



EUROPEAN COMMISSION

Brisel, 8.12.2017
C(2017) 8179 final

Detaljne smjernice Komisije o Dobroj proizvođačkoj praksi za ispitivane lijekove za humanu upotrebu, u skladu sa članom 63 stav 1 drugi podstav Regulative (EU) br. 536/2014

Uvod

Ove smjernice su zasnovane na članu 63 stav 1 drugi podstav Regulative (EU) br. 536/2014.¹

Ove smjernice dopunjuju Delegiranu regulativu Komisije (EU) 2017/1569 od 23. maja 2017. godine o dopuni Regulative (EU) br. 536/2014 u pogledu Dobre proizvođačke prakse za ispitivane lijekove za humanu upotrebu i postupaka za inspekcijski nadzor², čiji je pravni osnov član 63 stav 1 prvi podstav Regulative (EU) br. 536/2014.

Ovim smjernicama utvrđuju se odgovarajući mehanizmi za rješavanje specifičnih pitanja u vezi sa ispitivanim lijekovima u pogledu dobre proizvođačke prakse. Ti mehanizmi su dovoljno fleksibilni da omoguće prilagođavanje u skladu sa povećanjem znanja o procesu i primjereni su fazi razvoja proizvoda.

Ispitivani lijek je u članu 2 tačka 5 Regulative (EU) br. 536/2014 definisan kao lijek koji se ispituje ili koristi kao referentni lijek, uključujući placebo, u kliničkom ispitivanju, dok je proizvodnja u članu 2 tačka 24 iste Regulative definisana kao potpuna i djelimična proizvodnja, kao i različiti postupci dijeljenja, pakovanja i obilježavanja (uključujući maskiranje).

Članom 63 stav 1 Regulative (EU) br. 536/2014 propisano je da se ispitivani lijekovi proizvode primjenom proizvođačke prakse kojom se obezbjeđuje kvalitet tih lijekova, radi zaštite bezbjednosti ispitanika i obezbjeđivanja pouzdanosti i vjerodostojnosti kliničkih podataka dobijenih u kliničkom ispitivanju („dobra proizvođačka praksa“).

Dobra proizvođačka praksa za ispitivane lijekove utvrđena je Delegiranom regulativom Komisije (EU) 2017/1569 i ovim smjernicama.

Pored toga, kada je primjenjivo, proizvođači i nadležni organi treba da uzmu u obzir i detaljne smjernice iz člana 47 stav 2 Direktive 2001/83/EZ³, koje je Komisija objavila u „Vodiču za dobru proizvođačku praksu za lijekove i ispitivane lijekove“ (EudraLex, Tom 4). Primjeri djelova EudraLex-a, Tom 4, koji se primjenjuju na ispitivane lijekove, a koji nijesu posebno navedeni u ovim smjernicama, jesu poglavlja 2 i 6 Dijela I i Dio III.

U pogledu Dijela II EudraLex-a, Tom 4, treba napomenuti da Regulativa (EU) br. 536/2014 ne utvrđuje zahtjeve dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance ispitivanih lijekova. Međutim, ako se kliničko ispitivanje koristi kao potpora zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, potrebno je uzeti u obzir Dio II EudraLex-a, Tom 4.

Postupci treba da budu dovoljno fleksibilni da omoguće izmjene u skladu sa povećanjem znanja o procesu i primjereni fazi razvoja proizvoda.

U kliničkim ispitivanjima ispitanici mogu biti izloženi dodatnom riziku u odnosu na pacijente koji se liječe lijekovima za koje je izdata dozvola za stavljanje u promet. Primjena dobre proizvođačke prakse pri proizvodnji i uvozu ispitivanih lijekova ima za cilj da obezbijedi da ispitanici ne budu izloženi neopravdanom riziku i da na rezultate kliničkih ispitivanja ne utiču neodgovarajući kvalitet,

¹ Regulativa (EU) br. 536/2014 Evropskog parlamenta i Savjeta od 16. aprila 2014. godine o kliničkim ispitivanjima lijekova za humanu upotrebu i stavljanju van snage Direktive 2001/20/EZ (SL L 158, 27.5.2014, str. 1)

² Delegirana regulativa Komisije (EU) 2017/1569 od 23. maja 2017. godine o dopuni Regulative (EU) br. 536/2014 Evropskog parlamenta i Savjeta utvrđivanjem načela i smjernica Dobre proizvođačke prakse za ispitivane lijekove za humanu upotrebu i postupaka za inspekcijski nadzor (SL L 238/12, 16.9.2017)

³ Direktiva 2001/83/EC Evropskog parlamenta i Savjeta od 6. novembra 2001. godine o zakoniku Zajednice koji se odnosi na lijekove za humanu upotrebu (SL L 311, 28.11.2001, str. 67)

bezbjednost ili efikasnost koji su posljedica nezadovoljavajuće proizvodnje ili uvoza. Takođe, cilj je da se obezbijedi ujednačenost između serija istog ispitivanog lijeka koje se koriste u istom ili različitim kliničkim ispitivanjima, kao i da se izmjene tokom razvoja ispitivanog lijeka na odgovarajući način dokumentuju i obrazlože.

Proizvodnja ispitivanih lijekova dodatno je složena u odnosu na proizvodnju lijekova za koje je izdata dozvola za stavljanje u promet, zbog nepostojanja ustaljenih postupaka, različite koncepcije kliničkih ispitivanja i, shodno tome, različitih načina pakovanja. Randomizacija i maskiranje dodatno povećavaju ovu složenost, kao i rizik od unakrsne kontaminacije i zamjene proizvoda. Pored toga, podaci o jačini i toksičnosti proizvoda mogu biti nepotpuni, a potpuna validacija procesa može izostati. Takođe, mogu se koristiti lijekovi za koje je izdata dozvola za stavljanje u promet, koji su prepakovani ili na neki drugi način izmijenjeni. Ovi izazovi zahtijevaju osoblje koje dobro poznaje primjenu dobre proizvođačke prakse na ispitivane lijekove i koje je za njenu primjenu odgovarajuće obučeno. Povećana složenost proizvodnih postupaka zahtijeva veoma efikasan sistem kvaliteta.

