

# Procena dokumentacije o kvalitetu leka u postupku obnove dozvole za lek



Nataša Knežević, Procenitelj dokumentacije o kvalitetu leka  
15. Simpozijum ALIMIS 2019., Kragujevac, 12.10.2019.

# Sadržaj predavanja

- Šta obuhvata postupak izdavanja obnove dozvole za lek?
- Uporedni pregled članova Pravilnika 2012. vs 2018.
- Najčešći nedostaci u postupku procene!

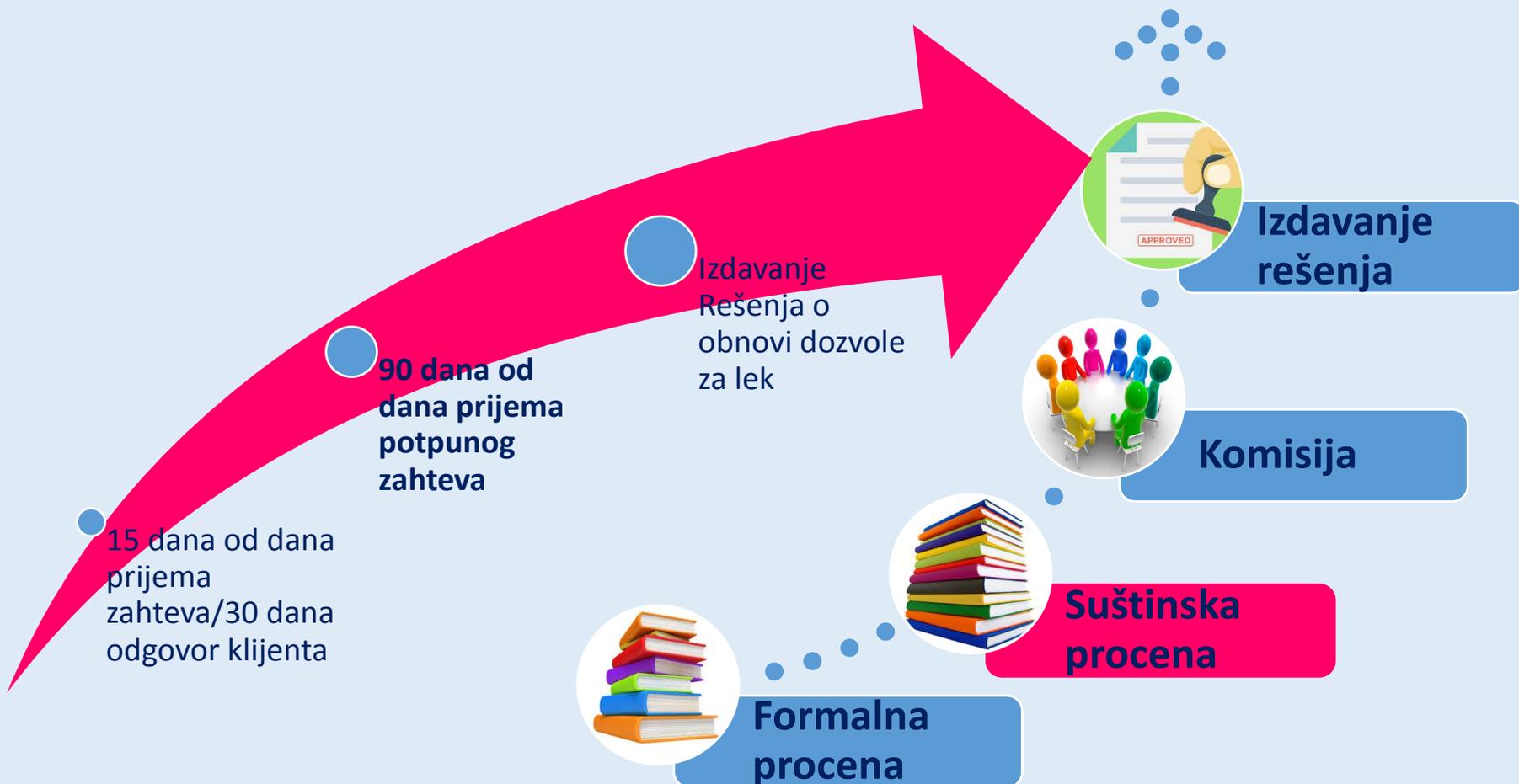




# Postupak obnove dozvole za lek

- Postupak obnove dozvole za lek se obavlja u skladu sa standardnom procedurom sistema kvaliteta Agencije.
- Postupak obnove dozvole za lek se obavlja kroz nekoliko osnovnih koraka:
  -  Prijem zahteva klijenta
  -  Procena formalne kompletnosti zahteva klijenta
  -  Suštinska procena dokumentacije o leku
  -  Definisavanje matičnih podataka
  -  Organizovanje savetodavnih komisija ALIMS
  -  Formiranje i izdavanje izlaznih dokumenata klijentima Agencije

# Postupak obnove dozvole za lek



# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.

Izmena i dopuna Pravilnika 2018.

## Obnova dozvole - Član 80.

Dozvola se obnavlja po isteku roka od pet godina na koji je dozvola izdata, a na osnovu ponovne procene odnosa između rizika i koristi.

Nosilac dozvole podnosi zahtev Agenciji za obnovu dozvole najranije 180 dana, a najkasnije 90 dana pre isteka roka važnosti dozvole.

### Dodaje se stav 3. koji glasi:

Podnošenjem zahteva za obnovu ili izdavanje dozvole na neograničeno vreme rok važenja rešenja kojim je izdata ili obnovljena dozvola produžava se do dana donošenja rešenja o obnovi ili izdavanju dozvole na neograničeno vreme, a najviše šest meseci od isteka rešenja o izdavanju ili obnovi dozvole. Sva prava i obaveze nosioca dozvole koje nosilac dozvole ima za vreme važenja dozvole za lek važe i za vreme produženja dozvole. Promet tog leka vrši se na osnovu rešenja o izdavanju ili obnovi dozvole čije je važenje produženo i potvrde da je zahtev za obnovu ili izdavanje dozvole na neograničeno vreme podnet Agenciji formalno kompletan.

