

На основу члана 26. став 1. Закона о лековима и медицинским средствима („Службени гласник РС”, бр. 30/10 и 107/12)

Министар здравља доноси

СМЕРНИЦЕ добре праксе у дистрибуцији

"Службени гласник РС", бр. 13 од 19. фебруара 2016, 44 од 29. априла 2016 - исправка

ПРВИ ДЕО

СМЕРНИЦЕ ДОБРЕ ПРАКСЕ У ДИСТРИБУЦИЈИ ХУМАНИХ ЛЕКОВА

Смернице добре праксе у дистрибуцији хуманих лекова донете су на основу члана 84. и члана 85 (б) став 3. Директиве 2001/83/ЕС.

Овим смерницама уређује се начин обављања промета лекова на велико у циљу спречавања улаза лажних лекова у складу са законом (у даљем тексту: фалсификовани лек) у легалан ланац дистрибуције у Републици Србији. Усаглашеност обављања промета лекова на велико са овим смерницама обезбеђује контролу свих учесника у ланцу дистрибуције, у циљу очувања квалитета лекова и интегритета лекова.

Изрази употребљени у овим смерницама имају следеће значење:

1) фалсификовани лек је било који лек неистинито приказан у погледу:

(а) идентитета, укључујући његово паковање и обележавање, имена или састава у погледу било ког састојка укључујући помоћне супстанце и јачину тих састојака,

(б) порекла, укључујући његовог произвођача, земљу производње, земљу порекла или носилаца дозволе за стављање лека у промет,

(ц) следљивости, укључујући податке и документацију у вези са коришћеним каналима дистрибуције;

Ова дефиниција не укључује ненамерене недостатке квалитета лека и не доводи у питање права интелектуалне својине;

2) Смернице добре праксе у дистрибуцији (Good distribution practice, у даљем тексту: GDP) јесу део обезбеђења квалитета лека којим се обезбеђује одржавање квалитета лека у свим етапама ланца снабдевања од места производње до фармацеута у апотеци или другог лица овлашћеног за издавање лекова у складу са законом;

3) промет на велико лекова представља увоз, извоз, набавку, складиштење и дистрибуцију и не односи се на промет лекова на мало;

4) извоз је поступак којим се одобрава да лек изађе ван царинског подручја Републике Србије;

5) слободне зоне и слободна складишта су делови царинског подручја Републике Србије или простори који се налазе на том подручју и одвојени су од осталог дела царинског подручја, у складу са законом, у којима се:

1) у сврху наплате увозних дажбина и примене увозних мера трговинске политике, за страну робу, сматра да није у царинском подручју Републике Србије, под условом да није стављена у слободан промет или да није стављена у други царински поступак или да се не користи или троши у слободној зони или слободном складишту под другим условима, а не под условима који су утврђени царинским прописима;

2) на домаћу робу намењену извозу, која смештајем у слободну зону или слободно складиште, испуњава услове предвиђене посебним прописима, примењују мере које се примењују код извоза робе;

б) чување је складиштење лека;

7) транспорт је пренос лека између две локације без њиховог складиштења на неоправдан временски период;

8) набавка је прибављање, стицање, набављање или куповина лекова од произвођача, увозника или других veleprodaja;

9) квалификација је активност којом се доказује да сва опрема ради исправно и доводи до очекиваних резултата. Термин „валидација” се користи као шири појам који обухвата концепт квалификације;

10) снабдевање су све активности обезбеђивања, продаје, донације лекова veleprodaji, апотеци или другим лицима овлашћеним за издавање лекова у складу са законом;

11) управљање ризиком квалитета је систематски процес процене, контроле, комуникација и прегледа ризика квалитета током животног циклуса лека;

12) систем квалитета је збир свих аспеката система у којима се спроводи политика квалитета и обезбеђује испуњеност захтеваних услова у погледу квалитета;

13) валидација је активност доказивања да свака процедура, поступак, опрема, материјал, активност или систем доводи до очекиваних резултата;

14) ICHQ9 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Q9) су смернице за управљање ризиком квалитета Интернационалне конференције за хармонизацију техничких захтева за регистрацију хуманих лекова;

15) земље Европске економске зоне (у даљем тексту: ЕЕА) су земље чланице Европске уније, Исланд, Норвешка, Лихтенштајн и Швајцарска;

16) обавеза јавне услуге је обавеза велепродаје да континуирано и адекватно снабдева асортиманом лекова за који јој је издата дозвола за промет, задовољава захтеве посебног географског подручја и да у кратком року доставља захтеване лекове на целој територији која је обухваћена дозволом за промет на велико.

Промет на велико лекова може да обавља правно лице које је добило дозволу за промет на велико и испуњава услове прописане законом којим се уређују лекови и медицинска средства и прописима донетим за његово спровођење (у даљем тексту: велепродаја) и произвођач лекова, и које обавља промет у складу са GDP.

Велепродаја може да обавља промет само оних врста и група лекова за које је добила дозволу за промет на велико, у складу са законом којим се уређују лекови и медицинска средства и прописима донетим за његово спровођење. Произвођач лекова обавља промет на велико лекова из свог производног програма у складу са GDP.

Правно лице које је добило дозволу за производњу, односно увоз лекова из држава које нису чланице ЕЕА, увоз лекова обавља у складу са издатом дозволом и њихову дистрибуцију обавља у складу са GDP.

ПОГЛАВЉЕ 1 – УПРАВЉАЊЕ КВАЛИТЕТОМ

1.1. Принципи

Велепродаја одржава систем квалитета успостављањем одговорности, управљањем процесима и управљањем ризиком, у зависности од активности коју обавља. Све активности које обавља велепродаја морају бити јасно дефинисане и систематски провераване. Све критичне фазе процеса промета на велико, као и значајна одступања у процесу утврђују се и, када је то релевантно, валидирају. За одржавање система квалитета одговоран је организациони менаџмент велепродаје и захтева његову водећу улогу и активно учешће, као и посвећеност свих запослених за одржавање система квалитета.

1.2. Систем управљања квалитетом

Систем управљања квалитетом обухвата организациону структуру, процедуре, процесе и ресурсе, као и друге активности потребне да се поуздано обезбеди да испоручени лек задржи квалитет и интегритет током складиштења, односно транспорта и да остане у легалном ланцу снабдевања.

Систем управљања квалитетом се документује у потпуности и његова ефикасност се прати. Све активности везане за систем управљања квалитетом дефинисане су и документоване. Треба успоставити пословник о квалитету или други еквивалентан документ.