Da bi proizvođači mogli da primjenjuju dobru proizvođačku praksu za ispitivane lijekove i postupaju u skladu sa njom, neophodna je saradnja između proizvođača i sponzora kliničkih ispitivanja. Ova saradnja treba da bude opisana u tehničkom sporazumu između sponzora i proizvođača, kako je navedeno u uvodnoj izjavi 4 Delegirane regulative (EU) 2017/1569.

1. OPSEG

Ove smjernice se primjenjuju na proizvodnju ili uvoz ispitivanih humanih lijekova.

Za ispitivane lijekove za naprednu terapiju, članom 16 Delegirane regulative Komisije (EU) 2017/1569 propisano je da se zahtjevi dobre proizvođačke prakse prilagođavaju specifičnim karakteristikama tih proizvoda, u skladu sa pristupom zasnovanim na riziku i zahtjevima dobre proizvođačke prakse koji se primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju za koje je izdata dozvola za stavljanje u promet. Ova prilagođavanja uređena su Smjernicama dobre proizvođačke prakse za lijekove za naprednu terapiju⁴. Stoga se ove detaljne smjernice dobre proizvođačke prakse za ispitivane humane lijekove ne primjenjuju na proizvodnju ili uvoz ispitivanih lijekova za naprednu terapiju.

Priprema ispitivanih lijekova za primjenu ne smatra se proizvodnjom i stoga nije obuhvaćena ovim smjernicama.

Pod pripremom ispitivanog lijeka podrazumijeva se jednostavan postupak njegovog rastvaranja ili disperzije radi primjene kod ispitanika, odnosno razblaživanja ili miješanja ispitivanog lijeka sa jednom ili više drugih supstanci koje služe kao sredstvo za njegovu primjenu kod ispitanika.

Priprema ispitivanog lijeka ne podrazumijeva miješanje više sastojaka, uključujući aktivnu supstancu, radi izrade ispitivanog lijeka. Ispitivani lijek mora već postojati kao takav da bi se određeni postupak mogao smatrati njegovom pripremom.

Postupak pripreme ispitivanog lijeka mora se sprovesti što je moguće kraće vrijeme prije njegove primjene i mora biti definisan u dokumentaciji koja se podnosi uz zahtjev za kliničko ispitivanje i u dokumentu koji je dostupan na mjestu sprovođenja kliničkog ispitivanja.

Ove smjernice ne primjenjuju se na postupke iz člana 61 stav 5 Regulative (EU) br. 536/2014. Države članice treba da obezbijede da ti postupci podliježu odgovarajućim i srazmjernim

⁴ Smjernice Komisije o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove za naprednu terapiju, EudraLex, Tom 4, Dio IV

zahtjevima radi zaštite bezbjednosti ispitanika i obezbjeđivanja pouzdanosti i vjerodostojnosti podataka dobijenih u kliničkom ispitivanju.

2. SISTEM KVALITETA

Farmaceutski sistem kvaliteta koji se zahtijeva od proizvođača u skladu sa članom 5 Delegirane regulative Komisije (EU) 2017/1569 i koji proizvođač uspostavlja, organizuje i provjerava treba da bude opisan u pisanim procedurama, uzimajući u obzir odredbe Poglavlja 1 Dijela I EudraLex-a, Tom 4, u mjeri u kojoj su primjenljive na ispitivane lijekove.

Specifikacije proizvoda i uputstva za proizvodnju mogu se mijenjati tokom razvoja, ali je potpunu kontrolu nad izmjenama i njihovu sljedljivost potrebno dokumentovati i održavati. Odstupanja od svih unaprijed utvrđenih specifikacija i uputstava treba evidentirati i ispitati, a prema potrebi pokrenuti odgovarajuće korektivne i preventivne mjere (CAPA).

Izbor, kvalifikacija, odobravanje i kontinuirano praćenje dobavljača polaznih materijala, kao i njihova nabavka i prijem, treba da budu dokumentovani kao dio farmaceutskog sistema kvaliteta, kako bi se obezbijedio integritet lanca snabdijevanja i zaštita od falsifikovanih proizvoda. Nivo nadzora treba da bude srazmjeran rizicima koje predstavljaju pojedinačni materijali, uzimajući u obzir njihovo porijeklo, proces proizvodnje, složenost lanca snabdijevanja i krajnju namjenu materijala u ispitivanom lijeku. Dokaze kojima se potkrepljuje odobravanje svakog dobavljača i svakog materijala treba dokumentovati i čuvati.

2.1. Specifikacija proizvoda

Specifikacija proizvoda, u smislu člana 2 tačka 3 Delegirane regulative Komisije (EU) 2017/1569, objedinjuje i sadrži svu ključnu referentnu dokumentaciju potrebnu da se obezbijedi da se ispitivani lijekovi proizvode u skladu sa dobrom proizvođačkom praksom za ispitivane lijekove i odobrenjem za kliničko ispitivanje. Specifikacija proizvoda predstavlja jedan od ključnih elemenata farmaceutskog sistema kvaliteta.

Odgovarajući djelovi specifikacije proizvoda treba da budu dostupni prije početka proizvodnje prve serije ispitivanog lijeka namijenjene za kliničko ispitivanje.

Specifikaciju proizvoda treba kontinuirano ažurirati tokom razvoja proizvoda, uz obezbjeđivanje odgovarajuće sljedljivosti prethodnih verzija. Ona treba da sadrži najmanje sljedeće dokumente ili da upućuje na njih:

- i. Specifikacije i analitičke metode za polazne materijale, materijale za pakovanje, međuproizvod, bulk proizvod i gotov proizvod;
- ii. Metode proizvodnje;
- iii. Ispitivanja u toku procesa i metode ispitivanja;
- iv. Odobreni primjerak obilježavanja;
- v. Relevantna odobrenja za kliničko ispitivanje i njihove izmjene, protokol kliničkog ispitivanja i, prema potrebi, šifre randomizacije;
- vi. Relevantni tehnički sporazumi sa naručiocima i izvršiocima ugovornih aktivnosti, prema potrebi;

- vii. Plan stabilnosti i izvještaji;
- viii. Detaljni planovi i postupci koji se odnose na referentne i uzorke za čuvanje;
- ix. Uslovi čuvanja i transporta;
- x. Detaljni podaci o lancu snabdijevanja, uključujući mjesta proizvodnje, pakovanja, obilježavanja i ispitivanja ispitivanih lijekova, po mogućnosti prikazani u obliku sveobuhvatnog dijagrama.