# Sadržaj zahteva za obnovu dozvole, član 81. Pravilnika iz 2012.



## Sadržaj zahteva za obnovu

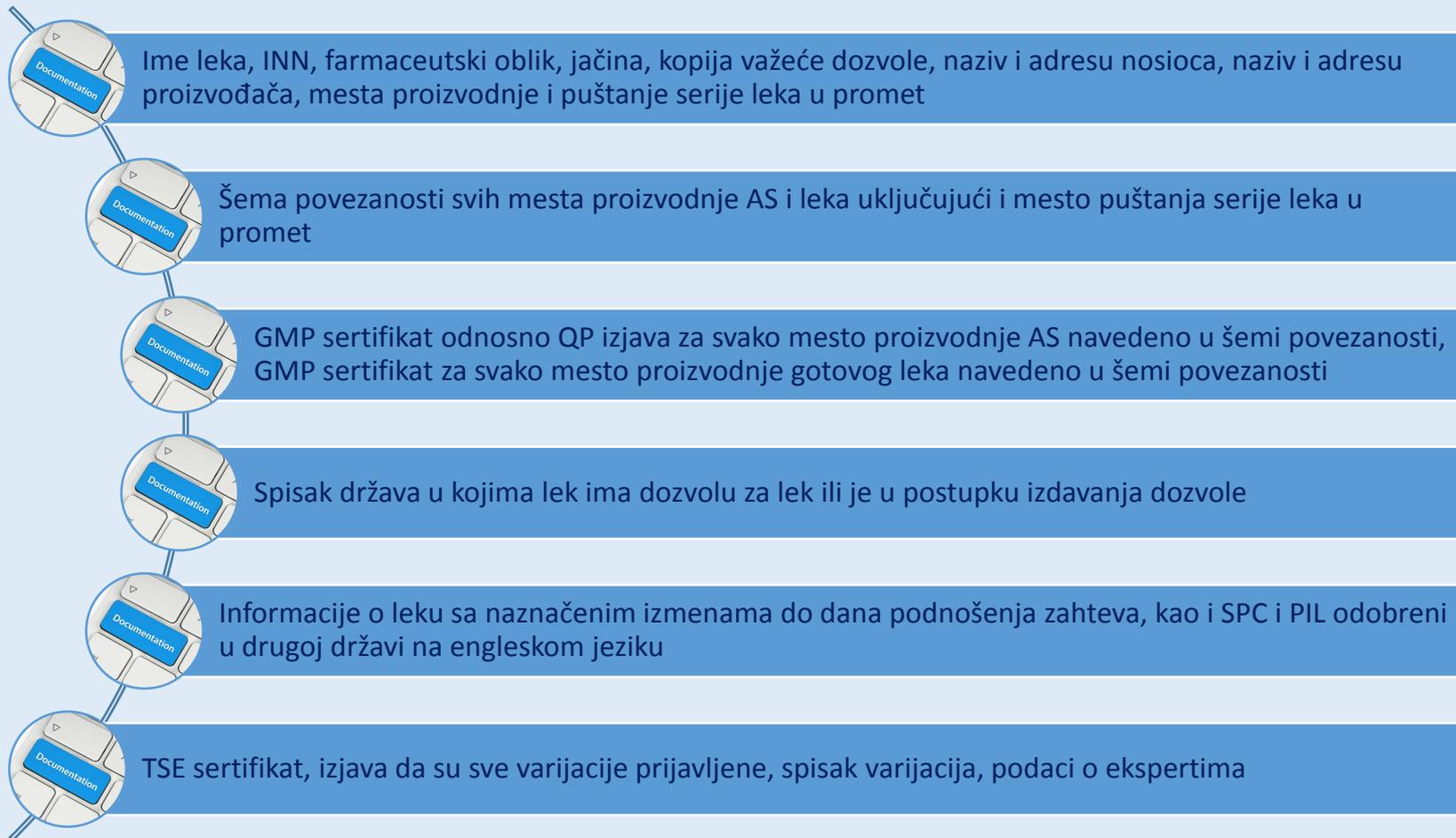
- Prpratno pismo
- Ispunjen obrazac zahteva
- **Dokumentacija**
- Takse

# Dokumentacija o leku, član 83. Pravilnika iz 2012.



- Administrativni podaci
- Ekspertski izveštaj o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti
- Postmarketinški podaci o bezbednosti leka (brisano Izmenama i dopunama Pravilnika, član 24.)

# Administrativni podaci, član 84. Pravilnika iz 2012.



# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.	Izmena i dopuna Pravilnika 2018.
Administrativni podaci - Član 84.	
Prezentovani na prethodnom slajdu	<p>Član 84. menja se i glasi:</p> <p>Administrativni podaci iz člana 83. ovog pravilnika su ažurirani podaci o leku u Modulu 1, tač. 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 i podtačka 1.8.2.</p> <p><b>Administrativni podaci iz stava 1. ovog člana dostavljaju se u skladu sa čl. 12–28. ovog pravilnika.</b></p> <p>Poslednja važeća verzija RMP, odnosno EU RMP dokumenta ili obrazloženje o nedostavljanju RMP dokumenta koje sadrži i izjavu da za lek nije izrađen EU RMP za jednu ili više zemalja članica EU, dostavlja se u Modulu 1 podtačka 1.8.2.</p>

# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.

Izmena i dopuna Pravilnika 2018.

Administrativni podaci - Član 13.

3) Šemu povezanosti svih mesta proizvodnje koja se odnose na proizvodnju aktivne supstance, svih faza proizvodnje gotovog leka, kontrolu kvaliteta leka i puštanje serije leka u promet.

Tačka 3) menja se i glasi:

3) Šemu povezanosti svih mesta proizvodnje koja se odnose na proizvodnju aktivne supstance (**uključujući intermedijere**), sve faze proizvodnje gotovog leka, kontrolu kvaliteta leka i puštanje serije leka u promet **sa adresama proizvođača koje su usaglašene sa adresom navedenom na GMP sertifikatu za to mesto proizvodnje.**

**Mesto puštanja serije leka u promet koje uključuje ili ne uključuje kontrolu, odnosno ispitivanje serije leka nalazi se u Republici Srbiji, EU ili zemlji ICH.**

**Mesto kontrole kvaliteta leka nalazi se u Republici Srbiji, zemlji EU ili zemlji ICH.**

# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.

Izmena i dopuna Pravilnika 2018.

Administrativni podaci - Član 13.

