

Inspekcija proizvođača i uvoznika lijekova

1. Uvod

U skladu sa članovima 42 i 111 Direktive 2001/83/EC i članovima 90 i 123 Regulative 2019/6 i članom 3 Direktive 91/412/EEC inspekcije proizvođača i uvoznika lijekova se vrše i u skladu sa članovima 63(4) Regulative (EU) br. 536/2014 a, za ispitivane veterinarske lijekove, kada to nalaže nacionalno zakonodavstvo, vrše se inspekcije proizvođača i uvoznika ispitivanih lijekova.

Dodatno, član 111 Direktive 2001/83/EC i član 123 Regulative 2019/6 uključuju odredbe o inspekciji proizvođača i uvoznika aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali.

Svrha ovog dokumenta je da pruži uputstva o sprovođenju inspekcije kako bi se uskladile inspekcijske procedure, dinamika njihovog sprovođenja i naknadne procedure, čime bi se obezbijedio dosljedan pristup procjeni i donošenju odluka od strane nadležnih organa.

Poglavlja 2-9 ove procedure primjenjuju se na proizvođače, i gdje je to prikladno, na uvoznike lijekova, ispitivane lijekove ili aktivne supstance. Aneksi daju dodatne posebne odredbe:

Aneks 1 uključuje posebne odredbe za inspekciju proizvođača i uvoznika lijekova;

Aneks 2 uključuje posebne odredbe za inspekciju proizvođača i uvoznika ispitivanih lijekova;

Aneks 3 obuhvata posebne odredbe za inspekciju proizvođača i uvoznika aktivnih supstanci.

2. Opšta razmatranja za inspekcije

2.1 Primarna uloga inspektora je zaštita javnog zdravlja u skladu sa odredbama Unije.

2.2 Funkcija inspektora je da obezbijedi da se proizvođači pridržavaju GMP principa i smjernica, uključujući odredbe o licenciranju, dozvola za promet i proizvodnju dozvole i odobrenja za klinička ispitivanja.

2.3 Primarni cilj inspektora je da utvrdi da li su različiti elementi u okviru sistema obezbjeđenja kvaliteta efikasni i adekvatni za postizanje usaglašenosti sa GMP principima. Pored toga, cilj je da se utvrdi da li su lijekovi u skladu sa dozvolom za stavljanje u promet.

2.4 Inspektori treba da nastoje da stvore pozitivnu atmosferu tokom inspekcije.

2.5 Inspektor treba da bude svjestan svog uticaja u procesima donošenja odluka. Inspektor treba da odgovara na pitanja, ali izbjegava da bude konsultant.

2.6 Zadatak inspektora nije ograničen samo na otkrivanje nedostataka i odstupanja. Inspekcija bi obično trebalo da sadrži obrazovne i motivacione elemente.

2.7 Široka raznolikost objekata (u pogledu fizičke organizacije i upravljačke strukture) zajedno sa raznovrsnošću proizvoda i proizvodnih procesa, kao i analitičkih metoda znači da je od suštinskog značaja da inspektori na licu mjesta procijene stepen usaglašenosti sa GMP.

2.8 Neophodan je dosljedan pristup evaluaciji GMP standarda kompanija.

2.9 Inspekcije mogu poremetiti uobičajene radne obrasce u kompaniji. Stoga, inspektori treba da vode računa da ne dovedu proizvod u opasnost i da svoj posao obavljaju pažljivo i planirano.

2.10 Inspektori će, tokom vršenja inspekcije, imati pristup povjerljivim informacijama i sa njima treba da postupaju sa integritetom i dužnom pažnjom.

2.11 Prije sprovođenja same inspekcije inspektor se može konsultovati sa ekspertima iz određene oblasti.

3. Planiranje i priprema inspekcije

3.1 Nadležni organ treba da unapred planira inspekciju i sačini program. Ovaj program treba da obezbijedi da se dinamika sprovođenja inspekcije pojedinačnih proizvođača može poštovati kako je planirano. Moraju se odrediti i staviti na raspolaganje dovoljna sredstva kako bi se obezbijedilo da se određeni program inspekcija može sprovesti na odgovarajući način. Planiranje inspekcijskih nadzora treba da se vrši po proceduri Unije „Model za planiranje na osnovu rizika za inspekcije proizvođača“.

3.2 Priprema inspekcije: prije sprovođenja inspekcije inspektor(i) treba da se upoznaju sa kompanijom koju će da inspektuju.