Менаџмент велепродаје именује одговорно лице са јасно утврђеним надлежностима и одговорностима за спровођење система квалитета и његово одржавање.

Менаџмент велепродаје обезбеђује да у свим деловима система квалитета постоји одговарајуће стручно особље, одговарајући објекти са довољним бројем просторија и одговарајућом опремом.

Када се разматра развој или модификација система квалитета узима се у обзир величина, структура и сложеност свих активности велепродаје.

Успоставља се систем контроле измена, који укључује принципе управљања ризиком и који мора да буде пропорционалан и ефикасан.

Систем квалитета обезбеђује да:

- 1) се увоз, извоз, набавка, складиштење и дистрибуција лека обављају у складу са смерницама GDP,
- 2) су одговорности менаџмента јасно дефинисане,
- 3) се лекови благовремено испоручују правом примаоцу,
- 4) су сви записи ажурни,
- 5) се одступања од прописаних процедура истражују и документују,
- 6) се спроводе одговарајуће корективне и превентивне мере („САРА“) како би се исправила одступања и спречило њихово понављање, у складу са принципима управљања ризиком.

1.3. Управљање повереним активностима

Систем квалитета обухвата и контролу и проверу свих поверених активности повезаних са набавком, складиштењем, испоруком или извозом лекова. Ови послови обухватају принципе управљања ризиком и укључују:

- 1) процену да ли прималац уговора испуњава неопходне услове за обављање поверених активности и проверу дозволе за промет лекова на велико, односно дозволе за производњу, по потреби,
- 2) дефинисање одговорности и начина комуникације укључених страна у погледу активности повезаних са системом квалитета,
- 3) праћење и контролу компетентности примаоца уговора, као и редовну идентификацију и имплементацију свих потребних унапређења.

1.4. Преиспитивање и надзор од стране менаџмента

Менаџмент успоставља формалну процедуру за периодично преиспитивање система квалитета. Преглед обухвата најмање:

- 1) мерење остваривања циљева система квалитета;
- 2) процену индикатора перформанси који се могу користити за праћење ефективности процеса унутар система квалитета, као што су рекламације, одступања, „САРА”, промене у процесима; повратне информације о повереним активностима; процесе самопроцене укључујући и процену ризика и одите; екстерну процену као што су провере, налази и одити купаца;
- 3) нове прописе, водиче и питања квалитета који могу утицати на систем управљања квалитетом;
- 4) иновације које могу побољшати систем квалитета;
- 5) промене у пословном окружењу и циљевима.

Резултати сваког прегледа система квалитета од стране менаџмента благовремено се документују и ефикасно интерно саопштавају.

1.5. Управљање ризиком

Управљање ризиком је систематски процес процене, контроле, комуникације и прегледа ризика за квалитет лека. Може се примењивати како проспективно тако и ретроспективно.

Управљање ризиком обезбеђује да се евалуација ризика квалитета лека базира на научном знању и искуству у погледу процеса и да је крајњи циљ заштита пацијента. Поступање по процедури и документовање процеса сразмерно је нивоу ризика. Примери процедура и примена управљања ризиком квалитета налазе се у водичу ICHQ9.

ПОГЛАВЉЕ 2 – ОСОБЉЕ

2.1. Начела

Промет лекова на велико зависи од запосленог особља. Из тог разлога, мора да постоји довољно стручног особља за обављање свих задатака за које је велепродаја одговорна. Индивидуалне одговорности особља треба да буду јасне и разумљиве особљу и евидентирание.

2.2. Одговорно лице

Велепродаја именује одговорно лице за промет на велико лекова (у даљем тексту: одговорно лице). Одговорно лице испуњава услове прописане законом којим се уређују

лекови и медицинска средства и прописима донетим за његово спровођење. Одговорно лице има одговарајућа знања и искуства, као и едукацију, односно обуку за примену GDP.

Одговорно лице лично испуњава своје одговорности и стално је доступно. Дужности одговорног лица могу да буду пренете на друго запослено лице велепродаје, али не могу да се пренесу и његове одговорности.

У писаном опису послова одговорног лица дефинишу се његова овлашћења за доношење одлука у односу на одговорности. Велепродаја одговорном лицу обезбеђује дефинисане надлежности, као и ресурсе и одговорности потребне за испуњавање његових дужности.

Одговорно лице обавља своје дужности на начин којим се обезбеђује усаглашеност обављања промета на велико са GDP, као обавеза јавне услуге.

Одговорности одговорног лица укључују:

- 1) да обезбеди имплементацију и одржавање система управљања квалитетом;
- 2) управљање пословима за које је одговорно, као и за тачност и квалитет свих записа;
- 3) да обезбеди имплементацију и одржавање програма почетне и континуиране обуке особља;
- 4) координацију и брзо спровођење поступка повлачења лека из промета;
- 5) ефикасну обраду свих основаних жалби, односно рекламација купаца;
- 6) да обезбеди да су добављачи и купци одобрени;
- 7) одобравање било које активности поверене подуговарачима, а које могу утицати на GDP;
- 8) да обезбеди спровођење интерне провере у одговарајућим редовним временским интервалима, према унапред утврђеном плану, као и за предузимање неопходних корективних мера;
- 9) чување одговарајућих записа о свим повереним пословима;
- 10) доношење коначне одлуке о одлагању, односно уништавању враћених, одбијених, повучених или фалсификованих лекова;
- 11) доношење одлуке о поновном враћању лека у промет;
- 12) испуњеност свих додатних захтева прописаних законом којим се уређују лекови и прописима донетим за његово спровођење за одређене врсте лекова.

2.3. Остало особље

Велепродаја обезбеђује довољан број стручног особља које је укључено у било који од послова промета на велико. Број потребног особља зависи од обима активности.

Организациона структура велепродаје одређена је у организационој шеми. Задужења, одговорности и међусобни односи особља јасно се дефинишу.

Задужења и одговорности особља на кључним позицијама одређују се у писаним описима послова, заједно са свим процедурама за поверавање задужења.

2.4. Обуке

Сво особље у велепродаји обучава се о захтевима смерница GDP. Особље треба да има одговарајућа знања и искуство да би обављали своје задатке.

Особљу се обезбеђује програм почетне и континуиране обуке у складу са њиховим описом посла, базиран на писаним процедурама и у складу са писаним програмом обуке. Одговорно лице обезбеђује одговарајући ниво стручног знања особља у погледу GDP, кроз редовне обуке.

Програм обуке обухвата и начине идентификације лека и спречавање улаза фалсификованих лекова у регуларан ланац снабдевања.