5) Sertifikat Dobre proizvođačke prakse (GMP sertifikat) koji je izdalo nadležno ministarstvo, odnosno GMP sertifikat izdat od nadležnog organa EU ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve u pogledu Smernica Dobre proizvođačke prakse, odnosno izjavu kvalifikovanog farmaceuta odgovornog za puštanje serije leka u promet (u daljem tekstu: QP izjava), kojom se potvrđuje da se proizvodnja aktivne supstance obavlja u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance, za svako mesto proizvodnje aktivne supstance koje je navedeno u šemi povezanosti. QP Izjava se daje na osnovu provere usaglašenosti proizvodnje aktivne supstance sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance, odnosno provere od strane odgovarajućeg tela, odnosno ovlašćenog lica iz zemlje EU ili druge zemlje koja ima slične zahteve onima koje su propisani u zemljama EU; Izuzetno, GMP sertifikat mesta proizvodnje aktivne supstance nije neophodan u slučaju aktivne supstance za koju proizvođač poseduje važeći Sertifikat o usklađenosti aktivne supstance sa monografijom Evropske farmakopeje (u daljem tekstu: CEP).

Tačka 5. menja se i glasi:

5) Sertifikat Dobre proizvođačke prakse (GMP sertifikat) koji je izdalo nadležno ministarstvo, odnosno GMP sertifikat izdat od nadležnog organa zemlje EU ili **zemlje ICH sa datumom inspekcije koji nije stariji od tri godine ili izjavu kvalifikovanog farmaceuta odgovornog za puštanje serije leka u promet (u daljem tekstu: QP izjava)**, kojom se potvrđuje da se proizvodnja aktivne supstance i **intermedijera** obavlja u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance, za svako mesto proizvodnje aktivne supstance koje je navedeno u šemi povezanosti.

**Ako postoji više mesta koja puštaju seriju leka u promet, prihvata se izjava jednog ovlašćenog kvalifikovanog farmaceuta odgovornog za puštanje serije leka u promet (QP) na kojoj je jasno naznačeno da je potpisana u ime svih uključenih QP. QP nosioca dozvole je QP u Republici Srbiji, zemlji EU i zemlji ICH. QP izjava se ne dostavlja za krv ili komponente**

# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.

Izmena i dopuna Pravilnika 2018.

Administrativni podaci - Član 13.

6) Sertifikat Dobre proizvođačke prakse (GMP sertifikat) izdat od nadležnog ministarstva, odnosno GMP sertifikat izdat od nadležnog organa iz zemlje EU ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve u pogledu Smernica Dobre proizvođačke prakse, za svako mesto proizvodnje koje predstavlja deo proizvodnog procesa leka, a navedeno je u šemi povezanosti;

U tački 6) reči: „druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve u pogledu Smernica Dobre proizvođačke prakse“ zamenjuju se rečima: „**zemlje ICH, osim zemlje bivše republike SFRJ, kao zemlje koje su stekle status kandidata za članstvo u EU u smislu člana 1. stav 2. ovog pravilnika.**“

# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.

Izmena i dopuna Pravilnika 2018.

Administrativni podaci - Član 13.

15) Spisak svih izmena i dopuna dozvole (varijacija) odobrenih u zemlji proizvođača ili odobrenih od strane Evropske agencije za lekove (EMA) sa datumom odobrenja, do dana podnošenja dokumentacije Agenciji, uz izjavu da su sve navedene promene implementirane u dokumentaciji;

18) Ostale podatke na zahtev Agencije koji su potrebni za zaštitu zdravlja ljudi, odnosno koji su potrebni za procenu odnosa koristi i rizika od upotrebe leka.

Tačka 15) menja se i glasi:

15) **Spisak svih izmena i dopuna dozvole (varijacija) podnetih i odobrenih u zemlji proizvođača, zemlji EU ili zemlji ICH ili odobrenih od strane Evropske agencije za lekove (EMA) sa datumom odobrenja, do dana podnošenja dokumentacije Agenciji, uz izjavu da su u dokumentaciju implementirane sve izmene odobrene najviše 90 dana pre podnošenja zahteva.**

Tačka 18) menja se i glasi:

18) **Izjava predlagača da je dostavljena dokumentacija identična dokumentaciji koja je podneta i odobrena uz zahtev za izdavanje dozvole za lek Evropskoj agenciji za lekove (EMA), zemlji EU, zemlji ICH, kao i da su istom obuhvaćene sve varijacije, ako ih je bilo, zaključno sa 90-tim danom pre dana podnošenja zahteva za izdavanje dozvole.**

# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.

Izmena i dopuna Pravilnika 2018.