3.3 To može da uključi sljedeće:

- procjena master fajla proizvodnog mjesta;
- pregled lijekova koje kompanija proizvodi/uvozi;
- pregled izvještaja sa prethodnih inspekcija;
- pregled naknadnih radnji (ako ih ima) koje proizilaze iz prethodnih inspekcija;
- upoznavanje sa relevantnim aspektima dozvole za proizvodnju uključujući varijacije;
- pregled svih varijacija dozvole za proizvodnju;
- pregled povlačenja proizvoda koje je započela prethodna inspekcija;
- ispitivanje relevantnih nedostataka lijeka prijavljenih od strane prethodne inspekcije;
- pregled analize svih uzoraka analiziranih od strane OMCL-a od prethodne inspekcije;
- pregled svih posebnih standarda ili smjernica u vezi sa lokacijom koja treba da se inspektuje;
- pregled relevantnih djelova dozvole za stavljanje u promet jednog, ili više odabranih lijekova koji će biti ispitivani tokom inspekcije;
- pregled varijacija dozvola za stavljanje u promet, podnesenih, odobrenih i odbijenih;
- pregled informacija dostupnih u regulatornim bazama podataka (EudraGMDP, pisma upozorenja FDA itd.);
- pregled značajnih promjena opreme, procesa i podataka vezano za ključno osoblje;
- pregled (ili priprema) sažetaka za konkretnu inspekciju koja treba da se sprovede kako bi se izbjeglo propuštanje važnih GMP aspekata.

Preporučuje se da inspektori pripreme plan inspekcije koji može uključivati sljedeće:

- ciljeve i obim inspekcije, u svjetlu prethodnih inspekcija;
- identifikacija osoblja direktno odgovornog za proizvodnju i kontrolu kvaliteta/obezbjedenje kvaliteta. U slučajevima kada se određeni proizvodi i/ili procesi trebaju pregledati, identifikacija osoblja direktno odgovornog za te proizvode i/ili procese;

- identifikaciju članova inspekcijskog tima i njihove uloge, ako će više od jednog inspektora da sprovodi inspekciju;
- datum i mjesto vršenja inspekcije;
- identifikaciju organizacionih jedinica koje treba inspektovati;
- očekivano vrijeme i trajanje svake veće inspekcijske aktivnosti (prostorije, procesi itd.);
- uzorci (ako ih ima) koje treba uzeti;
- termin završnog sastanka;
- okvirni raspored za dostavljanje izvještaja o inspekciji.

4. Koraci inspekcije

4.1 Najava inspekcije: Nadležni organi imaju pravo da sprovedu inspekciju u bilo koje vrijeme (uključujući i rad u smjenama). Inspekcijski nadzor se može prethodno najaviti. Slanjem obaveštenja o danima kada će inspekcija biti sprovedena i dužine njenog trajanja, osigurava se da ciljevi sprovođenja inspekcije budu poznati kompaniji, a samim tim će relevantno osoblje i dokumentacija biti lakše dostupni.

4.2 Uvodni sastanak: Inspektor, zajedno sa pratećim službenikom, ili ekspertom, se obično sastaje sa rukovodstvom i ključnim osobljem kompanije kako bi se predstavio i razgovarao o planu inspekcije (što je naravno podložno nenajavljenim promjenama).

Tokom ovog sastanka inspektor treba da učini sljedeće:

- navede svrhu i obim inspekcijskog nadzora;
- pregleda upravljačku strukturu kompanije (organizaciona šema);
- navede dokumentaciju koja može biti potrebna tokom inspekcije.

Tokom uvodnog sastanka, koji obično ne bi trebalo da traje više od 30 minuta, kompanija treba da:

- opiše sistem upravljanja kvalitetom, kada se to od nje traži;
- objasni značajne promjene u prostorijama, opremi, proizvodima i osoblju od posljednje inspekcije;
- objasni kako su otklonjeni nedostaci ako ova informacija već nije proslijeđena nadležnom organu;
- odredi lica koja će pratiti inspektora tokom inspekcije;
- dodijeli prostoriju za inspektora kada se to zatraži.

4.3 Inspekcija pogona: brzi obilazak pogona je često koristan za upoznavanje sa lokacijom i svim većim promjenama. Inspektori mogu pratiti logičan slijed polaznih materijala, robe u skladište, kroz proizvodne prostore, oblasti kontrole kvaliteta do skladišta za puštene gotove proizvode, uzimajući u obzir detaljne GMP smjernice. Ovo bi moglo biti praćeno detaljnim obilaskom pogona kako bi se utvrdilo da li su objekti i oprema odgovarajućeg rasporeda i dizajna i da li način na koji se koriste odgovara namijenjenim operacijama. U nekim slučajevima neposredna inspekcija po dolasku na lokaciju može biti od koristi.

Na riziku zasnovan pristup u sprovođenju inspekcije podrazumijeva da se tokom brzog obilaska pogona ili pregleda dokumenata traže signali koji bi mogli da ukažu na problem sa lijekom, procesom ili

sistemom i fokusiranje inspekcije na ove oblasti, te postojanje fleksibilnog plana inspekcije. Isto tako, svaka identifikacija visokog rizika tokom inspekcije može dovesti do promjene plana inspekcije kako bi se detaljnije ušlo u identifikovanu oblast.

Ponekad je prikladno skupiti sve napore za jedno odjeljenje kompanije ako postoje posebni problemi ili zahtjevi, npr. odjeljenje koje proizvodi samo sterilne forme, ili nesterilne oblike. Treba uključiti relevantne servisne oblasti, npr. sistemi za vodu, paru i ventilaciju/usisavanje prašine i inženjersku podršku.