Особље чији послови обухватају рад са лековима за које су прописани посебни услови руковања, има и посебну обуку за рад са таквим лековима, као што су опасни лекови у складу са законом, радиоактивни лекови, лекови који се могу злоупотребити (психоактивне контролисане супстанце) и термолабилни лекови.

О свим спроведеним обукама води се евиденција која се чува, а ефикасност обуке се периодично проверава и документује.

2.5. Хигијена

Успостављају се одговарајуће процедуре које се односе на хигијену особља у вези са активностима које спроводе и поступа се у складу с њима. Такве процедуре обухватају здравље, хигијену и радну одећу особља.

ПОГЛАВЉЕ 3 – ПРОСТОРИЈЕ И ОПРЕМА

3.1. Начела

Велепродаја има одговарајуће и адекватне просторије, инсталације и опрему помоћу којих обезбеђују одговарајуће услове за складиштење и промет лекова на велико. Просторије велепродаје су чисте, суве и температура у њима се одржава у оквиру прихватљивог нивоа, односно прописаних граница.

3.2. Просторије

Просторије се пројектују или прилагођавају тако да је обезбеђено одржавање захтеваних услова складиштења. Просторије су довољно сигурне, структурно чврсте и довољног капацитета да се омогући безбедно складиштење и руковање лековима. Складишни простори су адекватно осветљени како би се омогућило да се сви оперативни поступци спроведу исправно и безбедно.

Ако велепродаја није власник простора, закључује уговор о закупу пословног простора, који је обухваћен дозволом за промет на велико.

Лекови се складиште у одвојеним и јасно обележеним зонама са ограниченим приступом само овлашћеном особљу. Уколико постоји систем другачији од физичког одвајања зона за складиштење лекова, као што је електронско раздвајање помоћу компјутеризованог система, потребно је обезбедити исти ниво безбедности и такав систем се валидира.

Лекови за које није донета одлука о њиховом коначном одлагању, односно уништавању или лекови који су повучени из залиха за продају одвајају се од осталих лекова, било физички, било кроз еквивалентан електронски систем. То укључује, на пример, лекове за које постоји сумња да су фалсификовани или који су **враћени*** из промета. Лекови увезени из земаља које нису чланице ЕЕА и који нису намењени за тржиште ЕУ, такође се физички одвајају. Фалсификовани лекови, лекови којима је истекао рок употребе, повучени из промета и лекови неодговарајућег квалитета који се налазе у ланцу снабдевања, без одлагања се физички одвајају и складиште у посебним наменским просторима, одвојено од свих других лекова. У тим просторима се примењује одговарајући степен безбедности, како би се осигурало да такви лекови остану одвојени од залиха одобрених за продају. Ови простори се јасно идентификују, односно обележавају.

Посебна пажња посвећује се складиштењу лекова са специфичним упутством за руковање, у складу са законом. Посебни услови складиштења (и посебна одобрења) могу да се захтевају за такве лекове (нпр. психоактивне контролисане супстанце).

Радиоактивни материјали и остали опасни производи, као и запаљиви и експлозивни материјали (нпр. медицински гасови и експлозивне и лако запаљиве течности и чврсте супстанце), складиште се у једној или више посебно обезбеђених просторија или простора, у складу са законом, и одговарајућим безбедоносним и сигурносним мерама.

На свим улазним и излазним приступним местима обезбеђује се адекватна заштита лекова од неповољних временских услова. Зоне пријема и отпремања адекватно се одвајају од простора за складиштење. Успостављају се процедуре за контролу примљене робе и робе за отпремање. Зоне пријема у којима се испоруке прегледају након пријема одређују се и одговарајуће опремају.

Спречава се неовлашћен приступ простору велепродаје. Превентивне мере обично укључују алармни систем у случају неовлашћеног уласка и одговарајућу контролу приступа. Посетиоцима се обезбеђује пратња особља велепродаје.

Просторије и складишни простор су чисти и без отпадака и прашине. Успостављају се процедуре за чишћења, упутства и записи. Одговарајућа опрема за чишћење и средства за чишћење бирају се и користе тако да не представљају извор контаминације.

Просторије су пројектоване и опремљене тако да је обезбеђена заштита од уласка инсеката, глодара и других животиња. Успоставља се превентивни програм контроле штеточина.

Просторије за одмор и санитарне просторије за особље адекватно су одвојене од складишних зона. Присуство хране, пића, прибора за пушење или лекова за личну употребу је забрањено у зонама складиштења.

*Службени гласник РС, број 44/2016

3.2.1. Контрола температуре и амбијенталних услова

Обезбеђује се одговарајућа опрема и процедуре за проверу амбијенталних услова у којима се складиште лекови. Амбијентални услови који се контролишу укључују температуру, светло, релативну влажност и чистоћу просторија.

Почетно температурно мапирање спроводи се у простору за складиштење лекова пре почетка употребе, под репрезентативним условима. Опрема за праћење температуре распоређује се у складу са резултатима температурног мапирања, осигуравајући да се уређаји за праћење температуре позиционирају у зонама у којима су присутни екстремне флукуације. Температурно мапирање понавља се у складу са резултатима процене ризика или кад год су направљене значајне измене простора или опреме за контролу температуре. За мале просторије, површине од неколико квадратних метара, које су на собној температури, спроводи се процена потенцијалних ризика (нпр. грејачи) и монитори температуре се постављају у складу са тим.

3.3. Опрема

Сва опрема која утиче на складиштење и промет лекова пројектује се, поставља и одржава у складу са стандардом који одговара њеној предвиђеној намени. Успоставља се план редовног (превентивног) одржавања кључне опреме.

Опрема за контролу или праћење параметара амбијенталних услова у простору у коме се лекови складиште калибрише се у дефинисаним временским интервалима заснованим на процени ризика и поузданости.

Калибрација опреме треба да буде следива по националном или међународном стандарду. Успостављају се одговарајући алармни системи, како би се обезбедило упозорење у

случају одступања од унапред дефинисаних услова складиштења. Подешавају се одговарајући нивои упозорења и аларми се редовно тестирају како би се обезбедила њихова адекватна функционалност.

Поправке, одржавања и калибрације опреме спроводе се на такав начин да интегритет лекова није угрожен.

Воде се и чувају одговарајући записи о активностима поправке, одржавања и калибрације за кључну опрему. У кључну опрему спадају на пример хладна комора, аларм за праћење неовлашћеног уласка и контролу приступа, фрижидери, термо хигрометри, или други уређаји за бележење температуре и влажности, клима системи и сва опрема која се користи у вези са обављањем промета на велико, односно у ланцу снабдевања.