Ovaj spisak dokumenata nije ni konačan ni isključiv.

Sadržaj specifikacije proizvoda razlikovaće se u zavisnosti od proizvoda i faze njegovog razvoja.

Kada se različite faze proizvodnje obavljaju na različitim lokacijama pod odgovornošću različitih kvalifikovanih lica, prihvatljivo je voditi zasebnu dokumentaciju koja sadrži samo informacije relevantne za aktivnosti koje se obavljaju na datim lokacijama. Mjesto proizvodnje treba da ima pristup potrebnoj dokumentaciji iz specifikacije proizvoda, uključujući njene izmjene, kako bi se omogućilo obavljanje odgovarajućih aktivnosti.

3. ZAPOSLENI

Zahtjevi koji se odnose na zaposlene utvrđeni su članom 6 Delegirane regulative Komisije (EU) 2017/1569. Takođe, prema potrebi, treba uzeti u obzir Poglavlje 2 Dijela I EudraLex-a, Tom 4.

Svi zaposleni uključeni u proizvodnju, uvoz, skladištenje ili rukovanje ispitivanim lijekovima treba da budu odgovarajuće obučeni u pogledu zahtjeva specifičnih za ovu vrstu proizvoda.

Čak i kada je broj zaposlenih uključenih u proizvodnju ili uvoz ispitivanih lijekova mali, za svaku seriju treba da postoje različita lica odgovorna za proizvodnju i kontrolu kvaliteta.

Kvalifikovano lice mora da ispunjava uslove u pogledu stručne osposobljenosti utvrđene članom 49 st. 2 i 3 Direktive 2001/83/EZ, u skladu sa članom 61 stav 2 tačka (b) Regulative (EU) br. 536/2014.

Odgovornosti kvalifikovanog lica utvrđene su članom 62 Regulative (EU) br. 536/2014 i dodatno razrađene u članu 12 Delegirane regulative Komisije (EU) 2017/1569.

Kvalifikovano lice koje sertifikuje gotovu seriju ispitivanih lijekova za upotrebu u kliničkom ispitivanju treba da obezbijedi da su uspostavljeni sistemi koji ispunjavaju zahtjeve dobre proizvođačke prakse i treba da posjeduje široko znanje o farmaceutskom razvoju, postupcima kliničkog ispitivanja i lancu snabdijevanja date serije.

4. PROSTORIJE I OPREMA

Toksičnost, potentnost, ili potencijal senzibilizacije ispitivanih lijekova mogu biti nedovoljno poznati, što dodatno naglašava potrebu da se svi rizici od unakrsne kontaminacije svedu na najmanju moguću mjeru. Planiranje opreme i prostorija, metode inspekcije/ispitivanja i granice prihvatljivosti koje se primjenjuju nakon čišćenja treba da odgovaraju prirodi tih rizika i da uzimaju

u obzir načela upravljanja rizikom kvaliteta detaljno opisana u poglavljima 3 i 5 Dijela I EudraLex-a, Tom 4.

Prema potrebi, treba razmotriti kampanjsku (serijsku) proizvodnju. Pri izboru rastvarača za čišćenje treba uzeti u obzir rastvorljivost proizvoda.

Za procjenu i kontrolu rizika od unakrsne kontaminacije povezanih sa proizvodnjom ispitivanih lijekova treba primjenjivati postupak upravljanja rizikom kvaliteta, koji uključuje procjenu potentnosti i toksikoloških svojstava. Faktori koje treba uzeti u obzir uključuju sljedeće:

- i. planiranje i korišćenje prostorija/opreme;
- ii. kretanje zaposlenih i materijala;
- iii. mikrobiološke kontrole;
- iv. fizičko-hemijske karakteristike aktivne supstance;
- v. karakteristike procesa;
- vi. postupke čišćenja;
- vii. analitičke mogućnosti u odnosu na relevantne granice utvrđene na osnovu procjene ispitivanih lijekova.

Prostorije i oprema treba da budu kvalifikovane u skladu sa Aneksom 15 EudraLex-a, Tom 4.

5. DOKUMENTACIJA

Dokumentacija treba da se kreira i kontroliše u skladu sa načelima detaljno utvrđenim u Poglavlju 4 Dijela I EudraLex-a, Tom 4. Period čuvanja uputstava i evidencija potrebnih za dokazivanje usklađenosti sa dobrom proizvođačkom praksom treba utvrditi u zavisnosti od vrste dokumenta, uz istovremeno ispunjavanje zahtjeva iz člana 8 Delegirane regulative Komisije (EU) 2017/1569, kada je primjenljivo. U skladu sa članom 8 stav 1 navedene delegirane regulative, dokumentacija mora biti usklađena sa specifikacijom proizvoda. Dokumenti koji čine dio specifikacije proizvoda moraju se čuvati najmanje pet godina, u skladu sa članom 8 stav 3 Delegirane regulative.

Sponzor ima posebne obaveze u pogledu čuvanja dokumentacije koja čini glavni dokument kliničkog ispitivanja, u skladu sa članom 58 Regulative (EU) br. 536/2014, i dužan je da tu dokumentaciju čuva najmanje 25 godina nakon završetka kliničkog ispitivanja. Ako sponzor i proizvođač nijesu isto pravno lice, sponzor mora sa proizvođačem dogovoriti odgovarajući način postupanja, kako bi ispunio svoju obavezu čuvanja glavnog dokumenta kliničkog ispitivanja. Način čuvanja ove dokumentacije i vrste dokumenata koji se čuvaju treba utvrditi sporazumom između sponzora i proizvođača.