Tokom inspekcije inspektor treba uvijek da razgovara sa osobljem o zapažanjima do kojih dođe, kao i sa, nadzornicima i operaterima kako bi se utvrdile činjenice, ukazalo na problematična područja i procijenilo znanje i kompetentnost ovog osoblja.

4.4 Pregled dokumentacije: cijeli sistem dokumentacije, bazirano na specifikacijama, formule za proizvodnju i uputstva za obradu i pakovanje, procedure i evidencije koje pokrivaju različite operacije proizvodnje, kontrolu kvaliteta i distribuciju treba provjeriti ispitivanjem konkretnih primjera kako tokom upotrebe, tako i nakon sakupljanja u evidenciju o cijeloj seriji.

4.5 Opšta GMP inspekcija će obično, kako bi se procijenila usaglašenost sa odredbama i uslovima dozvole za proizvodnju, uključiti ispitivanje sljedećeg:

- Usaglašenost sa dobrom proizvođačkom praksom;
- Usaglašenost sa dozvolom za stavljanje u promet;
- Upravljanje kvalitetom;
- Osoblje;
- Prostorije i oprema;
- Dokumentacija;
- Proizvodnja;
- Kontrola kvaliteta;
- Ugovorna proizvodnja i analiza;
- Reklamacije i povlačenje proizvoda;
- Samoinspekcija.

4.6 Ugovorna proizvodnja i analiza: ugovorene operacije i odgovornosti različitih strana treba da budu jasno identifikovane. Treba da se ispita da li je ugovor strana usaglašen sa detaljnim GMP smjernicama.

4.7 Reklamacije i povlačenje proizvoda: sistem za evidentiranje i razmatranje reklamacija, kao i sistem za povlačenje serija lijekova unutar i van država članica treba da se ispituju tokom inspekcije. Potrebno je razgovarati o prijavama nedostataka i povlačenjima.

4.8 Samoinspekcija: treba ispitati sistem za obavljanje samoinspekcija u kompaniji, iako inspektor obično ne bi trebalo da čita same izvještaje.

4.9 Inspekcija u vezi sa proizvodom obično će, kako bi se procijenila usaglašenost sa specifikacijama dozvole za stavljanje u promet, uključiti ispitivanje specifične dokumentacije koja se odnosi na jednu ili više kompletnih serija određenog proizvoda, uključujući sljedeće:

- Standardne operativne procedure (SOP);
- provjera kvaliteta proizvoda;
- Proizvodne formule, evidencije i uputstva;
- Specifikacije, uzorkovanje i metode analize komponenti, polaznih materijala, međuproizvoda i gotovih proizvoda.

4.10 Za aktivne supstance koje se koriste kao početni materijali: takođe treba izvršiti provjeru kako bi se obezbijedilo da nosilac dozvole za proizvodnju ispunjava zahtjeve iz člana 46 (f) Direktive 2001/83/EC sa izmjenama i dopunama i člana 93 (2) Regulative 2019 /6 i ima uspostavljene sisteme i procedure da se kao polazni materijal koriste samo aktivne supstance koje su proizvedene u skladu sa detaljnim uputstvima o Dobroj proizvođačkoj praksi za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali.

5. Završni sastanak

5.1 Kada je inspekcija završena, inspektor treba da sumira nalaze na završnom sastanku sa predstavnicima kompanije, obično sa tehničkim rukovodstvom uključujući ključno osoblje i po mogućnosti dio, ili cijelo više rukovodstvo, ukoliko se razlikuje od ključnog osoblja.

5.2 Završni sastanak je značajan dio inspekcije. Treba razgovarati o nedostacima uočenim tokom inspekcije. O njihovom značaju takođe treba razgovarati kako bi se odredili rokovi njihovo otklanjanje.

5.3 Kompanija bi trebalo da bude saglasna sa činjenicama i objektivnim dokazima koji podržavaju zapažanja. Ona može, ako želi, da razgovara o početnim prijedlozima za korektivne mjere.

5.4 Koliko je moguće, sva relevantna zapažanja treba da budu izložena na ovom sastanku kako bi kompanija mogla da u najkraćem mogućem roku pokrene neophodne korektivne mjere.

5.5 U slučaju ozbiljnih nedostataka koji dovode do mogućeg ozbiljnog rizika za pacijente, inspektor treba da preduzme hitne mjere.

6. Izvještaj o inspekciji

6.1 Izvještaji o inspekciji treba da se zasnivaju na bilješkama napravljenim tokom inspekcije. Ove bilješke treba da budu jasne i čitljive.

6.2 Izvještaj o inspekciji treba da da kratak opis kompanije i njenih aktivnosti, opis same inspekcije i nalaza, zapažanja i nedostataka koje je uočio inspektor.