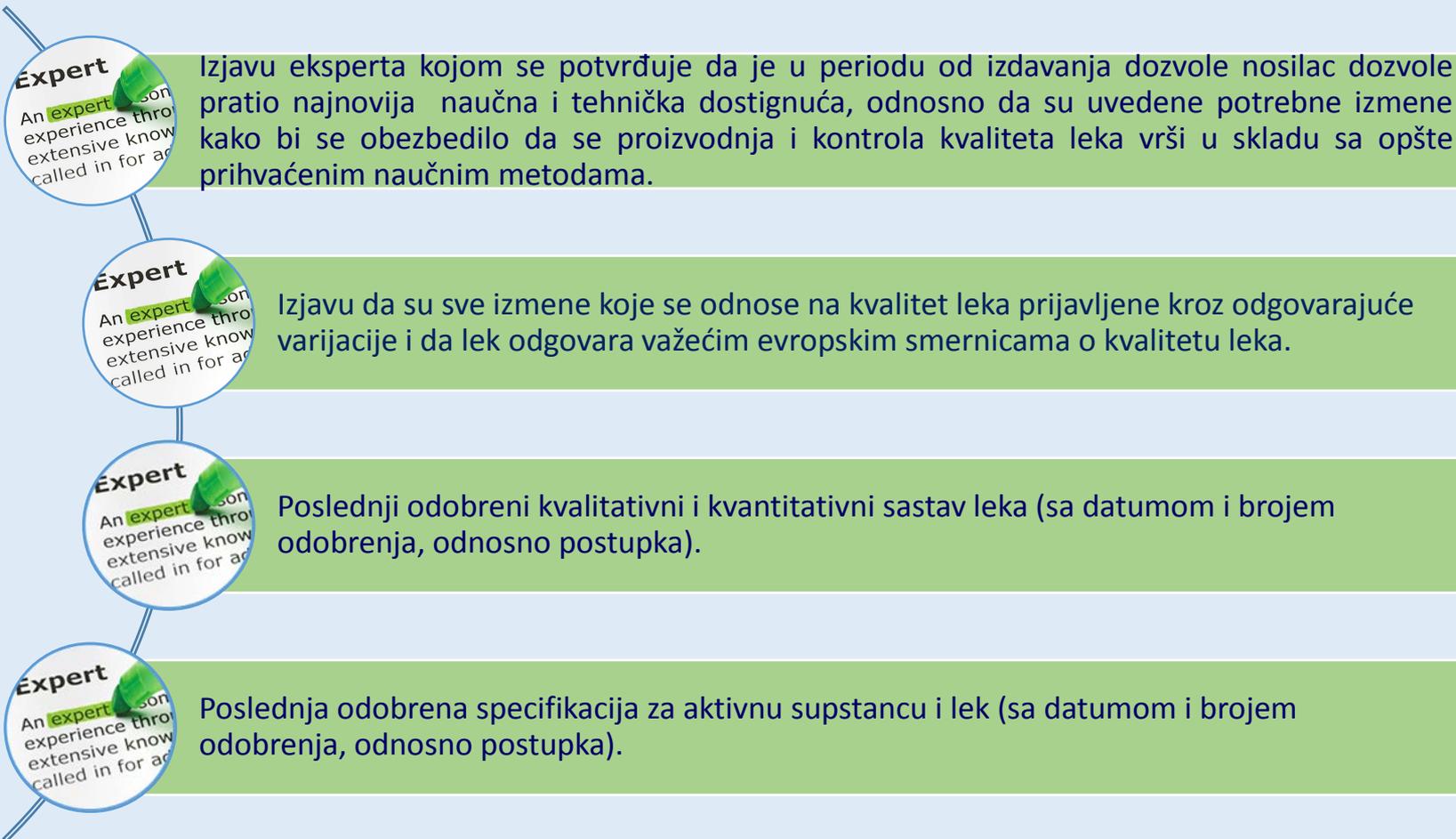
Ekspertski izveštaji - Član 85.

Ekspertski Izveštaj o kvalitetu leka odnosno izjavu eksperta kojom se potvrđuje da je u periodu od davanja dozvole obuhvaćen svaki tehnički i naučni napredak u postupku proizvodnje i kontrole kvaliteta leka, da su prijavljene sve izmene i da su zahtevi za kvalitet za aktivnu supstancu i lek važeći kao i za kvalitativni i kvantitativni sastav leka. Uz izjavu eksperta dostavlja se poslednji odobreni kvalitativni i kvantitativni sastav leka, specifikacije za aktivnu supstancu i lek.

**Dodatak ekspertskom izveštaju o kvalitetu leka (*Addendum to the Quality Overall Summary*) u Modulu 2, tačka 2.3., potpisan od strane eksperta, koji sadrži biografiju eksperta za kvalitet , koji sadrži:**

- Izjavu eksperta kojom se potvrđuje da je u periodu od izdavanja dozvole nosilac dozvole pratio najnovija naučna i tehnička dostignuća, odnosno da su uvedene potrebne izmene kako bi se obezbedilo da se proizvodnja i kontrola kvaliteta leka vrši u skladu sa opšte prihvaćenim naučnim metodama,
- Izjavu da su sve izmene koje se odnose na kvalitet leka prijavljene kroz odgovarajuće varijacije i da lek odgovara važećim evropskim smernicama o kvalitetu leka,
- Poslednji odobreni kvalitativni i kvantitativni sastav leka (sa datumom i brojem odobrenja, odnosno postupka),
- Poslednja odobrena specifikacija za aktivnu supstancu i lek (sa datumom i brojem odobrenja, postupka)

# Ekspertski izveštaji, član 85. izmene i dopune Pravilnika



# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.

Izmena i dopuna Pravilnika 2018.

## Izdavanje dozvole na neograničeno vreme - Član 92.

Ako Agencija utvrdi da je lek koji je dobio dozvolu u skladu sa ovim zakonom i propisima donetim za sprovođenje ovog zakona bezbedan, na osnovu podataka o farmakovigilanci u periodu od pet godina od dana izdavanja, odnosno obnove dozvole, Agencija izdaje dozvolu na neograničeno vreme.

Ako Agencija u roku iz stava 1. ovog člana utvrdi da lek nije bezbedan na osnovu podataka o farmakovigilanci, dužna je da odbije zahtev za izdavanje dozvole na neograničeno vreme, i u tom slučaju Agencija odlučuje o obnovi dozvole na pet godina.

Agencija može samo jednom da obnovi dozvolu u skladu sa stavom 2. ovog člana, a ako utvrdi na osnovu podataka o farmakovigilanci da i dalje postoje opravdani razlozi za sumnju da lek nije bezbedan, dužna je da ukine dozvolu za lek.

Zahtev za izdavanje dozvole na neograničeno vreme Agenciji podnosi nosilac dozvole kome je izdata dozvola u skladu sa ovim pravilnikom, kao i nosilac dozvole kome je dozvola obnovljena u skladu sa ovim pravilnikom.

Zahtev za izdavanje dozvole na neograničeno vreme podnosi se Agenciji u roku iz člana 80. stav 2. ovog pravilnika.

Zahtev za izdavanje dozvole na neograničeno vreme Agencija objavljuje na svojoj internet stranici.

Agencija sprovodi postupak izdavanja dozvole na neograničeno vreme u skladu sa čl. 89–90. ovog pravilnika i može od nosioca dozvole da zatraži dodatne podatke i dokumentaciju radi dopune dostavljene dokumentacije.

# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.

Izmena i dopuna Pravilnika 2018.

## Izdavanje dozvole na neograničeno vreme - Član 92.

Agencija je dužna da donese odluku o ukidanju dozvole na neograničeno vreme ako na osnovu podataka o farmakovigilanci, pošto je izdala dozvolu na neograničeno vreme, utvrdi da lek nije bezbedan po život i zdravlje ljudi i životinja.

Nosilac dozvole na neograničeno vreme obavezan je da postupa u skladu sa propisom kojim se uređuje farmakovigilanca.