3.3.1. Компјутеризовани системи

Пре него што се компјутеризовани систем уведе у употребу, одговарајућом валидацијом односно верификацијом доказује се да је систем способан за постизање жељених резултата прецизно, конзистентно и поновљиво.

Писани, детаљан опис система (укључујући и дијаграме, односно шеме) је увек доступан и ажуран. Овај документ описује принципе, циљеве, безбедносне мере, обим система и главне карактеристике, упутство за коришћење компјутеризованог система и начин на који је повезан са другим системима.

Унос и измену података у компјутеризованом систему обављају искључиво за то овлашћена лица велепродаје.

Подаци су заштићени физичким или електронским путем и заштићени су од случајних или неовлашћених измена. Сачувани подаци се периодично проверавају на приступачност. Подаци су заштићени прављењем резервних копија у редовним интервалима. Резервна копија података чува се у складу са законом, а најмање пет година на посебној и сигурној локацији.

Дефинишу се процедуре које треба следити у случају пада или квара система. Ово укључује системе за обнову података.

3.3.2. Квалификација и валидација

Велепродаја идентификује кључну опрему за коју је потребно извршити квалификацију, као и валидацију кључних процеса коју је потребно извршити у циљу правилне инсталације и рада опреме. Подручје примене и обим квалификације и/или валидације (као што је складиштење, процеси преузимања и припреме за отпремање) одређују се на основу процене ризика која се документује.

Опрема и процеси се квалификују и/или валидирају пре почетка употребе и након било каквих значајних промена, на пример, поправке или одржавања.

Извештаји о валидацији и квалификацији припремају се тако да се сумирају добијени резултати, са коментаром о сваком уоченом одступању. Одступања од утврђених процедура се документују и доносе се одлуке о даљем поступању у циљу кориговања одступања и превенције њиховог понављања (корективне и превентивне мере). Принципи „САРА” примењују се када је то потребно. Доказ о задовољавајућој валидацији и прихватљивости процеса или дела опреме сачињава се и одобрава од стране одговарајућег особља.

ПОГЛАВЉЕ 4 – ДОКУМЕНТАЦИЈА

4.1. Начело

Документација представља битан део система квалитета. Писана документација може да спречи грешке које настају усменом комуникацијом и омогућава праћење релевантних операција током промета лекова.

4.2. Опште

Документација обухвата све писане процедуре, упутства, уговоре, записе и податке, у папирној или у електронској форми. Документација је доступна, односно лака за проналажење.

Обрада личних података особља, подносилаца жалби или других физичких лица и слободно кретање тих података врши се у складу са законом.

Документација је довољно свеобухватна у погледу обима активности велепродаје и на језику који особље разуме. Написана је јасним, недвосмисленим језиком и без грешака.

Процедуру одобрава, потписује и датира одговорно лице. По потреби документацију одобрава, потписује и датира овлашћено лице. Не сме да буде писана руком, а када је то неопходно оставља се довољно простора за те ручне уносе.

Свака промена у документацији потписује се и датира, а измена омогућава читање оригиналних података. По потреби се евидентира и разлог за промену.

Документа се чувају у року прописаним законом, а најмање пет година. Лични подаци се бришу или чине анонимним чим њихово чување више није потребно у сврху обављања промета на велико.

Сво особље има лак приступ документацији потребној за обављање њихових задатка.

Обраћа се пажња на коришћење валидних и одобрених процедура. Документи су недвосмисленог садржаја, а наслов, природа и сврха се јасно наводе. Документа се редовно ревидирају и ажурирају. На процедуре се примењује контрола важеће верзије. Успоставља се систем за спречавање ненамерног коришћења претходне верзије након

ревизије документа. Замењене или застареле процедуре се уклањају са радних места и архивирају.

Записи се чувају или у облику куповне/продајне фактуре, доставнице или на рачунару или у било ком другом облику, за сваку трансакцију примљених, испоручених или лекова који су предмет посредовања.

Записи садрже најмање следеће податке: датум, назив лека, примљена количина, да ли је испоручена или предмет посредовања, име и адреса добављача, купца, посредника или примаоца, **као*** и број серије.

Записи се сачињавају у тренутку сваке предузете операције.

*Службени гласник РС, број 44/2016

ПОГЛАВЉЕ 5 – ОПЕРАТИВНИ ПОСТУПЦИ

5.1. Начела

Све активности које предузима veleпродаја обезбеђују да се не изгуби идентитет лека и да се промет на велико лекова обавља у складу са информацијама на спољњем паковању лека. Veleпродаја користи сва расположива средства како би се смањио ризик од улаза фалсификованих лекова у легални ланац снабдевања.

За све лекове чији промет на велико обавља veleпродаја издаје се дозвола за стављање лека у промет у складу са законом којим се уређују лекови и медицинска средства, осим у случајевима прописаним законом којим се уређују лекови.

Свака veleпродаја која истовремено није и носилац дозволе за лек о својој намери да увезе лек обавештава носиоца дозволе за лек.

Све кључне операције описане у наставку у потпуности се описују у систему квалитета у одговарајућу документацију.

5.2. Квалификација добављача

Veleпродаја се снабдева лековима само од оних правних лица која имају дозволу за промет на велико лекова, односно дозволу за производњу лекова који су предмет набавке.

Veleпродаја која увози лекове из земаља ван ЕУ у сврху увоза и стављања ових производа у промет мора да има дозволу за производњу.

Veleпродаја која лекове набавља од друге veleпродаје, проверава да ли добављач испуњава принципе и смернице GDP и да ли поседује важећу дозволу за промет на

велико. Ако је лек добијен посредовањем, veleпродаја проверава да ли је посредник регистрован у складу са захтевима поглавља 10.

Пре набавке лекова veleпродаја врши одговарајућу квалификацију и одобравање добављача, у складу са одговарајућом процедуром. Резултати квалификације и одобравања добављача се документују и периодично проверавају.

Приликом склапања уговора са новим добављачем veleпродаја са дужном пажњом процењује његову стручност, подобност и поузданост, а посебно обраћа пажњу на:

- 1) репутацију и поузданост добављача,
- 2) могућност да лекови из понуде новог добављача буду фалсификовани,
- 3) понуде великих количина лекова који су обично доступни у ограниченим количинама,
- 4) неуобичајене цене лекова.

5.3. Квалификација купаца

Veleпродаја снабдева лековима само она правна лица која имају дозволу за промет на велико лекова или оне који имају право издавања лекова пацијентима (апотеке, односно друге здравствене установе, приватну праксу).

