

Izdavanje i ažuriranje GMP sertifikata

1. Uvod

Prema članu 111 (5) Direktive 2001/83/EC i članu 94 (1) Regulative 2019/6 sa izmjenama, proizvođaču se izdaje sertifikat o Dobroj proizvođačkoj praksi u roku od 90 dana od sprovođenja inspekcije ako je proizvođač usaglašen sa GMP principima i smjernicama kao što je predviđeno legislativom Evropske unije. Izdati GMP sertifikati ili informacije koje ukazuju na to da proizvođač nije usaglašen se unose u EudraGMDP bazu podataka.

Zahtjev se primjenjuje bez obzira na to da li su inspekcije nenajavljene, rutinske ili tražene od strane države članice, Evropske komisije, Evropske agencije za lijekove, EDQM ili samog proizvođača.

Ovaj dokument ima za cilj da pruži tumačenje o aspektima izdavanja, obnavljanja i ažuriranja GMP sertifikata.

2. Upotreba sertifikata

GMP sertifikati služe za potvrdu ukupnog zaključka inspekcije u pogledu usaglašenosti sa GMP. U nekim slučajevima, obično za lokacije izvan EEA prostora, podnosioci zahtjeva ih mogu koristiti kao prilog regulatornim podnescima. Unutar EEA ne zamjenjuju potvrdu posjedovanja dozvole za proizvodnju. GMP sertifikati se mogu provjeriti u EudraGMDP bazi podataka.

Kada su u pitanju aktivne supstance, prateći dokument u regulatornim podnescima je izjava odgovorne osobe nosioca dozvole za proizvodnju koja koristi aktivnu supstancu kao početni materijal.

GMP sertifikati koje izdaju organi unutar EEA su priznati u okviru SZO i za ispunjavanje obaveza iz sporazuma o međusobnom priznavanju.

3. Kada se GMP sertifikati izdaju i EudraGMDP unos

3.1 Odgovornost za izdavanje GMP sertifikata

Kada su u pitanju lijekovi, izdavanje GMP sertifikata i unošenje podataka u EudraGMDP bazu vrši nadzorno tijelo, uključujući i one sertifikate izdate nakon inspekcija obavljenih na zahtjev Komisije, EMA, EDQM, države članice ili proizvođača aktivne supstance. Ako više od jednog tijela sprovodi inspekciju proizvođača iz treće zemlje, ta tijela bi se trebala dogovoriti o tome ko će vršiti izdavanje sertifikata.

Nakon svake relevantne inspekcije, odgovorni inspektor ili inspeksijski tim sastavlja izvještaj koristeći format Unije, koji sadrži jasnu izjavu o tome da li je proizvođač usaglašen sa GMP principima i smjernicama kako je predviđeno EU legislativom. U tom slučaju, u roku od 90 dana od posljednjeg dana date inspekcije, proizvođaču koji je prošao inspekciju organ izdaje GMP sertifikat u skladu sa formatom Unije. Za slučajeve neusaglašenosti, pogledati relevantnu proceduru Unije.

Svaki sertifikat treba da sadrži referencu koja omogućuje sljedivost unutar inspektorata koji ga je izdao kako bi inspektorat mogao brzo odgovoriti na upite u vezi sa autentičnošću.

Duplikati u papiru važećih GMP sertifikata mogu se izdati kao odgovor na zahtjev proizvođača ili MRA partnerskog tijela u skladu sa uslovima sporazuma, ali sve strane treba podsticati da koriste EudraGMDP gdje god je to moguće.

3.2 Okolnosti u kojima izdavanje sertifikata proizvođaču možda nije primjenjivo (osim u slučajevima neusaglašenosti sa GMP) su sljedeće: Ako cilj bilo koje posebne posjete lokaciji nije prvenstveno

procjena usaglašenosti sa GMP i stoga nije predviđeno izdavanje sertifikata, onda to treba jasno dati na znanje datom proizvođaču na početku.

Možda nije adekvatno izdati GMP sertifikat nakon inspekcije kao odgovor na zahtjev za dozvolu za proizvodnju, ili njenu izmjenu, čak i ako je rezultat inspekcije pozitivan u odnosu na zahtjev, posebno kada se dozvola zasniva na planovima i obavezama, prije nego na direktnoj inspekciji objekata i postupaka.

Obično se inspekcija obavlja u jednoj posjeti tokom uzastopnog perioda od nekoliko dana, ali se može podijeliti na više odvojenih posjeta. Pod uslovom da se naknadne posjete dese u kratkom vremenskom periodu nakon prve posjete, pojedinačne posjete mogu se zajedno smatrati jednom inspekcijom za koju će se izdati jedinstvena potvrda u roku od 90 dana od posljednjeg dana posljednje posjete. O tome se proizvođač unaprijed obavještava.

U zavisnosti od nacionalnog zakonodavstva, proizvođačima ispitivanih lijekova se ne moraju izdavati GMP sertifikati u papiru, ali je unos u EudraGMDP bazu potreban (vidjeti dio 3.7).