5.1. Specifikacija i uputstva

Specifikacije polaznih materijala, materijala za unutrašnje pakovanje, međuproizvoda, bulk proizvoda i gotovih proizvoda, proizvodne formule, kao i uputstva za proizvodne postupke i

pakovanje, treba da budu što sveobuhvatnije, imajući u vidu trenutni nivo znanja. Treba ih ponovo procjenjivati tokom razvoja i ažurirati prema potrebi. Svaka nova verzija treba da uzme u obzir najnovije podatke, tehnologiju koja se trenutno primjenjuje, razvoj regulatornih i farmakopejskih zahtjeva i da omogući sljedljivost u odnosu na prethodnu verziju dokumenta. Sve izmjene treba sprovesti u skladu sa pisanom procedurom kojom treba obuhvatiti sve moguće uticaje na kvalitet proizvoda, kao što su stabilnost i bioekvivalencija. U postupak odobravanja uputstava i njihovih izmjena mora biti uključeno odgovorno osoblje na mjestu proizvodnje.

Razloge za izmjene treba evidentirati, a posljedice izmjena na kvalitet proizvoda i na sva klinička ispitivanja koja su u toku treba ispitati i u potpunosti dokumentovati.

5.2. Nalog

Proizvođač treba da čuva nalog za ispitivanje lijekove kao dio dokumentacije o seriji. Nalog treba da sadrži zahtjev za proizvodnju i/ili pakovanje određenog broja jedinica i/ili njihovu distribuciju, a proizvođaču ga izdaje sponzor ili lice koje postupa u njegovo ime. Nalog treba da bude u pisanoj formi, iako se može dostaviti elektronskim putem, i dovoljno precizan da se izbjegne bilo kakva nejasnoća. Nalog mora biti formalno odobren od strane sponzora ili njegovog predstavnika i, prema potrebi, treba da upućuje na specifikaciju proizvoda i odgovarajući protokol kliničkog ispitivanja.

5.3. Proizvodne formule i uputstva za proizvodnju

Za svaku proizvodnu operaciju ili isporuku treba da postoje jasna i odgovarajuća pisana uputstva i evidencije, pripremljeni na osnovu specifičnih podataka o kliničkom ispitivanju navedenih u specifikaciji proizvoda. Evidencije su naročito važne za pripremu konačne verzije dokumenata koji će se koristiti u rutinskoj proizvodnji nakon izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet.

Relevantne informacije iz specifikacije proizvoda treba koristiti za izradu detaljnih pisanih uputstava za proizvodni postupak, pakovanje, ispitivanja u okviru kontrole kvaliteta i čuvanje, uključujući uslove čuvanja.

5.4. Uputstva za pakovanje

Ispitivani lijekovi se obično pakuju pojedinačno za svakog ispitanika uključenog u kliničko ispitivanje. Broj jedinica koje treba upakovati se utvrđuje prije početka postupka pakovanja, uključujući jedinice potrebne za sprovođenje kontrole kvaliteta i sve uzorke za čuvanje koje je potrebno sačuvati. Treba sprovesti odgovarajuće usaglašavanje količina kako bi se obezbijedilo da je u svakoj fazi proizvodnog postupka evidentirana tačna količina svakog potrebnog proizvoda.

Procedurama treba definisati specifikaciju, generisanje, provjeru, zaštitu, distribuciju, postupanje i čuvanje svih šifri randomizacije koje se koriste pri pakovanju ispitivanih lijekova, kao i mehanizam za otkrivanje šifre. Potrebno je voditi odgovarajuće evidencije.

5.5. Zapisi o proizvodnji serija lijekova

Zapisi o seriji treba da budu dovoljno detaljni da omoguće precizno utvrđivanje redoslijeda sprovedenih operacija. Ovi zapisi treba da sadrže sve relevantne napomene kojima se obrazlažu primijenjeni postupci i izvršene izmjene, doprinosi boljem poznavanju proizvoda i razvoju proizvodnih postupaka, kao i dokumentuju odstupanja od unaprijed utvrđenih zahtjeva.

Proizvođač treba da čuva zapise o proizvodnji serije najmanje pet godina nakon završetka ili formalnog prekida posljednjeg kliničkog ispitivanja u kojem je ta serija korišćena, kako je utvrđeno članom 8 stav 3 Delegirane regulative Komisije (EU) 2017/1569.

6. PROIZVODNJA

6.1. Materijal za pakovanje

Specifikacije i provjere u okviru kontrole kvaliteta treba da obuhvate mjere za sprečavanje nenamjernog demaskiranja usljed razlika u izgledu među serijama materijala za pakovanje.

6.2. Proizvodne operativne aktivnosti

Tokom razvoja potrebno je identifikovati kritične parametre, pri čemu kontrolu procesa treba prvenstveno obezbijediti sprovođenjem kontrola u toku procesa. Privremeni parametri proizvodnje i kontrole u toku procesa mogu se utvrditi na osnovu prethodnog iskustva, uključujući iskustvo stečeno u ranijim fazama razvoja. Ključno osoblje treba da pažljivo razmotri sve relevantne podatke radi izrade potrebnih uputstava i njihovog kontinuiranog prilagođavanja na osnovu iskustva stečenog tokom proizvodnje. Identifikovanje i kontrola parametara treba da budu opravdani na osnovu znanja dostupnog u datom trenutku.

U skladu sa članom 9 stav 3 Delegirane regulative, proces proizvodnje ne mora biti validiran u obimu koji je potreban za rutinsku proizvodnju, ali mora biti validiran u cjelini, u mjeri u kojoj je to primjereno, uzimajući u obzir fazu razvoja proizvoda. Validacija procesa treba da bude dokumentovana u skladu sa zahtjevima detaljno utvrđenim u Aneksu 15 EudraLex-a, Tom 4. Članom 9 stav 3 Delegirane regulative Komisije (EU) 2017/1569 takođe je propisano da proizvođač mora da identifikuje faze procesa kojima se obezbjeđuju bezbjednost ispitanika, kao i pouzdanost i vjerodostojnost podataka kliničkog ispitivanja dobijenih tokom kliničke studije.

Radi sprečavanja unakrsne kontaminacije, treba da budu dostupne pisane procedure čišćenja i analitičke metode za provjeru procesa čišćenja.