Провера и периодична поновна провера укључују: захтев да се доставе копије одговарајућих дозвола за обављање делатности у складу са законом, проверу статуса на интернет презентацији министарства здравља, захтев да се доставе докази о квалификацији и др.

Veleпродаја лекова прати све своје трансакције и истражује сваку нерегуларност и незаконитост у промету опојних дрога и психоактивних контролисаних супстанци или других опасних супстанци. Сваки неуобичајен начин промета који може да проузрокује злоупотребу ових лекова истражује се и пријављује надлежним органима, ако је то потребно.

5.4. Пријем лекова

Сврха процедуре пријема лекова је да се обезбеди да је пошиљка која стиже исправна, да лекови потичу од одобрених добављача и да нема видљивих оштећења насталих приликом транспорта.

Лекови који захтевају посебне услове складиштења или мере безбедности имају приоритет приликом пријема и када су спроведене одговарајуће провере, они се одмах пребацују у одговарајуће просторије, односно просторе за складиштење.

Серије лекова не премештају се на залихе одобрене за продају пре него што се обезбеди, у складу са писаном процедуром, да су ти лекови одобрени за промет. Пре њиховог премештања на залихе одобрене за промет, одговарајуће обучено особље пажљиво проверава сертификат анализе.

5.5. Складиштење

Лекови и, ако је потребно, производи за здравствену заштиту, складиште се одвојено од других производа који могу утицати на њих и заштићени су од штетних утицаја светлости, температуре, влаге или других спољних фактора ризика. Посебна пажња се поклања производима који захтевају посебан режим складиштења.

Пристигли контејнери са лековима се чисте, по потреби, пре складиштења.

Оперативним поступцима обезбеђује се одржавање одговарајућих услова складиштења и омогућава одговарајућа безбедност залиха.

Залихе се ротирају у складу са роковима употребе серија, и то према правилу да прва излази серија којој првој истиче рок употребе (FIFO – „first expiry, first out”). Свако одступање од овог правила се документује.

Лековима се рукује и они се складиште на начин који спречава њихово просипање, ломљење, контаминацију и замену. Лекови се не складиште директно на поду, осим ако је паковање дизајнирано тако да омогући такво складиштење (као код цилиндара за медицинске гасове).

Лекови чији је рок употребе близу истека или којима је рок употребе истекао одмах се одвајају од продајних залиха било физички или путем еквивалентног електронског система одвајања.

Залихе се редовно пописују у складу са законом. Неправилности залиха се истражују и документују.

5.6. Уништавање лекова

Лекови намењени за уништавање идентификују се и обележавају на одговарајући начин, чувају одвојено и са њима се рукује у складу са писаном процедуром.

Уништавање лекова врши се у складу са прописима којима се уређује управљање отпадом у погледу њиховог руковања, транспорта и одлагања.

Записи о свим уништеним лековима чувају се у складу са прописима којима се уређује управљање отпадом, а најмање пет година.

5.7. Припрема испоруке

Успостављају се контроле које обезбеђују припрему испоруке правог производа. Лек треба да има одговарајући рок употребе када се припрема за отпремање.

5.8. Испорука

За све испоруке, прилаже се документ (нпр. доставница/отпремница) на ком је наведен датум, назив и фармацеутски облик лека, број серије, испоручена количина, назив и адреса добављача, назив и адреса примаоца испоруке (адреса складишног простора, ако се разликује од седишта) и услови превоза и складиштења. Записи се воде тако да се зна место на којем се производ стварно налази.

5.9. Извоз лекова у државе које нису чланице ЕУ

Извоз лекова у државе које нису чланице ЕУ потпада под дефиницију „промета на велико”. Правно лице које извози лекове има дозволу за промет лекова на велико или дозволу за производњу. Ово је случај и кад veleпродаја која извози лекове послује из слободне зоне.

Правила за veleпродају у потпуности се примењују на извоз лекова. У случају извоза лека у државе које нису чланице ЕУ, који је произведен у Републици Србији на основу уговора о уговорној производњи, и који не треба да има дозволу за стављање у промет, veleпродаја предузима одговарајуће мере како би се спречило да тај лек буде у промету у Републици Србији, односно у промету у државама чланицама ЕУ. Ако veleпродаје испоручују лекове правним лицима у државама које нису чланице ЕУ, обезбеђују да се такве испоруке врше само овлашћеним лицима или која имају право да увозе лекове за промет на велико или издају лекове пацијентима.

ПОГЛАВЉЕ 6 – РЕКЛАМАЦИЈЕ, ПОВРАЋАЈ ИЗ ПРОМЕТА, СУМЊА НА ПОЈАВУ ФАЛСИФИКОВАНОГ ЛЕКА И ПОВЛАЧЕЊЕ ИЗ ПРОМЕТА

6.1. Начело

Свака рекламација, повраћај из промета, сумња на појаву фалсификованог лека и повлачење лека из промета евидентирају се и обављају у складу са писаним процедурама. Записи о овим поступцима су доступни на захтев надлежног органа (надлежне инспекције министарства надлежног за послове здравља, односно Агенције за лекове и медицинска средства Србије). Поновно враћање лека у промет врши се само након претходне процене. Ради ефикасне борбе против појаве фалсификованих лекова, сви учесници у ланцу дистрибуције имају уједначен приступ.

6.2. Рекламације

Рекламације се евидентирају са свим оригиналним детаљима. Прави се разлика између рекламација на квалитет лека и оних које се односе на испоруку. У случају пријаве сумње у квалитет или потенцијалног одступања од стандарда квалитета, о томе се без одлагања

обавештава произвођач, односно носилац дозволе за лек. Све рекламације које се односе на испоруку детаљно се истражују како би се утврдио разлог за рекламацију.

За поступање у случају рекламација именује се одговарајуће лице и одређује довољно особља за подршку.

По потреби, наком истраге и процене рекламације предузимају се одговарајуће мере даљег праћења (укључујући „САРА”), као и обавештавање надлежних органа.

6.3. Повраћај лекова из промета

Лековима који су враћени из промета рукује се у складу са писаним процедурама заснованим на процени ризика, узимајући нарочито у обзир својства враћеног лека, специфичне захтеве услова складиштења и време протекло од момента првобитног отпремања. Повраћај се спроводи у складу са законом и уговорним обавезама.