3.3 Obim pojedinačnih sertifikata

Sertifikat treba da uključuje sve operacije za koje se kao rezultat inspekcije smatra da su usaglašene sa GMP. Za velike lokacije u okviru EEA to ne mora nužno uključivati sve odobrene jer će možda biti potrebno nekoliko inspekcija za procjenu svih odobrenih operacija tokom određenog perioda kako je dogovoreno u procedurama Unije.

Inspekcije mogu biti ograničene po obimu i odredba za to je data u dijelu 2 formata sertifikata. Radi lakšeg unosa u bazu podataka i smanjenja upotrebe slobodnog teksta, EudraGMDP baza sadrži padajući meni, ali sertifikat treba da sadrži slobodan tekst koji dovoljno objašnjava razloge ograničenja. Vidjeti takođe dio 4.

3.4 Odgovornost za unose podataka u EudraGMDP bazu

Organ koji vrši inspekciju odgovoran je za unos detalja sertifikata u EudraGMDP bazu u roku od 90 dana od relevantne inspekcije.

3.5 EudraGMDP unos za GMP sertifikate koje izdaju partneri MRA

Partneri MRA se podstiču da koriste GMP sertifikate koje su u EudraGMDP bazu unijeli organi iz EEA umjesto da traže papirne verzije. Slično tome, oni imaju ovlaštenje da sami učitavaju sertifikate na zahtjev organa iz EEA ili lokalnog proizvođača za potrebe MRA.

3.6 Ispitivani lijekovi za humanu upotrebu (IMPs)

Direktiva 2001/83/EC ili Regulativa 536/2004 ne upućuju na izdavanje GMP sertifikata nakon inspekcije proizvođača IMP-a, međutim države članice mogu odlučiti da to učine kako bi olakšale razmjenu informacija o kliničkim ispitivanjima. Dogovoreno je da odgovarajuća baza podataka bude EudraGMDP baza za GMP inspekcije proizvođača IMP.

3.7 Veterinarski lijekovi za klinička ispitivanja (VIMPs)

Regulativa 2019/06 ne upućuje na izdavanje GMP sertifikata nakon inspekcije proizvođača veterinarskih IMP-a, međutim države članice mogu to učiniti kako bi olakšale razmjenu informacija o kliničkim ispitivanjima. Dogovoreno je da odgovarajuća baza podataka bude EudraGMDP baza za GMP inspekcije proizvođača IMP.

4 . Neusaglašenost sa GMP

Postoji posebna procedura Unije koja se bavi rješavanjem pitanja neusaglašenosti.

5. Obnova i ažuriranje GMP sertifikata¹

5.1 Sam sertifikat se obično ne obnavlja, jer je to izjava o statusu usaglašenosti sa GMP u određenom trenutku u vezi sa zadovoljavajućim ishodom inspekcije. Nova potvrda se izdaje nakon sljedeće inspekcije, ako je potrebno. Unosi u EudraGMDP bazu međutim zahtijevaju drugačiji pristup.

EudraGMDP zahtijeva od države članice koja unosi nove informacije da odluči hoće li nova potvrda zamijeniti postojeći unos za dotičnu lokaciju, u kom slučaju moraju povući prethodno unijetu informaciju, ili, da li su informacije dodatak postojećim informacijama, u tom slučaju informacije koje se dopunjuju treba da ostanu u bazi podataka.

U slučaju proizvođača iz trećih zemalja sa više od jednog nadzornog tijela, moguće je da drugi organ izvrši naknadnu inspekciju, ali nije moguće povući unos iz baze podataka koji je izvršen od strane drugog tijela. Stoga oba tijela moraju raditi zajedno na održavanju baze podataka kako bi zamijenjene informacije povuklo nadzorno tijelo koje ih je prvobitno unijelo.

Možda nije uvijek adekvatno povući postojeće informacije koje nisu zamijenjene nakon nove inspekcije. To bi se dogodilo, na primjer, kada posljednja inspekcija ne obuhvati sve što je obuhvaćeno prethodnom inspekcijom. U ovom slučaju prikladna je sljedeća radnja:

- Povući postojeći sertifikat (ili da povlačenje izvrši tijelo koje ga je izdalo) i ponovo ga izdati nakon što su uklonjene zamijenjene informacije, ali zadržavajući originalni datum inspekcije.
- Izdati novi sertifikat s novim informacijama i posljednjim datumom inspekcije.

5.2 Administrativne izmjene i ponovno izdavanje

Ažurirani sertifikat se može izdati proizvođaču i biti unijet u EudraGMDP od strane tijela koje je izdalo posljednji sertifikat na zahtjev proizvođača kada dođe do administrativnih promjena koje utiču na detalje koji se prikazuju na sertifikatu i kada se nadzorno tijelo složi da za ponovnom inspekcijom nema potrebe. Primjer bi bila promjena imena proizvođača. Ovi novi sertifikati će zamijeniti postojeći sertifikat, ali će zadržati originalni datum inspekcije, jer inspekcija nije obavljena.