Za sterilne proizvode, validacija procesa sterilizacije treba da bude sprovedena prema istim standardima kao i za lijekove za koje je izdata dozvola za stavljanje lijeka u promet i da uzme u obzir načela proizvodnje sterilnih lijekova detaljno utvrđena u Aneksu 1 EudraLex-a, Tom 4. Isto tako, kada je potrebno, treba dokazati inaktivaciju/uklanjanje virusa i uklanjanje drugih nečistoća biološkog porijekla, kako bi se obezbijedila bezbjednost biotehnološki dobijenih i bioloških proizvoda, primjenom naučnih načela i tehnika utvrđenih u dostupnim smjernicama u ovoj oblasti.

Validacija aseptičnih procesa predstavlja poseban izazov kada je veličina serije mala; u tim slučajevima, broj napunjenih jedinica može odgovarati najvećem broju jedinica koje se pune tokom proizvodnje. Kada je to praktično izvodljivo i u skladu sa simulacijom procesa, veći broj jedinica treba napuniti hranjivim medijumom kako bi se obezbijedio veći stepen pouzdanosti dobijenih rezultata. Punjenje i zatvaranje često se obavljaju ručno ili poluautomatizovano, što predstavlja značajan izazov za održavanje sterilnosti, pa posebnu pažnju treba posvetiti obuci operatera i validaciji aseptične tehnike svakog pojedinačnog operatera.

6.3. Izmjena komparatorskih lijekova

Ako je proizvod izmijenjen, treba da budu dostupni podaci (npr. o stabilnosti, uporednom ispitivanju brzine rastvaranja ili bioraspoloživosti) kojima se dokazuje da te izmjene ne utiču značajno na prvobitne karakteristike kvaliteta proizvoda.

Rok upotrebe naveden za komparatorski lijek u njegovom originalnom pakovanju možda neće biti primjenljiv ako je lijek prepakovan u drugu vrstu kontejnera koja ne pruža isti nivo zaštite ili nije kompatibilna sa proizvodom. Sponzor, odnosno lice koje postupa u njegovo ime, treba da odredi odgovarajući rok za ponovno ispitivanje, uzimajući u obzir prirodu proizvoda, karakteristike kontejnera i uslove čuvanja kojima proizvod može biti izložen. Taj rok treba da bude obrazložen i ne smije biti duži od roka upotrebe navedenog na originalnom pakovanju. Rok upotrebe treba da bude usklađen sa trajanjem kliničkog ispitivanja.

Referentni uzorak komparatorskog lijeka koji je, u svrhu zaslijepljivanja, prepakovan ili dodatno inkapsuliran treba uzeti u odgovarajućoj fazi dodatnog postupka obrade i čuvati ga, s obzirom na to da dodatna obrada može uticati na stabilnost proizvoda ili da referentni uzorak može biti potreban za identifikaciju proizvoda u slučaju ispitivanja nedostatka u kvalitetu, što ne bi bilo moguće na osnovu uzorka za čuvanje iz komercijalne serije.

6.4. Operacije maskiranja

Kada su proizvodi maskirani, treba uspostaviti sisteme kojima se obezbjeđuje uspostavljanje i održavanje maskiranja, uz istovremenu mogućnost identifikacije maskiranih proizvoda kada je to potrebno, uključujući brojeve serija proizvoda prije sprovođenja postupka maskiranja. Takođe, u hitnim slučajevima mora biti omogućena brza identifikacija proizvoda.

Kada je proizvođaču povjerena odgovornost za generisanje šifara randomizacije, proizvođač treba da obezbijedi da informacije potrebne za otkrivanje budu dostupne odgovornom osoblju na mjestu ispitivanja prije isporuke ispitivanih lijekova.

Kada su proizvodi maskirani, kao rok upotrebe treba navesti najkraći rok upotrebe među proizvodima, kako bi se maskiranje održalo.

6.5. Pakovanje

Tokom pakovanja ispitivanih lijekova može biti potrebno istovremeno rukovati različitim proizvodima na istoj liniji za pakovanje. Rizik od nenamjerne zamjene ili miješanja proizvoda mora se svesti na najmanju moguću mjeru primjenom odgovarajućih procedura i/ili, prema potrebi, specijalizovane opreme, kao i odgovarajućom obukom relevantnog osoblja. Dokumentacija mora biti dovoljno detaljna da se njome može dokazati da je tokom svih operacija pakovanja održavano odgovarajuće fizičko razdvajanje proizvoda.

Pakovanje i obilježavanje ispitivanih lijekova vjerovatno će biti složeniji i podložniji greškama koje je, takođe, teže otkriti nego kod lijekova za koje je izdata dozvola za stavljanje lijeka u promet, naročito kada se koriste maskirani proizvodi sličnog izgleda. Shodno tome, treba pojačati mjere za sprečavanje pogrešnog obilježavanja, kao što su usaglašavanje količina, provjera oslobođenosti linije i provjere u okviru kontrole u toku procesa koje sprovodi odgovarajuće obučeno osoblje.

Pakovanjem se mora obezbijediti da ispitivani lijek ostane u odgovarajućem stanju tokom transporta i čuvanja na mjestima privremenog skladištenja. Svako otvaranje ili neovlašćeno narušavanje spoljašnjeg pakovanja tokom transporta treba da bude lako uočljivo.

Postupke prepakivanja može obavljati ovlašćeno osoblje u bolnici, zdravstvenom centru ili klinici koji ispunjavaju zahtjeve iz člana 61 stav 5 tačka (a) Regulative (EU) br. 536/2014.

6.6. Obilježavanje

Obilježavanje ispitivanih lijekova mora biti u skladu sa zahtjevima iz čl. 66, 67, 68 i 69 Regulative (EU) br. 536/2014. Spisak podataka koji moraju biti navedeni na obilježavanju utvrđen je u Aneksu VI navedene regulative. Postupak obilježavanja treba obavljati na odobrenom mjestu proizvodnje koje ispunjava zahtjeve iz člana 61 stav 1 Regulative (EU) br. 536/2014.

Ako je potrebno izmijeniti rok upotrebe, na ispitivani lijek treba staviti dodatnu naljepnicu. Na dodatnoj naljepnici treba navesti novi rok upotrebe i ponoviti broj serije i referentni broj kliničkog ispitivanja. Dodatna naljepnica može se staviti preko prethodno navedenog roka upotrebe, ali se, radi kontrole kvaliteta, ne smije staviti preko originalnog broja serije.