6.3 Izvještaj treba da bude u skladu sa formatom izvještaja o GMP inspekciji Unije.

6.4 Sadržaj inicijalnog izvještaja o inspekciji treba poslati kompaniji na komentare kako bi se omogućilo da izvještaj bude finalizovan u relevantnom vremenskom okviru zahtjeva za inspekciju i da bi se omogućilo, ako je primjenjivo, izdavanje GMP sertifikata u zakonskom roku od 90 dana.

7. Dinamika sprovođenja inspekcije

Dinamika sprovođenja inspekcija može se zasnivati na proceduri Unije „ Model za planiranje inspekcija farmaceutskih proizvođača lijekova na osnovu procjene rizika”.

8. Upravljanje kvalitetom aktivnosti inspektora

8.1 Većina inspektora rade sami ili, najviše, u parovima. Treba uzeti u obzir mogućnost da specijalista učestvuje u inspekciji. Trebalo bi da postoji sistem za praćenje i kontrolu rada inspektora kako bi se obezbijedio ispravan i dosljedan pristup u različitim situacijama i između različitih inspektora. Nadzor treba planirati da bi se procijenilo barem sljedeće:

- obim i dubina inspekcije;
- mogućnost uočavanja nedostataka;
- procjena ozbiljnosti nedostataka;
- preporučene radnje;
- djelotvornost sprovođenja utvrđene radnje.

8.2 Ovaj sistem kvaliteta treba da uključi periodične zajedničke posjete sa višim ili specijalističkim inspektorima, i praćenje preporuka i naknadne mjera.

9. Glosar

Definicije pojmova u detaljnim uputstvima objavljenim u Dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove u Evropskoj uniji, tom 4 su primjenljive na ovaj dokument. Pored toga, primjenjuje se sljedeće:

Inspekcija: Procjena usaglašenosti sa GMP principima Unije na licu mjesta koju vrše službenici nadležnih organa Unije.

Opšta GMP inspekcija (koja se takođe naziva redovna, periodična, planirana, ili rutinska) treba da se sprovede prije nego što se izda dozvola iz člana 40 Direktive 2001/83/EC i člana 88 Regulative 2019/6 i periodično nakon toga kako je potrebno da se procijeni usaglašenost sa rokovima i uslovima dozvole za proizvodnju. Ova vrsta inspekcije takođe može biti neophodna za značajnu varijaciju dozvole za proizvodnju i ako postoji istorija neusaglašenosti. Ovo uključuje naknadne inspekcije radi praćenja korektivnih radnji koje su potrebne nakon prethodne inspekcije.

Procjena laboratorija za kontrolu kvaliteta na licu mjesta je obično dio GMP inspekcije.

Inspekcije proizvoda ili procesa (takođe koje se nazivaju inspekcije koje prethode izdavanju dozvole, specijalne, okrenute ka rješavanju problema) fokusiraju se na usaglašenost proizvođača sa uslovima i odredbama dozvole za stavljanje u promet i na proizvodnju i dokumentaciju u vezi sa proizvodom. Takođe je indikovana kada se reklamacije i povlačenja proizvoda mogu odnositi na jedan proizvod ili grupu proizvoda ili postupke obrade (npr. sterilizacija, obilježavanje itd.).

Ugovorene laboratorije za kontrolu kvaliteta u skladu sa članom 20(b) Direktive 2001/83/EC ili članom 30 Regulative 2019/6 ili članom 61(1) Regulative (EU) br. 536/2014 podliježu ovim inspekcijama.

Izvještaj o inspekciji: Izvještaj koji je pripremio službenik nadležnog organa u kome se navodi da li je kompanija koja je inspektovana generalno usaglašena sa zahtjevima Direktive (EU) 2017/1572, Delegirane regulative (EU) 2017/1569 i/ili 91/412/EEC i da li je proizvođač prihvatljiv za date proizvode. Primjenjuje se format izvještaja Unije.

Dodatak 1

Sprovođenje inspekcije proizvoda

Uvod

Svrha ovog dodatka je da naznači mjeru do koje inspektor može biti uključen:

- (a) procjena prije stavljanja u promet zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet
- (b) procjena usaglašenosti sa odredbama i uslovima dozvole za stavljanje u promet izdate u Evropskoj uniji i u vezi sa članom 58 EC/726/2004.

Uloga inspektora u procjeni zahtjeva za stavljanje u promet

Provjera dozvola:

Potrebno je da postoji sistematska procedura u kojoj osoba odgovorna za procjenu zahtjeva konsultuje inspekciju. Obim takvih konsultacija zavisi od prirode proizvoda, uključenih proizvodnih i kontrolnih operacija i od kvaliteta zahtjeva.

Konsultacije treba da uključuju sljedeće:

- Provjeru da li predloženi proizvođač posjeduje odgovarajuće dozvole za proizvodnju za dati proizvod (član 40 Direktive 2001/83/EC i član 88 Regulative 2019/6).
- Provjeru da li postoji odgovarajuća dozvola tamo gdje se predlaže uvoz iz treće zemlje (član 40 Direktive 2001/83/EC i član 88 Regulative 2019/6).
- Provjera da je bilo koja laboratorija za kontrolu kvaliteta provjerena i odobrena (član 20(b) Direktive 2001/83/EC ili član 30 Regulative 2019/6), uključujući inspekcije trećih zemalja.