**U postupku izdavanja dozvole na neograničeno vreme Agencija može od nosioca dozvole da zatraži i dodatne podatke i dokumentaciju kojima se obrazlaže i potvrđuje kvalitet, efikasnost i bezbednost leka, odnos koristi i rizika leka u skladu sa članom 90. st. 1–4. ovog pravilnika.**

Ako Agencija u postupku procene zahteva za izdavanje dozvole na neograničeno vreme utvrdi da podnosilac zahteva ne ispunjava uslove za izdavanje dozvole na neograničeno vreme propisane ovim pravilnikom, donosi odluku o obnovi dozvole na pet godina u kom slučaju se primenjuju odredbe ovog pravilnika kojima je uređena obnova dozvole.

Za dozvolu za lek izdatu u skladu sa ovim pravilnikom, kao i za dozvolu na neograničeno vreme, Agencija na svojoj internet stranici objavljuje i tehnički izveštaj procene

# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.

Izmena i dopuna Pravilnika 2018.

Izdavanje dozvole na neograničeno vreme - Član 31. Posle člana 92. dodaju se čl 92a i 92b koji glase:

## 92a

Nosilac dozvole za lek kome je dozvola izdata u skladu sa propisima koji su važili pre stupanja na snagu ovog pravilnika i obnovljena u skladu sa ovim pravilnikom, uz zahtev za izdavanje dozvole na neograničeno vreme podnosi:

1) Konsolidovanu dokumentaciju o kvalitetu, efikasnosti i bezbednosti (Modul 1, Modul 2, Modul 3, Modul 4, Modul 5) koja je usaglašena sa odredbama čl. 5–41. i čl. 83–85. ovog pravilnika po odgovarajućem tipu zahteva u skladu sa čl. 60–69. ovog pravilnika i sadrži sve odobrene i prijavljene izmene koje su uvedene nakon izdavanja dozvole. Konsolidovani Modul 2 na osnovu koga se daje mišljenje o leku mora biti praćen odgovarajućim Modulom 3, Modulom 4 i Modulom 5;

# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.

Izmena i dopuna Pravilnika 2018.

Izdavanje dozvole na neograničeno vreme - Član 31. Posle člana 92. dodaju se čl 92a i 92b koji glase:

## 92a

2) Izjavu da su u konsolidovanoj dokumentaciji o kvalitetu, efikasnosti i bezbednosti leka (Modul 1, Modul 2, Modul 3, Modul 4, Modul 5) uključene sve odobrene, odnosno prijavljene varijacije zaključno sa 90-tim danom pre roka propisanog za podnošenje zahteva, a da ostali delovi dokumentacije ostaju nepromenjeni u odnosu na ranije odobrene podatke;

3) Spisak svih izmena i dopuna dozvole (varijacija) podnetih i odobrenih u Republici Srbiji, zemlji proizvođača, zemlji EU ili zemlji ICH ili odobrenih od strane Evropske agencije za lekove (EMA) sa datumom odobrenja, od dana izdavanja poslednje dozvole u Republici Srbiji zaključno sa 90-im danom pre propisanog roka za podnošenje zahteva;

4) Poslednju važeću verziju RMP, odnosno EU RMP dokumenta ili obrazloženje o nedostavljanju RMP dokumenta koje sadrži i izjavu da za lek nije izrađen EU RMP za jednu ili više zemalja članica EU, u Modulu 1, podtačka 1.8.2.

# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.

Izmena i dopuna Pravilnika 2018.

Izdavanje dozvole na neograničeno vreme - Član 31. Posle člana 92. dodaju se čl 92a i 92b koji glase:

## 92b

Nosilac dozvole za lek kome je dozvola izdata u skladu sa ovim pravilnikom ili za lek koji je odobren centralizovanim postupkom u EU i dozvola za lek u EU važi na neograničeno vreme, uz zahtev za izdavanje dozvole na neograničeno vreme podnosi:

- 1) Administrativne podatke u vidu konsolidovane dokumentacije Modula 1, tač. 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 i podtačka 1.8.2 u skladu sa čl. 12–28. ovog pravilnika, koja sadrži poslednju važeću verziju RMP, odnosno EU RMP dokumenta ili obrazloženje o nedostavljanju RMP dokumenta koje sadrži i izjavu da za lek nije izrađen EU RMP za jednu ili više zemalja članica EU u Modulu 1 podtačka 1.8.2.;
- 2) Dodatke ekspertskim izveštajima u Modulu 2 tač. 2.3, 2.4 i 2.5 u skladu sa čl. 24. i 85. ovog pravilnika;

# Pravilnik vs Izmena i dopuna Pravilnika

Pravilnik 2012.

Izmena i dopuna Pravilnika 2018.

Izdavanje dozvole na neograničeno vreme - Član 31. Posle člana 92. dodaju se čl 92a i 92b koji glase:

## 92b

- 3) Spisak svih izmena i dopuna dozvole (varijacija) podnetih i odobrenih u Republici Srbiji, zemlji proizvođača, zemlji EU ili zemlji ICH ili odobrenih od strane Evropske agencije za lekove (EMA) sa datumom odobrenja, od dana izdavanja poslednje dozvole u Republici Srbiji zaključno sa 90-im danom pre roka propisanog za podnošenje zahteva;
- 4) Izuzetno dokumentaciju Modula 3, Modula 4, odnosno Modula 5, na zahtev Agencije.



# NAJČEŠĆI NEDOSTACI U POSTUPKU SUŠTINSKE PROCENE KVALITETA LEKA



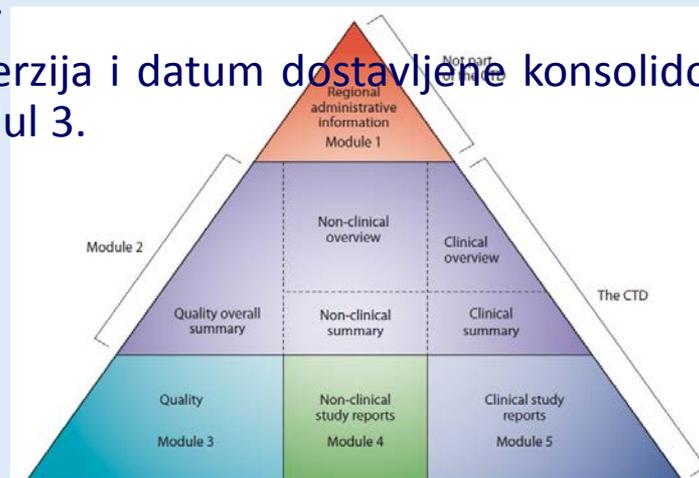
# Dodatak ekspertskom izveštaju o kvalitetu leka/konsolidovana dokumentacija