Postupak ponovnog obilježavanja treba da obavlja odgovarajuće obučeno osoblje, u skladu sa načelima dobre proizvođačke prakse i posebnim standardnim operativnim procedurama, a izvršeno

obilježavanje treba da provjeri drugo lice. Ovo dodatno obilježavanje treba na odgovarajući način dokumentovati u evidencijama o seriji. Radi sprečavanja grešaka, dodatno obilježavanje treba obavljati u prostoru koji je fizički odvojen od drugih aktivnosti. Na početku i na kraju aktivnosti treba izvršiti provjeru očišćenosti linije i usaglašavanje količina naljepnica. Sva odstupanja utvrđena prilikom usaglašavanja treba ispitati i obrazložiti prije puštanja serije.

Postupak ponovnog obilježavanja može obavljati ovlašćeno osoblje u bolnici, zdravstvenom centru ili klinici koji ispunjavaju zahtjeve iz člana 61 stav 5 tačka (a) Regulative (EU) br. 536/2014.

7. KONTROLA KVALITETA

U skladu sa članom 10 Delegirane regulative Komisije (EU) 2017/1569, proizvođač je dužan da uspostavi i održava sistem kontrole kvaliteta koji je u nadležnosti lica sa odgovarajućim kvalifikacijama i koje je nezavisno od proizvodnje.

S obzirom na to da procesi mogu biti nestandardizovani ili nepotpuno validirani, ispitivanje ima veći značaj za obezbjeđivanje da svaka serija, u trenutku ispitivanja, ispunjava odobrenu specifikaciju.

Kontrolu kvaliteta ispitivanog lijeka, uključujući komparatorski lijek, treba sprovoditi u skladu sa informacijama dostavljenim u skladu sa članom 25 Regulative (EU) br. 536/2014, kako ih je odobrila država članica.

Efikasnost maskiranja treba provjeriti i dokumentovati.

Periodi čuvanja uzoraka ispitivanih lijekova moraju ispunjavati zahtjeve iz člana 10 stav 4 Delegirane regulative Komisije (EU) 2017/1569.

Uzorci se čuvaju u dvije svrhe: prva, da bi se obezbijedio uzorak za eventualna buduća analitička ispitivanja i, druga, da bi se obezbijedio primjerak gotovog ispitivanog lijeka koji se može koristiti prilikom ispitivanja nedostatka u kvalitetu proizvoda.

Uzorci se stoga mogu podijeliti u dvije kategorije:

- **Referentni uzorak:** uzorak serije polaznog materijala, materijala za pakovanje ili gotovog proizvoda koji se čuva radi analitičkog ispitivanja, ukoliko se za tim ukaže potreba. Kada stabilnost to dozvoljava, treba čuvati referentne uzorke iz ključnih faza proizvodnje međuproizvoda, npr. međuproizvoda za koje je potrebno analitičko ispitivanje i odobravanje, ili međuproizvoda koji se transportuju izvan kontrole proizvođača.
- **Uzorak za čuvanje:** uzorak potpuno upakovane jedinice iz serije gotovog proizvoda. Čuva se u svrhu identifikacije, kako bi se, ukoliko se za tim ukaže potreba tokom roka upotrebe date serije, mogli provjeriti, na primjer, izgled proizvoda, pakovanje, obilježavanje, uputstvo za lijek, broj serije i rok upotrebe.

U izuzetnim okolnostima, ovaj zahtjev može se ispuniti i bez čuvanja duplih uzoraka, na primjer kada se male količine jedne serije pakuju za različita tržišta ili u slučaju proizvodnje veoma skupih lijekova.

Kada je riječ o uzorcima za čuvanje, prihvatljivo je informacije koje se odnose na konačno pakovanje čuvati u obliku pisanih, fotografskih ili elektronskih zapisa, pod uslovom da ti zapisi sadrže dovoljno informacija, kao što su primjeri pakovanja, obilježavanja i prateće dokumentacije,

kako bi se omogućilo sprovođenje ispitivanja u vezi sa upotrebom proizvoda. U slučaju elektronskih zapisa, sistem treba da bude usklađen sa zahtjevima iz Aneksa 11 EudraLex-a, Tom 4.

Kada su referentni uzorci i uzorci za čuvanje predstavljeni na isti način, odnosno kao potpuno upakovane jedinice, mogu se smatrati međusobno zamjenjivim.

Uzorci se ne zahtijevaju za ispitivani lijek koji predstavlja nemaskirani komparatorski lijek u originalnom pakovanju i koji je nabavljen kroz odobreni lanac snabdijevanja u EU, niti za proizvod za koji je dozvolu za stavljanje lijeka u promet izdao nacionalni nadležni organ u EU ili Evropska komisija.

Mjesto čuvanja uzoraka treba utvrditi tehničkim sporazumom između sponzora i proizvođača i ono treba da omogući nadležnim organima blagovremen pristup uzorcima.

Referentne uzorke gotovog proizvoda treba čuvati pod utvrđenim uslovima čuvanja u EU ili u trećoj zemlji sa kojom je Unija uspostavila odgovarajuće aranžmane kojima se obezbjeđuje da proizvođač ispitivanog lijeka primjenjuje standarde dobre proizvođačke prakse koji su najmanje ekvivalentni standardima koje je utvrdila Unija. U izuzetnim okolnostima, referentne uzorke gotovog proizvoda proizvođač može čuvati u nekoj drugoj trećoj zemlji, pri čemu takvo čuvanje treba obrazložiti i dokumentovati u tehničkom sporazumu između sponzora, uvoznika u EU i tog proizvođača u trećoj zemlji.

Referentni uzorak treba da bude u dovoljnoj količini da se najmanje dva puta mogu sprovesti sva ispitivanja kritičnih svojstava kvaliteta, kako su definisana u dokumentaciji za ispitivani lijek koju je odobrila država članica. Svaki izuzetak od ovog zahtjeva treba obrazložiti nacionalnom nadležnom organu i sa njim usaglasiti.