Лекови који су отпремљени из просторија велепродаје, могу се поново вратити у промет, само ако су испуњени следећи услови:

- 1) лек је у оригиналном неотвореном и неоштећеном спољњем паковању и у добром је стању; није му истекао рок трајања и није повучен из промета;
- 2) лек који је враћен од купца који нема дозволу за промет на велико или јавне апотеке може да се врати у продајне залихе само ако се врати у прихватљивом року, нпр. 10 дана;
- 3) ако купац може да докаже да је лек транспортован, складиштен и да се њиме руковало у складу са посебним условима складиштења;
- 4) да је лек прегледан, односно да је процена извршена од стране довољно обучених и компетентних лица, која су овлашћена за доношење такве одлуке;
- 5) да велепродаја има одговарајуће доказе да је лек испоручен том купцу (путем примерака оригиналне доставнице или упућивањима на бројеве фактура, итд), да је познат број серије лека, и да нема разлога за сумњу да је лек фалсификован.

Поред тога, лекови који захтевају посебне температурне услове складиштења, као што је ниска температура, могу се вратити у залихе за продају само ако постоје документовани докази да је лек све време био складиштен под предвиђеним условима складиштења. Ако је дошло до било каквог одступања, спроводи се процена ризика на основу које се може доказати интегритет лека. Евиденције, односно докази су између осталог потребни за следеће:

- 1) испоруку купцу;
- 2) преглед лека;

- 3) отварање транспортног паковања;
- 4) враћање лека на паковање;
- 5) сакупљање и враћање велепродаји,
- 6) враћање у хладну комору/фрижидер велепродаје.

Лекови враћени у залихе за продају смештају се тако да ефикасно делује систем ротације залиха – прво се испоручују лекови којима прво истиче рок употребе (FEFO – „first expiry, first out”).

Украдени лекови који су враћени не могу бити враћени у залихе за продају и продати купцима.

6.4. Фалсификовани лекови

Велепродаја без одлагања обавештава надлежни орган (надлежну инспекцију министарства надлежног за послове здравља, Агенцију за лекове и медицинска средства Србије) и носиоца дозволе за лек ако је утврдила или сумња да је лек фалсификован. Велепродаја има писану процедуру за такве случајеве. Сваки овакав случај се истражује и документује са свим оригиналним детаљима.

6.5. Повлачење лека из промета

Ефикасност поступка повлачења лека из промета редовно се евалуира, а најмање једном годишње.

Поступак повлачења лека из промета започиње се без одлагања и у било које време.

Велепродаја прати инструкције, односно меру повлачења лека из промета, коју је наложила надлежна инспекција министарства надлежног за послове здравља.

Сви поступци у току повлачења лека из промета евидентирају се у тренутку њиховог извршења. Записи о овим поступцима су доступни на захтев надлежне инспекције министарства надлежног за послове здравља.

Записи о повлачењу су доступни и лицу одговорном за поступак повлачења и садрже довољно информација, односно података о учесницима у ланцу дистрибуције и директним купцима (са адресом, бројем телефона и/или факса доступним у радно време и ван радног времена, број серије лека и испоручена количина) укључујући и податке о извезеним количинама лека и узорцима лека.

О спровођењу процеса повлачења лека из промета води се евиденција ради сачињавања финалног извештаја који се доставља надлежној инспекцији.

ПОГЛАВЉЕ 7 – ПОВЕРАВАЊЕ АКТИВНОСТИ

7.1. Начело

Било која активност на коју се односи GDP, а која је поверена, правилно се дефинише, усаглашава и контролише, како би се избегла неусаглашеност која може да утиче на интегритет лека. Закључује се уговор којим се јасно дефинишу обавезе наручиоца и извођача активности.

7.2. Наручилац/давалац уговора

Наручилац, односно давалац уговора је одговоран за поверене активности.

Наручилац/давалац уговора је одговоран за процену способности извођача/ примаоца уговора да успешно изврши тражени посао и да одредбама уговора или одитом обезбеди поштовање начела и смерница GDP. Одит извођача/примаоца уговора спроводи се пре поверавања активности и сваки пут када дође до измена. Учесталост одита дефинише се на основу ризика у зависности од природе поверених активности. Одит је дозвољен у било које време.

Наручилац/давалац уговора доставља извођачу/примаоцу уговора све информације потребне за спровођење уговорених активности у складу с посебним захтевима лека и свим другим релевантним захтевима.

7.3. Извођач/прималац уговора

Извођач/прималац уговора има одговарајуће просторије и опрему, процедуре, знање и искуство и особље стручно за извршавање посла нарученог од стране наручиоца.

Извођач/прималац уговора не преноси на треће лице било који посао који му је поверен уговором без претходне процене и одобрења тог аранжмана од стране наручиоца и одита над трећим лицем од стране даваоца или примаоца уговора. Аранжмани између извођача/примаоца уговора и било ког трећег лица обезбеђују да информације о промету на велико лекова буду доступне на исти начин као и између оригиналног наручиоца и извођача.

Извођач/примаоц уговора не обавља било коју активност која може неповољно да утиче на квалитет лека којим се рукује за наручиоца.

Извођач/примаоц уговора прослеђује наручиоцу све информације које могу да утичу на квалитет лека у складу са захтевима уговора.

ПОГЛАВЉЕ 8 – ИНТЕРНЕ ПРОВЕРЕ

8.1. Начело

Интерне провере се спроводе ради праћења имплементације и усаглашености са начелима GDP и предлагања потребних корективних мера.

8.2. Интерне провере

Програм интерне провере спроводи се у дефинисаним временским интервалима тако да се обухвате сви аспекти GDP и усаглашеност са прописима, смерницама и поступцима. Интерне провере се могу поделити у неколико појединачних интерних провере ограниченог обима.

Интерне провере се спроводе непристрано и детаљно од одређеног стручног особља компаније. Одити од стране независних стручњака могу такође бити корисни али се не могу користити као замена за интерне провере.

Све интерне провере се евидентирају. Извештаји садрже сва запажања уочена током интерне провере. Примерак извештаја доставља се менаџменту и другим релевантним лицима. Ако се уоче неправилности и/или недостаци, треба утврдити њихов узрок и корективне и превентивне мере („САРА“) које се документују и прате.

ПОГЛАВЉЕ 9 – ТРАНСПОРТ

9.1. Начело

Велепродаја која врши испоруку лекова одговорна је за заштиту лекова од ломљења, фалсификовања и крађе, као и за обезбеђивање одржавања температурних услова у оквиру прихватљивих граница током транспорта.

Без обзира на начин транспорта, обезбеђује се доказ да лекови нису били изложени условима који могу да доведу у питање њихов квалитет и интегритет. Код планирања начина и услова транспорта лекова користи се приступ заснован на анализи ризика.

9.2. Транспорт

Захтевани услови складиштења лека одржавају се током транспорта у оквиру утврђених граница које је произвођач навео на спољњем паковању.