- Navodi se kroz izjavu eksperta da je u periodu od izdavanja dozvole za lek nosilac dozvole pratio najnovija naučna i tehnička dostignuća, odnosno da su uvedene potrebne izmene kako bi se obezbedilo da se proizvodnja i kontrola kvaliteta leka vrši u skladu sa opšte prihvaćenim naučnim metodama što ne ide u prilog dostavljenoj dokumentaciji, na primer:

🧪 specifikacija aktivne supstance nije usaglašena sa važećim monografijama relevantnih farmakopeja

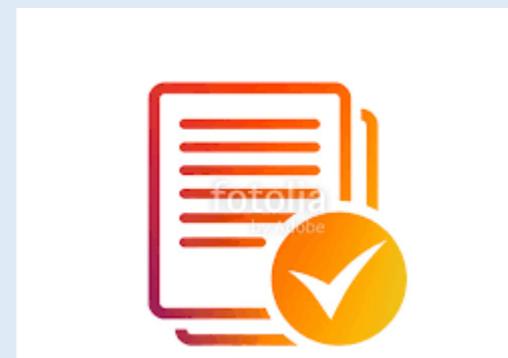
🧪 specifikacija za gotov lek ne sadrži testove propisane farmakopejom za dozirane oblike ili relevantnim smernicama (nedostaje test ispitivanje stepena čistoće, ujednačenost doziranog oblika...).

- Nije navedena verzija i datum dostavljene konsolidovane dokumentacije Modul 1, Modul 2 i Modul 3.



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

# Izjave



- Nedostaje Izjava da su u konsolidovanoj dokumentaciji o kvalitetu leka (Modul 1, Modul 2, Modul 3) uključene sve odobrene, odnosno prijavljene varijacije zaključno sa 90-tim danom pre roka propisanog za podnošenje zahteva, a da ostali delovi dokumentacije ostaju nepromenjeni u odnosu na ranije odobrene podatke;
- Nedostaje spisak svih izmena i dopuna dozvole (varijacija) podnetih i odobrenih u Republici Srbiji, zemlji proizvođača, zemlji EU ili zemlji ICH ili odobrenih od strane Evropske agencije za lekove (EMA) sa datumom odobrenja, od dana izdavanja poslednje dozvole u Republici Srbiji zaključno sa 90-im danom pre propisanog roka za podnošenje zahteva;
- Nedostaje izjava o identičnosti dokumentacije i podatak o poslednjoj implementiranoj izmeni u dokumentaciji o kvalitetu leka.
- Nedostaje dokaz da je u EU izdata dozvola za lek na neograničeno vreme.

# Spisak svih izmena



- Dostavljen spisak varijacija kao zaseban dokument, nedostaju podaci kao što su vrsta i tip izmene, datum odobrenja, status varijacije (da li je odobrena ili prijavljena).
- Nisu jasno obeležene varijacije koje nisu primenljive za Srbiju.
- Spisak varijacija koje je nosilac dozvole za lek podneo u Srbiji naveden vrlo šturo u obrascu zahteva za izdavanje obnove dozvole za lek.
- Ne može se identifikovati veza varijacija prijavljenih u EU i/ili zemlji proizvođača sa varijacijama prijavljenim u ALIMIS.
- Za lekove koji su registrovani:

 Centralizovanom procedurom na sajtu Evropske agencije za lekove dostupan je pregled svih izmena (*Assessment history*).

 DCP ili MRP ili nacionalnom procedurom potrebno je dostaviti pregled varijacija za navedene procedure (na primer prilikom izdavanja dozvole za lek označeno da je lek registrovan DC procedurom, a prilikom obnove dostavljen pregled prema nacionalnoj proceduri).

Preporuka: dostaviti uporedni tabelarni pregled svih varijacija u EU i/ili zemlji proizvođača u poređenju sa varijacijama u Srbiji sa precizno navedenim statusom varijacija, vrstom i tipom varijacija uz navođenje broja predmeta pod kojim je izmena prijavljena/odobrena u ALIMIS (forma F15-01-0000-2004).

# Šema povezanosti svih mesta proizvodnje

- Nije ažurirana u skladu sa prijavljenim varijacijama između izdavanja dozvole za lek i obnove dozvole za lek ili između dve obnove dozvole za lek.
- Ne uključuje sva mesta proizvodnje aktivne supstance koja se navode na CEP-u.
- Ne uključuje mesta proizvodnje intermedijera u procesu sinteze aktivne supstance.
- Nisu navedene adrese mesta proizvodnje ili navedene adrese nisu u skladu sa GMP.
- Nakon podnošenja zahteva za izdavanje obnove dozvole za lek, nosilac prijavio varijaciju koja se odnosi na dodavanje ili ukidanje proizvođača aktivne supstance ili gotovog leka bez ažuriranja šeme povezanosti proizvođača u dokumentaciji za obnovu.



# GMP sertifikat/QP izjava



- GMP sertifikat proizvođača aktivne supstance, intermedijera ili gotovog leka više nije validan.
- GMP sertifikat nije izdat od strane nadležnog ministarstva, nadležnog organa zemlje EU ili zemlje ICH, osim zemlje bivše republike SFRJ, kao i zemlje koje su stekle status kandidata za članstvo u EU.
- QP izjava nije u odgovarajućem formatu u skladu sa EMA *Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture "The QP declaration template"*.
- QP izjava izdata na bazi *on site* inspekcije mesta proizvodnje koja je sprovedena u periodu od koga je proteklo više od tri godine.
- QP izjava potpisana od strane proizvođača koji nije odobreni proizvođač za puštanje serije leka u promet u Srbiji.
- QP izjava ne uključuje mesto proizvodnje intermedijera ili mesto mikronizacije.
- QP izjava ne uključuje odobreno alternativno mesto proizvodnje aktivne supstance koje se trenutno ne koristi za proizvodnju.
- Nije dostavljeno pojašnjene za povezanost proizvođača odgovornog za puštanje serije leka u promet i kompanije koja je inspektovala mesto proizvodnje API/intermedijera.

# Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Ph Eur – CEP [1]

- Verzija CEP-a koja je predata u postupku izdavanja obnove dozvole za lek nije validna. Jedan od najčešćih nedostataka je neažurno prijavljivanje ažuriranih verzija CEP-a.
- Nije popunjen *Declaration of access* na adekvatan način.