Uloga inspektora u procjeni usaglašenosti sa dozvolama za stavljanje u promet

Inspektor vrši inspekciju proizvođača kako bi procijenio njegovu usaglašenost sa GMP. GMP podrazumijeva da su sve proizvodne operacije u skladu sa relevantnom dozvolom za stavljanje u promet (član 5 Direktive (EU) 2017/1572 i 91/412/EEC). Inspektor je takođe u poziciji da provjeri da li se informacije koje se odnose na proizvodnju i kontrolu proizvoda koji su navedeni u zahtjevu za dobijanje dozvole za promet za taj proizvod, zajedno sa izmjenama tokom procjene, poštuju u proizvodnji serije tog proizvoda.

U određenim okolnostima, na primjer u vezi sa biološkim, biotehnološkim i drugim proizvodima visoke tehnologije, može biti prikladno da inspektor bude u pratnji relevantnog procjenitelja. Isto tako, inspektor može biti u pratnji eksperta nadležnog organa za određenu vrstu proizvoda ili nezavisnog eksperta kojeg imenuje nadležni organ.

Inspektor treba da ima sve relevantne djelove iz zahtjeva za dozvolu za stavljanje u promet pri ruci tokom inspekcije radi lakšeg snalaženja. Ovo bi bilo znatno olakšano ako bi inspektoru bio lako dostupan ažuriran kratak sadržaj ovih djelova.

Sprovođenje inspekcije

Usaglašenost sa hemijskim i farmaceutskim podacima navedenim i odobrenim u zahtjevu za stavljanje u promet

Pregledom svih relevantnih objekata, opreme i dokumenata inspekcijom treba da se provjeri da li se striktno poštuju informacije date u zahtjevu za dobijanje dozvole za promet. Ovaj provjera može da uključi sljedeće:

- (a) sastav lijeka;
- (b) spremnik;
- (c) proizvodnu formulu;
- (d) proizvodni proces uključujući kontrole tokom procesa;
- (e) izvor i prirodu aktivnih sastojaka;
- (f) ostale sastojke;
- (g) materijale za pakovanje;
- (h) testove intermedijera;
- (i) testove gotovih proizvoda;
- (j) obilježavanje;
- (k) sve druge podatke koje zahtijevaju procjenitelji, uključujući tekuće studije stabilnosti.

Pored ove provjere, treba imati na umu i sljedeće specifične tačke:

Uzorci

Treba uzeti u obzir uzimanje sljedećih uzoraka:

- (a) aktivni sastojak (ako je dostupan materijal iz više od jednog izvora, uzeti uzorak od svakog);
- (b) pomoćne supstance (mogu se uzeti uzorci nefarmakopejskih i netipičnih materijala);
- (c) gotov proizvod (dovoljan da se izvrši analiza potpunog udvostručenja i da se ispune zakonske odredbe države članice);
- (d) naljepnica;
- (e) ištampane kutije;
- (f) tehnička lista.

Ako se uzorci gotovih proizvoda uzimaju direktno sa tržišta, kompanija treba da dostavi relevantne uzorke:

- (a) aktivnih sastojaka;
- (b) pomoćnih supstanci nadležnim organima na zahtjev;
- (c) bilo koji drugi uzorak koji procjenitelj zahtijeva.

Svi uzorci treba da se predaju na testiranje/pregled i, ako to rezultati nalažu, treba preduzeti neophodne mjere za praćenje.

Kopije dokumenata

Ako je potrebno, tokom inspekcije treba uzeti kopije specifikacije gotovog proizvoda i metode analize koje se odnose na uzorke (ako ih ima).

Ako je potrebno, kopije dokumenta o proizvodnji serije i specifikacije gotovog proizvoda i metode analize treba dostaviti nadležnom organu na zahtjev.

Reklamacije

Provjeriti sve reklamacije vezano za proizvod.

Izmjene i varijacije

Nakon izdavanja dozvole za stavljanje u promet, nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet može naknadno da podnese zahtjev za izmjene prvobitno datih informacija koje treba da odobri nadležni organ.

Kada su takve izmjene odobrene od strane nadležnog organa, inspektor treba da provjeri da li su izmjene ubrzo nakon što ih je odobrio nadležni organ uvrštene u glavni dokument na koji se izmjena odnosi.

Pregled dokumentacije o proizvodu

Ovo treba da bude sprovedeno na način opisan u odjeljku 12 glavne smjernice. Treba pregledati dokumentaciju za određeni broj serija.

Odjeljak 6.9 Pravilnika koji reguliše lijekove u Evropskoj uniji, tom 4, preporučuje da se izvrši procjena trenda rezultata analitičkih testova. Ako je to učinjeno, procjenu treba preispitati.

Dodatak 2

Sprovođenje inspekcije za ispitivane lijekove za humanu upotrebu

Uvod

Svrha ovog dokumenta je da definiše posebne odredbe za inspekciju proizvođača ispitivanih lijekova.