8. PUŠTANJE SERIJA

Ispitivani lijekovi ne treba da budu pušteni prije nego što kvalifikovano lice, u skladu sa članom 62 stav 1 Regulative (EU) br. 536/2014, potvrdi da su ispunjeni zahtjevi iz člana 63 st. 1 i 3 Regulative (EU) br. 536/2014, kao i zahtjevi utvrđeni članom 12 Delegirane regulative Komisije (EU) 2017/1569.

Dužnosti kvalifikovanog lica u vezi sa ispitivanim lijekovima zavise od različitih okolnosti koje mogu nastati i navedene su u nastavku:

i. Proizvod proizveden u EU za koji nije izdata dozvola za stavljanje lijeka u promet u EU: obaveze su utvrđene članom 62 Regulative (EU) br. 536/2014 i članom 12 stav 1 tačka (a) Delegirane regulative;

ii. Proizvod nabavljen na otvorenom tržištu u EU u skladu sa članom 80 tačka (b) Direktive 2001/83/EZ, za koji je dozvolu za stavljanje lijeka u promet izdao nadležni organ u EU, bez obzira na mjesto proizvodnje: obaveze su iste kao što je prethodno navedeno. Međutim, obim sertifikacije može se ograničiti na potvrđivanje da su proizvodi u skladu sa odobrenjem za kliničko ispitivanje i da su svi naknadni postupci koje je proizvođač sproveo u svrhu maskiranja, pakovanja specifičnog za kliničko ispitivanje i obilježavanja sprovedeni na odgovarajući način.

iii. Proizvod koji se direktno uvozi iz treće zemlje: obaveze su utvrđene članom 62 Regulative (EU) br. 536/2014 i članom 12 stav 1 tačka (b) Delegirane regulative. Kada se ispitivani lijekovi uvoze iz treće zemlje i na njih se primjenjuju sporazumi zaključeni između Unije i te zemlje, kao što je Sporazum o međusobnom priznavanju (MRA), primjenjuju se ekvivalentni standardi dobre proizvođačke prakse, pod uslovom da se takav sporazum primjenjuje na ispitivane lijekove. Ako ne postoji MRA, kvalifikovano lice treba da utvrdi da se primjenjuju ekvivalentni standardi dobre proizvođačke prakse na osnovu poznavanja sistema kvaliteta koji primjenjuje proizvođač. Ovo znanje se uobičajeno stiče sprovođenjem provjere sistema kvaliteta proizvođača. U oba slučaja, kvalifikovano lice može zatim izvršiti sertifikaciju na osnovu dokumentacije koju je dostavio proizvođač iz treće zemlje i dokumentovati obrazloženje za sertifikaciju.

Informacije sadržane u specifikaciji proizvoda treba da predstavljaju osnov za procjenu kvalifikovanog lica o tome da li je određena serija podobna za sertifikaciju i puštanje i stoga treba da budu dostupne kvalifikovanom licu.

Prilikom procjene svake serije u svrhu sertifikacije prije njenog puštanja, kvalifikovano lice treba da uzme u obzir načela detaljno utvrđena u Aneksu 16 EudraLex-a, Tom 4, a procjena, prema potrebi, može da obuhvati:

i. Evidencije o seriji, uključujući izvještaje o kontroli, izvještaje o ispitivanjima u toku procesa i izvještaje o puštanju serije, kojima se dokazuje usklađenost sa specifikacijom proizvoda, nalogom, protokolom i šifrom randomizacije. Ove evidencije treba da obuhvate sva odstupanja ili planirane izmjene, kao i sve dodatne provjere i ispitivanja koja iz njih proizilaze, a treba da ih popuni i odobri osoblje koje je za to ovlašćeno u skladu sa sistemom kvaliteta;

ii. Uslove proizvodnje;

iii. Evidencije o čišćenju;

iv. Status kvalifikacije prostorija i opreme, kao i status validacije procesa i metoda;

v. Pregled gotovih pakovanja;

vi. Rezultate svih analiza ili ispitivanja sprovedenih nakon uvoza, kada je relevantno;

vii. Plan stabilnosti i izvještaje o stabilnosti;

viii. Porijeklo i provjeru uslova čuvanja i transporta;

ix. Izvještaje o provjerama sistema kvaliteta proizvođača;

x. Dokumenta kojima se potvrđuje da je proizvođač od strane odgovarajućih organa treće zemlje ovlašćen za proizvodnju ispitivanih lijekova namijenjenih izvozu;

xi. Kada je relevantno, regulatorne zahtjeve koji se odnose na dozvolu za stavljanje lijeka u promet, primjenjive standarde dobre proizvođačke prakse i sve zvanične potvrde usklađenosti sa dobrom proizvođačkom praksom;

xii. Provjeru lanca snabdijevanja, uključujući mjesta proizvodnje, pakovanja, obilježavanja i ispitivanja ispitivanih lijekova;

xiii. Sve faktore za koje kvalifikovano lice zna, a koji su od značaja za kvalitet serije.

Značaj navedenih elemenata zavisi od zemlje porijekla proizvoda, proizvođača, statusa proizvoda, odnosno od toga da li je za proizvod izdata dozvola za stavljanje lijeka u promet od strane nadležnog organa u EU ili u trećoj zemlji, kao i od faze razvoja proizvoda.

Kada se ispitivani lijekovi proizvode i pakuju na različitim mjestima pod nadzorom različitih kvalifikovanih lica, podjela odgovornosti među njima u pogledu usklađenosti serije mora biti utvrđena u dokumentu koji su formalno odobrile sve strane.

Kada je to potrebno radi sertifikacije, kvalifikovano lice mora da obezbijedi da se ispitivani lijekovi čuvaju i transportuju u uslovima kojima se održavaju kvalitet proizvoda i sigurnost lanca snabdijevanja. Relevantne situacije mogu uključivati proizvode sa kratkim rokom upotrebe koji se puštaju prije konačne sertifikacije od strane kvalifikovanog lica, kao i slučajeve kada postoji mogućnost vraćanja ispitivanih lijekova ovlaštenom proizvođaču radi ponovnog obilježavanja i prepakivanja.