Ако током транспорта дође до одступања у погледу температуре или до оштећења лека, то се пријављује велепродаји и примаоцу тог лека. Такође, успоставља се процедура за истраживање и поступање у случају температурног одступања.

Велепродаја је одговорна да обезбеди да возила и опрема који се користе за дистрибуцију, складиштење и руковање лековима буду погодни за њихову намену и одговарајуће опремљени за спречавање изложености лека условима који би могли неповољно да утичу на његов квалитет и интегритет паковања.

Сачињавају се писане процедуре за употребу и одржавање свих возила и опреме укључених у процес промета, укључујући чишћење и мере предострожности.

Процена ризика путева испоруке се спроводи како би се утврдило где су потребне контроле температуре. Опрема која се користи за праћење температуре током транспорта у возилима и/или контејнерима одржава се и калибрише у редовним временским размацима, а најмање једанпут годишње.

За лекове се користе наменска возила и опрема кад год је то могуће. Ако се користе ненаменска возила и опрема успостављају се процедуре за обезбеђивање да квалитет лека не буде угрожен.

Испоруке се врше на адресу наведену на доставници или у просторије примаоца, а на његову одговорност. Лекови се не остављају у алтернативним просторијама.

За хитне испоруке ван уобичајеног радног времена, одређују се за то задужена лица, као и писане процедуре.

Ако транспорт врши треће лице, постојећим уговором треба да буду обухваћени захтеви поглавља 7. Велепродаја даје упутства даваоцу услуге транспорта у погледу релевантних услова транспорта примењивих на пошиљку. Ако транспортна рута укључује истовар или претовар или транзитно складиштење у транспортном центру, посебна пажња поклања се праћењу температуре, чистоћи и безбедности свих објеката за складиштење у транзиту.

Обезбеђује се да се на најмању меру смањи привремено складиштење у очекивању следеће фазе транспортне руте.

9.3. Контејнери, паковање и обележавање

Лекови се транспортују у контејнерима који немају неповољан утицај на квалитет лека и пружају одговарајућу заштиту од неповољних спољних утицаја, укључујући и контаминацију.

Одабир контејнера и паковања врши се у складу са захтевима складиштења и транспорта лекова, простором потребним за ту количину лекова, предвиђеним екстремним вредностима спољне температуре, предвиђеном максималном времену транспорта укључујући транзитно складиштење на царини, квалификационим статусом паковања и валидационим статусом контејнера за слање.

Контејнери носе ознаке/налепнице на којима се налази довољно података о захтевима руковања и складиштења и мерама предострожности како би се обезбедило да се са лековима рукује на одговарајући начин и да су увек безбедни. Контејнери омогућавају идентификацију садржаја и порекло.

9.4. Лекови који захтевају посебне услове

Ради испоруке лекова који захтевају посебну заштиту као што су психоактивне контролисане супстанце, велепродаја која врши промет одржава безбедан и сигуран ланац снабдевања овим лековима, у складу са законом. Потребно је да постоје додатни системи контроле код испоруке ових лекова. Сачињава се процедура пријављивања у случају крађе.

Лекови који садрже високо активне или радиоактивне материјале транспортују се у безбедним, наменским и сигурним контејнерима и возилима. Мере безбедности су у складу са међународним споразумима и законом.

За лекове који су осетљиви на температуру користи се квалификована опрема (нпр. термопаковање, контејнери или возила са контролисаном температуром), како би се обезбедили и одржавали одговарајући услови транспорта од произвођача преко велепродаје до купца.

Ако се користе возила с контролисаном температуром, опрема за праћење температуре која се користи током транспорта одржава се и калибрише у редовним временским интервалима. Спроводи се температурно мапирање у репрезентативним условима узимајући у обзир разлике у годишњим добима.

На захтев купаца достављају се подаци којим се доказује да су лекови чувани у складу с температурним условима складиштења.

Ако се користе патроне за хлађење у изолованим кутијама, оне се постављају тако да лек не долази у директан додир с патроном. Особље мора да буде обучено у погледу процедура за сакупљање изолованих кутија (сезонске конфигурације) и о поновном коришћењу патрона за хлађење.

Успоставља се систем за контролу поновне употребе патрона за хлађење како би се обезбедило да се грешком не користе недовољно охлађене патроне. Треба да постоји одговарајући начин физичког раздвајања замрзнутих и расхлађених патрона.

Поступак испоруке осетљивих лекова и контроле сезонских варијација температуре описује се писаном процедуром.

ПОГЛАВЉЕ 10 – ПОСЕБНЕ ОДРЕДБЕ ЗА ПОСРЕДНИКЕ

10.1. Начело

Посредник је правно или физичко лице укључено у активности продаје или куповине лекова, осим промета на велико, које не укључују физичко руковање и које се састоје од независног преговарања у име другог правног лица.

Посредници се региструју у министарству надлежном за послове здравља. Достављају податке о сталној адреси и контакт податке и без одлагања обавештавају министарство здравља о свим променама тих података.

Посредници не набављају, не испоручују и не складиште лекове. Стога се не примјењују захтеви у погледу простора, инсталација и опреме у складу са законом којим се уређују лекови и прописима донетим за његово спровођење. Међутим, све остале одредбе која се примењују на велепродају примјењују се и на посреднике.

10.2. Систем квалитета

Систем квалитета посредника дефинисан је у писаном облику, одобрен и ажуриран. Њиме се утврђују одговорности, поступци и управљање ризиком у односу на активности посредника.

Систем квалитета укључује план којим обезбеђује хитно, ефикасно повлачење лекова из промета које је наредио произвођач или надлежни орган или се спроводи у сарадњи с произвођачем или носиоцем дозволе за стављање у промет тог лека. Надлежни орган се одмах обавештава о свакој сумњи да се у ланцу снабдевања нуди фалсификовани лек.

10.3. Особље

Сво особље укључено у активности посредовања је обучено у погледу примењивог законодавства ЕУ и националног законодавства и по питањима која се односе на фалсификоване лекове.

10.4. Документација

Примењују се опште одредбе о документацији из поглавља 4. ове смернице.