Djelokrug

Ova smjernica se primjenjuje na inspekciju proizvođača, uvoznika ili analitičkih laboratorija ovlašćenih u skladu sa članom 61 (1) Regulative (EU) br. 536/2014 od strane nadležnog organa date države članice. Takođe se primjenjuje na inspekcije proizvođača sa sjedištem u trećim zemljama gdje se oni inspektuju u skladu sa članom 63 (4) Regulative (EU) br. 536/2014. U oba slučaja inspekcija se vrši u ime Evropske unije i sve države članice priznaju rezultat.

Član 63(1) Regulative (EU) br. 536/2014 predviđa da se ispitivani lijekovi proizvode primjenom proizvođačke prakse koja obezbjeđuje kvalitet takvih lijekova kako bi se zaštitila sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost kliničkih podataka dobijenih kliničkim ispitivanjem. U nekim slučajevima će doći do preklapanja između dobre proizvođačke i dobre kliničke prakse. Primjeri uključuju: puštanje u promet ispitivanih lijekova, stvaranje sistema za otkrivanje šifre u hitnim slučajevima u "slijepim" kliničkim ispitivanjima, pripremu ispitivanih proizvoda na ispitivanim mjestima uključujući obilježavanje, reklamacije, neželjene događaje i povlačenje. Države članice, posebno one koje imaju odvojene inspektorate za ove dobre prakse, treba da obezbijede da se identifikuju oblasti preklapanja, da se razumiju odgovornosti i da inspekcije obavljaju inspektori koji su adekvatno kvalifikovani i obučeni.

Inspekcija može biti više povezana sa proizvodom ili procesom kada se fokusira na pridržavanje proizvođača dosijea ispitivanog medicinskog proizvoda dostavljenog nadležnom organu kako bi se dobila dozvola za sprovođenje kliničkog ispitivanja u skladu sa članom 5.1 Regulative (EU) br. 536/2014 i na proizvodnu dokumentaciju koja se odnosi na proizvod ili na određeni proizvodni proces.

OVAJ ANEKS TREBA TUMAČITI ZAJEDNO SA GLAVNOM PROCEDUROM. ANEKS PRUŽA SAMO DODATNE INFORMACIJE.

Opšte obaveze

Države članice

Države članice treba da uspostave pravni i administrativni okvir u okviru kojeg funkcionišu inspekcije koje se odnose na klinička ispitivanja uključujući inspekcije dobre proizvođačke prakse koje se primjenjuju na ispitivane lijekove.

Inspektorima treba dati službenu legitimaciju, koja podrazumijeva ovlašćenja za ulazak, pristup podacima i prikupljanje uzoraka i dokumenata u svrhu inspekcije. Države članice treba da obezbijede dovoljno resursa na svim nivoima za efikasnu provjeru usaglašenosti sa GMP za ispitivane lijekove i da su inspektori kompetentni i obučeni za obavljanje zadataka na način kako je navedeno u detaljnim smjernicama za kvalifikacije GMP inspektora angažovanih u procesu provjere usaglašenosti sa GMP ispitivanih lijekova.

Inspektorati treba da usvoje sisteme kvaliteta kako bi obezbijedili dosljednost pristupa inspekciji i evaluaciji nalaza. U okviru sistema kvaliteta inspekcije bi trebalo da razviju detaljne procedure u skladu sa ovom smjernicom koje bi odgovarale nacionalnim zahtjevima i praksi, ali koje su u skladu sa procedurama dogovorenim na nivou Unije, kao što su formati izvještaja za razmjenu informacija.

Opšta razmatranja o inspekcijama ispitivanih lijekova

Primarni cilj inspektora treba da bude da utvrdi da li su različiti elementi u okviru sistema obezbjeđenja kvaliteta efikasni i pogodni za postizanje usaglašenosti sa GMP principima. Pored toga, i da utvrdi da li su ispitivani lijekovi u skladu sa dosijeima dostavljenim nadležnom organu radi dobijanja dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja u skladu sa članom 5.1 Regulative (EU) br. 536/2014.

Inspekcije u vezi sa proizvodom ili procesom (takođe se zovu posebne ili inspekcije orjentisane na rješavanje problema) su potrebne da bi se procijenilo da li se proizvođač pridržava dosijea ispitivanog lijeka i način na koji se vodi dokumentacija serije. Takođe je potrebna kada se reklamacije, povlačenje ili obrasci neželjenih događaja mogu odnositi na jedan proizvod ili grupu proizvoda ili postupke obrade (npr. sterilizacija, obilježavanje itd.). Ove inspekcije mogu biti pokrenute tako što ocjenjivač postavlja pitanja tokom evaluacije zahtjeva za dobijanje dozvole za sprovođenje kliničkog ispitivanja ili dozvole za stavljanje u promet. One takođe mogu pokrenute pitanjima postavljenim tokom GCP inspekcije.