DECLARATION OF ACCESS *(to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)*

**Name of holder, as holder of the certificate of suitability**

**Reference CEP for Substance Name**

hereby authorises .....  
*(name of the pharmaceutical company)*

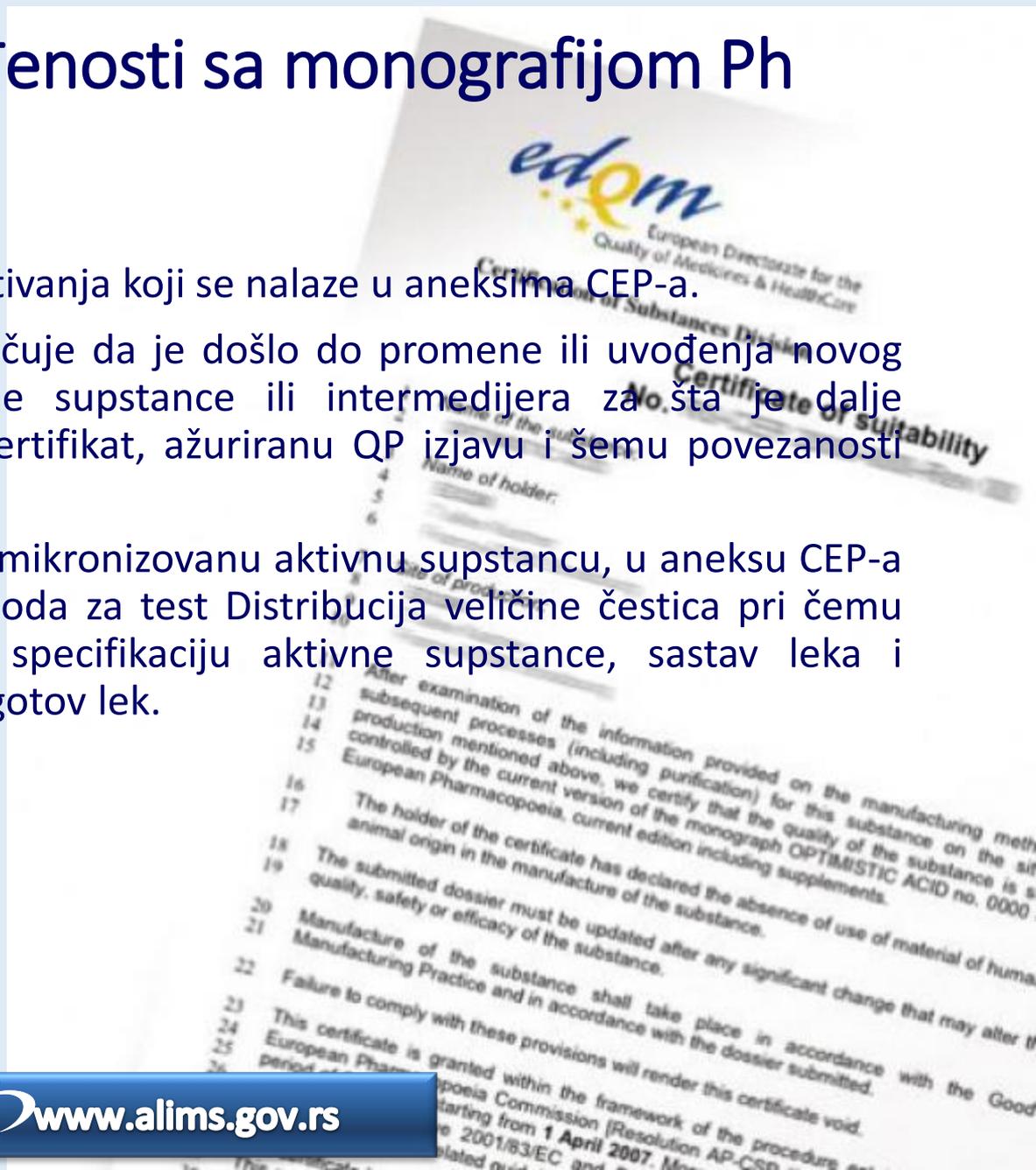
to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following Marketing Authorisation(s): *(name of product(s) and marketing number(s), if known)*

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature *(of the CEP holder)*:

# Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Ph Eur – CEP [2]

- Nisu priloženi postupci ispitivanja koji se nalaze u aneksima CEP-a.
- Na osnovu CEP-a se zaključuje da je došlo do promene ili uvođenja novog mesta proizvodnje aktivne supstance ili intermedijera za šta je dalje potrebno dostaviti GMP sertifikat, ažuriranu QP izjavu i šemu povezanosti proizvođača.
- Priloženi CEP se odnosi na mikronizovanu aktivnu supstancu, u aneksu CEP-a je priložena analitička metoda za test Distribucija veličine čestica pri čemu proizvođač nije ažurirao specifikaciju aktivne supstance, sastav leka i procenio uticaj izmene na gotov lek.



# Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Ph Eur – CEP [3]

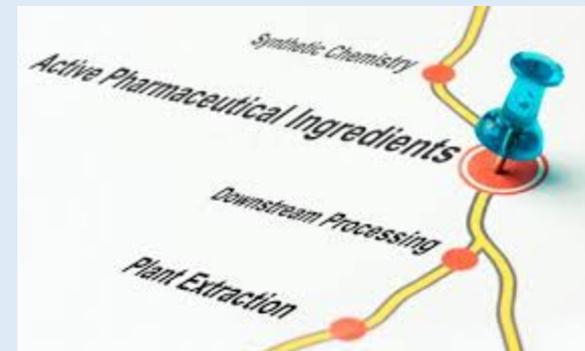


- Ako CEP uključuje ekscipijens (u skladu sa monografijom Ph Eur) koji se dodaje sa ciljem stabilizacije aktivne supstance, mora biti prijavljen kroz odgovarajuću varijaciju i mora biti procenjen uticaj na gotov lek.
- Priložen novi CEP koji ne uključuje retest period bez prijave varijacije koja se odnosi na uvođenje *retest* perioda aktivne supstance na bazi rezultata stabilnosti.
- Ukoliko CEP ne obuhvata podatke koji se odnose na *retest* period aktivne supstance i unutrašnje pakovanje, nisu dostavljeni navedeni podaci.
- Nisu ažurirani TSE sertifikati o usklađenosti sa monografijom Ph Eur u odnosu na odobrene prilikom izdavanja dozvole za lek ili prethodne obnove dozvole za lek kroz odgovarajuće varijacije u skladu sa Pravilnikom (nova verzija, novi TSE sertifikat, ukidanje).