Kvalifikovano lice nije dužno da sertifikuje prepakivanje ili ponovno obilježavanje sprovedeno u skladu sa članom 61 stav 5 tačka (a) Regulative (EU) br. 536/2014.

Kada sponzor proizvođaču povjeri sprovođenje regulatornog puštanja, pored sertifikacije koju vrši kvalifikovano lice, način sprovođenja tih aktivnosti treba utvrditi sporazumom između sponzora i proizvođača. Relevantne informacije o odobrenju kliničkog ispitivanja i njegovim izmjenama treba da budu dostupne za potrebe provjere u specifikaciji proizvoda, a proizvođač treba da obezbijedi da su potrebna odobrenja za kliničko ispitivanje pribavljena prije otpreme proizvoda za upotrebu u kliničkom ispitivanju.

Nakon sertifikacije od strane kvalifikovanog lica, ispitivane lijekove treba čuvati i transportovati u uslovima kojima se održavaju kvalitet proizvoda i sigurnost lanca snabdijevanja.

9. POVJERENE AKTIVNOSTI

Aktivnosti koje se povjeravaju drugom licu treba da budu definisane, dogovorene i kontrolisane pisanim ugovorima između naručioca i izvršioca ugovorenih aktivnosti, u skladu sa članom 13 Delegirane regulative i načelima detaljno utvrđenim u Poglavlju 7 Dijela I EudraLex-a, Tom 4.

10. REKLAMACIJE

Treba da postoje pisane procedure kojima se opisuju mjere koje treba preduzeti po prijemu reklamacija na mjestu proizvodnje, skladištenja ili uvoza. Sve reklamacije treba dokumentovati i procijeniti kako bi se utvrdilo da li predstavljaju potencijalni nedostatak u kvalitetu ili drugi problem. Procedurama treba obezbijediti da sponzor može da procijeni reklamacije kako bi utvrdio da li predstavljaju osnov za prijavljivanje ozbiljnog kršenja, u skladu sa članom 52 Regulative (EU) br. 536/2014.

Ispitivanje nedostatka u kvalitetu treba sprovoditi u skladu sa načelima detaljno utvrđenim u Poglavlju 8 Dijela I EudraLex-a, Tom 4.

O zaključcima ispitivanja treba blagovremeno da diskutuju proizvođač i sponzor, ako nijesu isto lice. U to treba uključiti kvalifikovano lice i lica odgovorna za dato kliničko ispitivanje, kako bi se procijenio svaki mogući uticaj na kliničko ispitivanje, razvoj proizvoda i ispitanike.

11. POVLACENJE I POVRAĆAJ

11.1. Povlačenje

Procedure povlačenje ispitivanih lijekova i dokumentovanje njihovog povlačenja treba, u skladu sa članom 14 Delegirane regulative, da utvrdi sponzor u saradnji sa proizvođačem, ako nijesu isto lice. Proizvođač, ispitivač i predstavnik sponzora treba da budu upoznati sa svojim obavezama u okviru procedure povlačenja.

Postupci povlačenja ispitivanih lijekova treba da budu u skladu sa načelima detaljno utvrđenim u Poglavlju 8 Dijela I EudraLex-a, Tom 4.

Radi olakšavanja povlačenja, treba voditi detaljnu evidenciju o pošiljkama koje je proizvođač otpremio.

11.2. Povraćaji

Vraćeni ispitivani lijekovi treba da budu jasno identifikovani i da se čuvaju u za to namijenjenom prostoru u kojem se obezbjeđuju odgovarajući kontrolisani uslovi. Treba voditi evidenciju o količinama vraćenih proizvoda.

11.3. Uništavanje

Proizvođač ili predstavnik sponzora treba da uništi ispitivane lijekove samo uz prethodno pisano odobrenje sponzora. Način uništavanja ispitivanih lijekova mora biti opisan u protokolu. Svaki dogovor između sponzora i proizvođača u vezi sa tim treba da bude utvrđen njihovim tehničkim sporazumom.

Uništavanje neupotrijebljenih ispitivanih lijekova treba sprovesti tek nakon usaglašavanja količina isporučenih, upotrijebljenih i vraćenih proizvoda, kao i nakon ispitivanja i odgovarajućeg obrazloženja svih utvrđenih razlika, na osnovu čega se usaglašavanje može smatrati prihvatljivim.

Treba čuvati evidencije o postupcima uništavanja, uključujući potvrdu o uništavanju sa datumom ili potvrdu o prijemu proizvoda na uništavanje koja se dostavlja sponzoru. U ovim dokumentima treba jasno navesti predmetne serije i/ili brojeve ispitanika, odnosno omogućiti njihovu sljedljivost, kao i navesti stvarne količine uništenih proizvoda.

RJEČNIK

Izraz	Definicija
Kampanjska (serijska) proizvodnja	Proizvodnja više uzastopnih serija istog proizvoda tokom određenog vremenskog perioda, nakon čega se sprovodi odgovarajući (validirani) postupak čišćenja
Komparatorski proizvod	Ispitivani lijek koji se u kliničkom ispitivanju koristi kao referentni lijek, uključujući placebo
Datum isteka roka upotrebe	Datum naveden na kontejneru/naljepnici ispitivanog lijeka kojim se označava period tokom kojeg se očekuje da ispitivani lijek, ako se čuva pod utvrđenim uslovima, ostane u okviru utvrđenih specifikacija tokom roka trajanja, nakon čega se ne smije koristiti.
Nalog	Nalog treba da sadrži zahtjev za proizvodni postupak i/ili pakovanje određenog broja jedinica i/ili njihovu otpremu, a proizvođaču ga izdaje sponzor ili lice koje postupa u njegovo ime
Randomizacija (postupak slučajnog raspoređivanja)	Postupak raspoređivanja ispitanika u terapijske ili kontrolne grupe primjenom elementa slučajnosti pri određivanju pripadnosti grupi, radi smanjenja pristrasnosti.
Datum ponovnog ispitivanja	Datum kada materijal treba ponovo ispitati kako bi se potvrdilo da je i dalje odgovarajući za upotrebu.
Otpremanje	Postupak pakovanja i otpreme naručenih lijekova namijenjenih za klinička ispitivanja.