Procedure inspekcije

Priprema za inspekciju: prije sprovođenja inspekcije inspektor treba da se upozna sa organizacijom koja će biti predmet inspekcije.

To može da uključi sljedeće:

Figure: 1. Pregled relevantnih djelova dosijea ispitivanog lijeka za jedan ili više odabranih proizvoda koji se ispituju tokom inspekcije, uključujući i istoriju.

Figure: 2. Za pokrenute inspekcije, pregled pitanja koja postavlja procjenjivač ili GCP inspektor (proizlazi iz GCP inspekcije).

Pregled dokumentacije

Sistem dokumentacije, zasnovan na specifikaciji proizvoda, procedurama i evidenciji koje pokrivaju različite operacije proizvodnje, kontrole kvaliteta i distribucije treba provjeriti ispitivanjem konkretnih primjera, kako tokom upotrebe tako i nakon kompilacije u kompletnu evidenciju serije. Kontrola promjena i sljedljivost promjena trebaju biti ispitane.

Opšta inspekcija orijentisana na GMP obično će, kako bi se procijenila usaglašenost sa uslovima i odredbama dozvole za proizvodnju, uključiti ispitivanje dokumentacije koja se odnosi na:

Figure: 1. Specifikaciju proizvoda;

Figure: 2. Proceduru puštanja serije u dva koraka i uloga QP-a uključujući procjenu proizvoda uvezenih iz trećih zemalja.

Inspekcija u vezi sa proizvodom obično će, kako bi se procijenila usaglašenost sa odredbama i uslovima dosijea ispitivanog lijeka, uključiti ispitivanje specifične dokumentacije koja se odnosi na jednu ili više kompletiranih serija određenog proizvoda, uključujući:

Figure: 1. Standardne operativne procedure (SOP);

Figure: 2. Specifikaciju proizvoda.

Reklamacije i povlačenje

Sistem za evidentiranje i razmatranje reklamacija, interakcije sa osobljem za klinička istraživanja, kao i sistem za povlačenje serija ispitivanih lijekova unutar država članica i van njih treba da budu ispitani tokom inspekcije. Sistem za preuzimanje informacija o povlačenju komparativnih proizvoda takođe treba da bude uključen.

Potrebno je ispitati dosije sa reklamacijama. Dodatno je potrebno diskutovati o prijavama nedostataka kvaliteta i povlačenjima.

Završni sastanak

U slučaju ozbiljnih nedostataka koji mogu dovesti do ozbiljne opasnosti za ispitanike, inspektor treba da preduzme hitne mjere.

Aneks 3

Sprovođenje inspekcije proizvođača aktivnih supstanci

Uvod

Svrha ovog dokumenta je da pruži uputstva o sprovođenju inspekcije proizvođača aktivnih supstanci iz člana 111 Direktive 2001/83/EC i člana 123 Regulative 2019/6 u cilju usaglašavanja inspekcijskih postupaka, dinamike sprovođenja inspekcije i naknadnih procedura, čime se obezbjeđuje dosljednost pristupa procjeni i donošenju odluka od strane nadležnih organa.

Djelokrug

Ovo uputstvo se odnosi na inspekciju proizvođača aktivnih supstanci.

OVAJ ANEKS TREBA TUMAČITI ZAJEDNO SA GLAVNOM PROCEDUROM. ANEKS SAMO PRUŽA DODATNE INFORMACIJE.

Opšte obaveze

Države članice

Države članice treba da uspostave pravni i administrativni okvir u kojem funkcionišu inspekcije koje se odnose na inspekciju dobre proizvođačke prakse (GMP) koja se primjenjuje na aktivne supstance.

Inspektorima treba izdati službenu identifikaciju koja podrazumijeva ovlašćenja za ulazak, pristup podacima i prikupljanje uzoraka i dokumenata u svrhu inspekcije.

Države članice treba da obezbijede dovoljno resursa na svim nivoima za efikasnu provjeru usaglašenosti sa GMP za aktivne supstance, kao i kompetentnost i obučenost svih inspektora u svrhu obavljanja svojih zadataka.

Inspektorati treba da usvoje sisteme kvaliteta kako bi obezbijedili konzistentnost pristupa inspekciji i evaluaciji nalaza. U okviru sistema kvaliteta inspekcije bi trebalo da razviju detaljne procedure u skladu sa ovom smjernicom kako bi odgovarale nacionalnim zahtjevima i praksi, ali u skladu sa procedurama dogovorenim na nivou Unije, kao što su formati izvještaja za razmjenu informacija.

Opšta razmatranja o inspekciji aktivnih supstanci

Primarni cilj inspektora treba da bude da utvrdi da li su različiti elementi u okviru sistema obezbjeđenja kvaliteta efikasni i pogodni za postizanje usaglašenosti sa GMP principima i farmakopejskim zahtjevima. Pored toga, kada je inspekciju zatražio, na primjer, EDQM u cilju provjere da li su podaci dostavljeni radi dobijanja sertifikata usaglašenosti u skladu sa monografijama Evropske farmakopeje, to se takođe mora procijeniti.