Više verzija CEP-a se može prijaviti kroz grupu varijacija!

Verzija CEP-a koja je istekla se prijavljuje kao varijacija tip IB!

# Specifikacija aktivne supstance



- Za aktivnu supstancu koja poseduje dokumentaciju o aktivnoj supstanci nisu blagovremeno prijavljene izmene sa svakim ažuriranjem verzije ASMF-a proizvođača aktivne supstance.
- Izmenjena specifikacija u odnosu na poslednju odobrenu bez odgovarajuće varijacije.
- Navedena verzija ASMF-a koja ne odgovara odobrenoj.
- Nedostaje specifikacija aktivne supstance proizvođača aktivne supstance.
- Nedostaje specifikacija aktivne supstance proizvođača gotovog leka.
- Uvedeni novi interni testovi proizvođača gotovog leka bez prijavljene varijacije.
- U specifikaciji se navodi samo da je usklađena sa monografijom Ph Eur bez navođenja testova i zahteva specifikacije.
- Specifikacija nije usklađena sa farmakopejom iako se to navodi.

**Izmene profila nečistoća aktivne supstance zahteva procenu uticaja na gotov lek!**



# Specifikacija gotovog leka

- U pogledu testova i zahteva ne odgovara odobrenoj specifikaciji u postupku izdavanja dozvole za lek ili poslednje obnove dozvole za lek.
- Specifikacija nije usklađena u skladu sa zahtevima regulative, na primer test Određivanja sadržaja aktivne supstance u *release* specifikaciji nije  $\pm 5\%$  u skladu sa 3AQ11a.
- Nedostaje test Ispitivanje stepena čistoće ili drugi testovi propisani farmakopejom i odgovarajućim smernicama.
- U okviru testa Ispitivanje stepena čistoće nisu predviđeni svi parametri u skladu sa ICH Q3B (R2).
- Ispitivanje stepena čistoće se sprovodi TLC metodom koja ne uključuje na primer parametar Ukupne nečistoće.
- Nije prezentovana specifikacija za rastvarač za rastvor za infuziju za farmaceutski oblik leka prašak i rastvarač za rastvor za infuziju.
- Specifikacija gotovog leka ne uključuje referencu za analitičke metode.

# Sastav leka

- Ne odgovara odobrenom sastavu leka.
- Manje izmene u sastavu leka nisu prijavljene kroz odgovarajuću varijaciju u skladu sa Pravilnikom.
- Promenjene reference za kvalitet aktivne i/ili pomoćnih supstanci bez prijavljene varijacije.
- Sastav leka nije izražen u skladu sa Pravilnikom o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek (članovi 13., 14. i 15.)



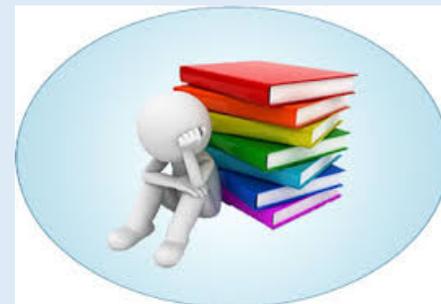
# Rok upotrebe i uslovi čuvanja

- Rok upotrebe ne odgovara odobrenom.
- Uslovi čuvanja gotovog leka ne odgovaraju odobrenim.
- Nije definisan rok upotrebe nakon prvog otvaranja, na primer za polučvrste farmaceutske oblike.
- U referentnim informacijama o leku su raspoložive informacije koje su od značaja za krajnjeg korisnika leka, a nisu odobrene u Srbiji. Na primer, uslovi čuvanja leka na temperaturi do 25°C tokom primene leka za koji su odobreni uslovi čuvanja u frižideru.
- Dostavljen 2.3.P.8 deo dokumentacije koji uključuje serije leka postavljene na stabilnost pre 5-10 godina.
- Prezentovani rezultati ispitivanja stabilnosti nisu u skladu sa *shelf life* specifikacijom gotovog leka.

A scientist in a white lab coat and blue gloves is using a pipette to transfer liquid into a test tube. The background shows various laboratory glassware, including a round-bottom flask, a beaker, and a graduated cylinder, all containing blue liquid. A molecular model is visible in the background.

**Quality is never an  
accident. It is always the  
result of intelligent effort.  
John Ruskin**

# Najvažnije reference [1]



 Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima

 Pravilnik o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet, Službeni glasnik RS 30/2012 od 10.04.2012.

 Pravilnik o izmenama i dopunama Pravilnika o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet, Službeni glasnik RS, br. 94/2018 od 07.12.2018.

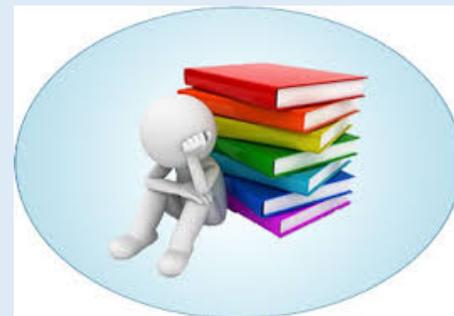
 Pravilnik o izmenama i dopunama Pravilnika o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet, Službeni glasnik RS 72/2018 od 28.09.2018.

 *How to read a CEP, Strasbourg, April 2018, PA/PH/CEP (15) 31*

 *Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information, EMA/572454/2014 Rev 17*

 *Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture "The QP declaration template", EMA/196292/2014.*

# Najvažnije reference [2]



-  *Questions and answers on the template for the Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance used as starting material and verification of its supply chain "The QP declaration template", EMA/CHMP/CVMP/QWP/696305/2010.*
-  *ICH Q6A Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances.*
-  *ICH Q3B Impurities in new drug products.*
-  *ICH Q1A Stability testing of new drug substances and products.*
-  *3aQ11a Specifications and Control Tests on the Finished Product.*

Farmaceutski sektor

Procena dokumentacije o kvalitetu leka

E-mail: *[natasa.knezevic@alims.gov.rs](mailto:natasa.knezevic@alims.gov.rs)*





**Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije**

[hygia@alims.gov.rs](mailto:hygia@alims.gov.rs)