5.3 Period važenja GMP sertifikata

5.3.1 Inicijalni period važenja

GMP sertifikat odražava status proizvodnog mjesta u vrijeme inspekcije. Ne treba se oslanjati na to da će odražavati status usaglašenosti ako je prošlo više od tri godine od datuma te inspekcije, osim ako nije produžen od strane tijela koje ga je izdalo. Na osnovu rezultata inspekcije i procjene rizika, tijelo koje ga je izdalo može unosom u polje *Ograničenja* ili *Pojašnjenja* postaviti uslov da GMP sertifikat važi kraće od tri godine. U tom slučaju rok važenja se ne može produžiti. Ponovna inspekcija se može (s izuzetkom aktivnih supstanci, kada je to dozvoljeno od strane nacionalnog nadležnog organa) izvršiti od strane tijela koje ga je izdalo u vremenskom roku navedenom u ograničenju.

¹ Zbog vanredne situacije u vezi s javnozdravstvenim stanjem usljed COVID-19 i naknadnih ograničenja za inspektorate u EU, dogovoreno je automatsko produženje datuma važenja GMP sertifikata GMDP IWG.

5.3.2 Produženje roka važenja GMP sertifikata

GMP sertifikati se mogu koristiti tokom trajanja perioda za koji je produžen rok važenja. Ne smiju se koristiti kao prilog regulatornim zahtjevima nakon navedenog perioda važenja. GMP sertifikat koji prvobitno nije bio ograničen u pogledu roka važenja može se produžiti ako se ponovna inspekcija ne izvrši u roku od tri godine. Produženje važenja može biti do najviše:

- dodatne dvije godine za proizvođače koji se nalaze u EEA i za proizvođače koji se nalaze u trećim zemljama (tj. ukupno pet godina od datuma inspekcije)

Produženje perioda važenja za GMP sertifikat ne bi trebalo da dovede do promjena u obimu (postrojenja, linije ili proizvodna aktivnost) sertifikata.

Odluka o produženju roka važenja treba da se zasniva na procjeni rizika usaglašenosti relevantnih faktora od strane organa koji je izdao sertifikat. Ovo može uključivati, ali nije ograničeno na, one zahtjeve navedene u Aneksu SOP-a „Okvir procedure za koordinaciju verifikacije GMP statusa proizvođača u trećim zemljama“.

GMP sertifikate treba produžiti izdavanjem novog sertifikata uz navođenje prethodnog datuma inspekcije. Ovo omogućuje sljedljivost prethodnih verzija.

Produženi sertifikat mora da sadrži uslovnu napomenu na GMP sertifikatu i, kada su u pitanju lokacije koje se nalaze u trećoj zemlji, izmjenu modula za planiranje EudraGMDP inspekcije, sa naznakom sljedećeg zakazanog datuma i obima inspekcije.

- Sljedeći tekst uslova treba unijeti u polje *Ograničenja* ili *Pojašnjenja* GMP sertifikata:

“Nakon na riziku zasnovane provjere informacija o GMP usaglašenosti izvršene [datum provjere], period važenja ovog sertifikata se produžava na [novi rok važenja].

- GMP sertifikati prošireni na proizvođače iz trećih zemalja takođe treba da uključe sljedeći tekst:

“Nacionalna nadležna tijela mogu vidjeti budući raspored inspekcija u EudraGMDP modulu za planiranje”

5.3.3 Promjena EU nadzornog tijela proizvođača iz treće zemlje prilikom proširenja Perioda važenja GMP sertifikata

Proizvođač iz treće zemlje može promijeniti svoje nadzorno tijelo (SA) između inspekcija.

U ovom slučaju, ako je potrebno produženje GMP sertifikata prije ponovne inspekcije od strane novog SA, oba tijela imaju zajedničke odgovornosti.

Udaljenu provjeru usaglašenosti i odluku o produženju perioda važenja GMP sertifikata mora izvršiti SA koji je izdao prvi sertifikat.

Novi SA je odgovoran za unos informacija u EudraGMDP modul za planiranje i obavljanje naredne inspekcije.

Komunikacija između oba tijela je važna kako bi se obezbijedilo zakazivanje ponovne inspekcije koje je kompatibilno s procjenom usaglašenosti i produženjem roka važenja sertifikata.

5.3.4 Period važenja GMP sertifikata ili dokumenata o usaglašenosti nakon daljinske provjere informacija

Ako je SA izdao GMP sertifikat (ili ekvivalentni dokument) nakon provjere informacija o usaglašenosti dostavljenih od strane pouzdanih regulatornih partnera ili nakon postupka provjere na daljinu, sertifikat ne bi trebalo produžiti na više od tri godine. Trebalo bi izvršiti novu (potpunu) procjenu ili inspekciju.

6. Zatvaranje mjesta proizvodnje

Kada mjesto proizvodnje prestane sa radom država članica pod čijim nadzorom je dato mjesto proizvodnje preduzima korake kako bi obezbijedila da se svaki GMP sertifikat povuče iz EudraGMDP baze zajedno sa svim dozvolama za proizvodnju i informacijama o neusaglašenosti.