Proizvodnja aktivnih supstanci je definisana u članu 46a Direktive 2001/83/EC tako što uključuje

- cijelu i djelimičnu proizvodnju ili uvoz aktivne supstance koja se koristi kao polazni materijal;

Figure: 1. i različite procese podjele, pakovanja ili opremanja prije njegove ugradnje u lijek, uključujući prepakivanje ili ponovno obilježavanje, koje vrši distributer početnih materijala.

Nadzorni organi EU su se složili da se prema članovima 4 (3) i 95 Regulative 2019/6, gornja definicija primjenjuje na proizvodnju aktivnih supstanci koje se koriste kao početni materijali u veterinarskim lijekovima.

Stoga će se vršiti inspekcije lokacija koje proizvode aktivne supstance, kao i onih gdje se aktivne supstance uvoze, pakuju ili ponovo obilježavaju.

Treba napomenuti da je Dio II EU Smjernica za dobru proizvođačku praksu primjenjiv samo na korake proizvodnje prije nego što aktivna supstanca postane sterilna. Sterilizacija i aseptička obrada sterilnih aktivnih supstanci treba da se obavljaju u skladu sa principima i GMP smjernicama kao što je utvrđeno u Direktivama 91/412/ECC, (EU) 2017/1572 i Delegiranoj regulativi (EU) 2017/1569, i tumačeno u dijelu I GMP vodiča uključujući njegov Aneks 1.

Krv i plazma su isključeni, iz razloga što Direktiva 2002/98/EC i tehnički zahtjevi koji podržavaju tu direktivu propisuju detaljne zahtjeve za prikupljanje i testiranje krvi; međutim, uključene su aktivne supstance koje se proizvode korišćenjem krvi ili plazme kao sirovine. U slučaju ektoparazitocida za veterinarsku upotrebu, mogu se koristiti drugi standardi osim smjernica koji obezbjeđuju da je materijal odgovarajućeg kvaliteta.

Takođe treba napomenuti da Odjeljak 19 Dijela II pokriva proizvodnju novih aktivnih supstanci koje se koriste u proizvodnji ispitivanih lijekova i iako se preporučuje njegova primjena u ovom slučaju, zakonodavstvo Unije to ne zahtijeva.

Procedure inspekcije

Priprema inspekcije: prije sprovođenja inspekcije inspektor treba da se upozna sa organizacijom koja se inspektuje.

Ovo može da uključi sljedeće:

Figure: 1. Pregled relevantnih djelova master fajla aktivne supstance pored stavki navedenih u glavnoj proceduri ili CTD-u za jedan ili više odabranih proizvoda koji se ispituju tokom inspekcije;

Figure: 2. Za pokrenute inspekcije, pregled pitanja koja postavlja procjenjivač ili GMP inspektor (koja proizilaze iz GMP inspekcije nosioca dozvole za proizvodnju);

Figure: 3. Site Master File ili drugi ekvivalentni dokument.

Pregled dokumentacije

Inspekcija obično uključuje ispitivanje dokumentacije za jednu ili više kompletiranih serija određenog proizvoda i odnosi se na:

Figure: 4. opis poslova i obuka osoblja;

Figure: 5. Standardne operativne procedure (SOP);

Figure: 6. Izveštaje o kvalifikaciji;

Figure: 7. Izveštaje o validaciji;

Figure: 8. Proizvodne formule, evidencije i uputstva;

Figure: 9. SOP za ponovnu obradu, preradu i izdvajanje rastvarača;

Figure: 10. Specifikacije, uzorkovanje i metode analize komponenti, polaznih materijala, međuproizvoda i gotovih proizvoda;

Figure: 11. Provjeru kvaliteta proizvoda;

Figure: 12. Stavljanje serije u promet;

Figure: 13. Reklamacije;

Figure: 14. Povlačenja.

Za lokacije koje uvoze, prepakuju i obilježavaju aktivne supstance, neke od gore navedenih se neće primijeniti. Treba da se provjeri da li su lokacije na kojima se ove aktivnosti izvode u skladu sa relevantnim odjeljcima Dijela 2 GMP vodiča, uključujući zahtjeve navedene u poglavlju 17.

Dinamika sprovođenja inspekcija

Shodno članu 111 Direktive 2001/83/EC i članu 123 Regulative 2019/6, nadležni organi treba da izvrše inspekciju proizvođača aktivnih supstanci kad god smatraju da postoje razlozi za sumnju na neusaglašenost sa GMP principima i smjernicama. EDQM može zahtijevati inspekciju proizvođača polaznog materijala radi provjere da li su podaci dostavljeni radi dobijanja sertifikata usaglašenosti u skladu sa monografijama Evropske farmakopeje. U skladu sa ovim zakonskim odredbama, *Vodič o*

situacijama u kojima je prikladno da nadležni organi sprovode inspekcije u prostorijama proizvođača aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali detaljno navodi pokretače inspekcije. Ovi principi ne podrazumijevaju sistematski pristup inspekcijama svih proizvođača aktivnih supstanci.