifikata. Prijave koje uključuju ovu lokaciju za nove post-odobrene protokole promjena ne bi trebalo da budu odobrene'.

Ograničenja koja se uvedu na GMP ili GDP sertifikat kao rezultat upravljanja usaglašenošću treba da budu direktno povezana sa konkretnim zabrinutostima u vezi sa usaglašenošću i treba da se periodično preispituju kako bi se potvrdila njihova i dalje važeća opravdanost.

Informacije o ograničenjima na sertifikatu koje su relevantne za procjenu dokumentacije o dozvoli za stavljanje lijeka u promet treba da budu vidljive farmaceutskim ocjenjivačima širom EU putem GMP sertifikata. Ukoliko zahtjevi za povjerljivošću onemogućavaju javnu objavu tih ograničenja, treba ih navesti kao komentar o ograničenju na GMP sertifikatu, vidljiv registrovanim korisnicima EudraGMDP sistema. U slučajevima kada je proizvođaču ili distributeru poslato upozoravajuće pismo, to takođe treba da bude naznačeno kao komentar o ograničenju na GMP sertifikatu.

Radi potpune transparentnosti u vezi sa pojačanim regulatornim nadzorom, na GMP sertifikatu koji je javan treba da stoji sledeća izjava:

Figure: 1. 'GMP sertifikat izdat uz administrativne mjere opisane u postupku upravljanja usaglašenošću u okviru Zajedničkih postupaka Unije'.

5. Komunikacija mjera upravljanja usaglašenošću relevantnih za inspekcijske programe drugih nacionalnih nadležnih tijela zasnovane na riziku

Iako upravljanje usaglašenošću sprovode pojedinačna nacionalna nadležna tijela, korisno je da i druga inspekcijska tijela imaju uvid u organizacije koje su pod takvim mjerama u jednoj ili više država članica.

Upravljanje usaglašenošću može biti relevantno za više lokacija unutar multinacionalne organizacije. To može imati uticaj na inspekcijske programe zasnovane na riziku koje sprovode različita nacionalna nadležna tijela EU, EMA i EDQM. Radi obezbjeđivanja uvida drugih nacionalnih nadležnih tijela, modul za planiranje unutar EudraGMDP sistema treba da bude ažuriran u slučaju da se raspored ponovne inspekcije lokacije promijeni kao rezultat mjera upravljanja usaglašenošću.

Swako nacionalno nadležno tijelo treba da učini dostupnim informacije o lokacijama koje su pod mjerama upravljanja usaglašenošću (naziv organizacije i adresa) drugim nadležnim tijelima kroz pretražive podatke u EudraGMDP sistemu za registrovane korisnike. Inspektorati koji su zainteresovani za jednu ili više označenih organizacija treba da kontaktiraju relevantno nacionalno nadležno tijelo radi dodatnih informacija, koristeći postojeće mehanizme za razmjenu informacija unutar EU.

Važno je napomenuti da se proizvođač ili distributer koji je pod mjerama upravljanja usaglašenošću, po definiciji, smatra od strane nacionalnog nadležnog tela prihvatljivim za nastavak snabdijevanja tržišta EU, i da posjeduje važeći GMP ili GDP sertifikat. Stoga države članice treba da tretiraju informacije o takvim lokacijama kao obavještajni podatak za planiranje inspekcija, a ne kao znak neposredne neusaglašenosti koja zahtijeva hitne regulatorne ili tržišne mjere.

6. Zatvaranje slučajeva upravljanja usaglašenošću

Nakon određenog perioda sprovođenja upravljanja usaglašenošću, može se ustanoviti da je proizvođač ili distributer vratio stanje usaglašenosti na prihvatljiv nivo, ili da nije uspio da sprovede potrebna poboljšanja do nivoa koji bi spriječio potrebu za regulatornim mjerama može dovesti do toga da se razmotri njihovo sprovođenje.

Zatvaranje slučajeva upravljanja usaglašenošću treba da se evidentira ažuriranjem baze EudraGMDP. Takođe, nacionalna nadležna tijela koja su tražila informacije u skladu sa tačkom 5 treba da budu obaviještena da li se inspekcije vraćaju na redovan režim zbog postignutih poboljšanja ili se pokreću regulatorne mjere.

Proizvođači i distributeri kod kojih se tokom naknadnih inspekcija ustanovi ozbiljna neusaglašenost sa GMP ili GDP biće prijavljeni nacionalnim nadležnim organima putem brzog upozorenja, nakon objavljivanja izjave o neusaglašenosti, u skladu sa Zajedničkim postupcima Unije koji se odnose na ozbiljne neusaglašenosti u GMP i GDP.

6.1 Proizvođač / distributer je povratio prihvatljiv nivo usaglašenosti

Nakon perioda pojačanog nadzora (vidi tačku 4.2.1), ako proizvođač postigne potreban nivo usaglašenosti, slučaj upravljanja usaglašenošću može se zatvoriti. Redovni nadzor nad lokacijom se vraća u standardni program inspekcija. Moguće je da lokacija i dalje zadrži visoku ocjenu rizika unutar sistema inspekcija zasnovanih na riziku (RBI) sve dok se ne potvrdi dosljedna usaglašenost sa EU GMP/GDP standardima.

Povratak na standardni režim nadzora treba da bude saopšten proizvođaču/distributeru od strane nacionalnog nadležnog tijela.

6.2 Proizvođač / distributer nije postigao prihvatljiv nivo usaglašenosti

Ako proizvođač ili distributer ne uspije da pokaže neophodna poboljšanja, ili ako se usaglašenost nastavi pogoršavati, nacionalno nadležno tijelo treba da eskalira slučaj ka razmatranju regulatornih mjera. Dokazi prikupljeni tokom perioda pojačanog nadzora (vidi tačku 4.2.1) mogu se koristiti kao podrška predlogu za sprovođenje mjera.

Preporuke za regulatorne mjere u načelu treba da budu potkrijepljene nalazima sa nedavne inspekcije (obično ne starije od tri mjeseca). Ovo je važno da bi se (i) verifikovali pokazatelji pogoršanja usaglašenosti utvrđeni tokom analize dokumentacije, i (ii) smanjile mogućnosti za pravne prigovore na sprovedene regulatorne mjere.

Odluka o eskalaciji u pravcu regulatornih mjera mora biti formalno saopštena proizvođaču/distributeru od strane nacionalnog nadležnog tijela.