Поред тога успостављају се најмање следеће процедуре и упутства, уз одговарајуће записе о њиховом спровођењу:

- 1) процедура за решавање рекламација;
- 2) процедура за обавештавање надлежног органа и носиоца дозволе за стављање лека у промет о сумњи на фалсификоване лекове;
- 3) процедура за повлачење лека;
- 4) процедура за обезбеђивање да лекови набављени од посредника имају дозволу за стављање у промет;
- 5) процедура за потврђивање да велепродаје које им испоручују лекове имају дозволу за промет лекова на велико, да произвођачи и увозници који им испоручују лекове имају дозволу за производњу и да су купци овлашћени за испоруку лекова у тој држави чланици;
- 6) записи за све трансакције лекова набављене од посредника који се воде у облику купопродајних фактура или електронски, или у неком другом облику и садрже најмање

следеће податке: датум; назив лека; посредовану количину; назив и адресу добављача и купца; број серије лека.

Записи морају бити доступни на увид овлашћеном органу у сврху инспекције током периода наведеног у националном законодавству, али најмање пет година.

ДРУГИ ДЕО – СМЕРНИЦЕ ДОБРЕ ПРАКСЕ У ДИСТРИБУЦИЈИ АКТИВНИХ СУПСТАНЦИ ЗА ХУМАНЕ ЛЕКОВЕ

Смернице добре праксе у дистрибуцији активних супстанци за хумане лекове донете су на основу члана 47. став 4. Директиве 2001/83/ЕЗ.

Ове смернице засноване су на начелима смерница EudraLex Volume 4, Part II, Chapter 17, које се односе на промет активних супстанци и Смерницама добре праксе у дистрибуцији хуманих лекова од 5. новембра 2013. године.

Овим смерницама уређују се самосталне смернице за добре праксе у дистрибуцији активних супстанци за хумане лекове за увознике и дистрибутере. Њима се допуњују правила о промету утврђена у Смерницама добре произвођачке праксе – Део 2, а примењују се и на дистрибутере активних супстанци и произвођаче активних супстанци.

На све производне поступке који су повезани с активним супстанцама, укључујући поновно паковање, поновно обележавање и мерењавање примењују се одредбе Смернице добре произвођачке праксе – Део 2.

На увоз активних супстанци примењују се додатни захтеви прописани чланом 46.б Директиве 2001/83/ЕЗ за увоз активних супстанци из земаља које нису чланице ЕУ.

Изрази употребљени у овим смерницама имају следеће значење:

- 1) серија је одређена количина материјала произведена у једном процесу или низу процеса за коју се очекује хомогеност у оквиру специфицираних граница. У случају континуиране производње, серија може да одговара некој дефинисаној фази производње. Величина серије може да се дефинише фиксном количином или количином која се произведе у фиксним временском интервалу;
- 2) број серије је јединствена комбинација бројева, слова и/или симбола којом се идентификује серија, односно лот и од које историја производње и дистрибуције може бити одређена;
- 3) посредовање у промету активних супстанци су све активности повезане са продајом или куповином активних супстанци које не укључују физичко руковање, а укључују независно преговарање у име другог правног или физичког лица;

4) калибрација је поступак којим се доказује да одређени инструмент или уређај даје резултате у оквиру специфицираних ограничења поређењем са резултатима добијеним референтном или следљивом нормом у одговарајућем броју мерења;

5) прималац је лице коме се пошиљка испоручује, копненим, морским или ваздушним путем;

6) контаминација је нежељено појављивање нечистоћа хемијске или микробиолошке природе или страних материја у или на сировини, интермедијеру или активној супстанци током производње, узорковања, паковања или поновног паковања, складиштења или транспорта;

7) дистрибуција активних супстанци су све активности које се састоје од набавке, увоза, складиштења, испоручивања или извоза активних супстанци, осим посредовања;

8) одступање је неусаглашеност са одобреним упутствима или успостављеним стандардима;

9) датум истека рока употребе је датум који се налази на контејнеру/етикети активне супстанце, који одређује време у ком се очекује да ће та активна супстанца задржати вредности специфициране за рок трајања ако се складишти у дефинисаним условима и након кога се не сме употребљавати;

10) фалсификована активна супстанца је свака активна супстанца неистинито приказан у погледу:

(1) идентитет, укључујући паковање и обележавање, име или састав у погледу било ког састојка и јачине тих састојака;

(2) порекла, укључујући њеног произвођача, земљу производње, земљу порекла; или

(3) следљивости, укључујући податке и документацију у вези са коришћеним каналима дистрибуције;

11) чување је складиштење активних супстанци;

12) процедура је документовани опис операција које се спроводе, мера опреза које се предузимају и осталих мера које се примењују директно или индиректно, а које се односе на дистрибуцију активне супстанце;

13) набавка је прибављање, стицање, набављање или куповина активних супстанци од произвођача, увозника или других veleprodaja;

14) управљање ризиком квалитета је систематски процес процене, контроле, комуникација и прегледа ризика квалитета активне супстанце током животног циклуса активне супстанце;

- 15) систем квалитета је збир свих аспеката система у којима се спроводи политика квалитета и обезбеђује испуњеност захтеваних услова у погледу квалитета;
- 16) карантин је статус материјала који су физички или на неки други ефикасан начин изоловани до доношења одлуке о њиховом одобравању или одбацивању;
- 17) датум ретеста је датум када се материјал поново испитује да би се обезбедила његова даљња погодност за употребу;
- 18) испорука су све делатности обезбеђивања, продаје, донације активних супстанци велепродајама, апотекама или произвођачима лекова;
- 19) потписан (потпис) је запис физичког лица које је спровело одређену активност или преглед. Тај запис може да буде у облику иницијала, својеручног потписа пуним именом и презименом, личног печата или веродостојног и сигурног електронског потписа;
- 20) транспорт (превоз) је премештање активних супстанци између два места без њиховог складиштења у неоправданом временском периоду;
- 21) валидација је документовани програм који обезбеђује висок ниво сигурности да ће одређени процес, метод или систем доследно давати резултат који задовољава претходно одређене критеријуме прихватљивости.

ПОГЛАВЉЕ 1 – ПОДРУЧЈЕ ПРИМЕНЕ

1.1. Ове смернице примењују на дистрибуцију активних супстанци, на начин прописан чланом 1. став 3а Директиве 2001/83/ЕЗ за хумане лекове. У складу са том одредбом активна супстанца је свака активна супстанца или комбинација супстанци намењена за коришћење у производњи лека и која, када се користи у његовој производњи, постаје активни састојак тог лека намењен да испољи фармаколошко, имунолошко или метаболичко дејство у циљу обнављања, побољшања или измене физиолошких функција или у циљу успостављања медицинске дијагнозе.

1.2. За потребе ових смерница дистрибуција активних супстанци обухвата све активности које се састоје од набавке, увоза, складиштења, испоручивања или извоза активних супстанци, осим посредовања.

1.3. Ове смернице се не примењују на интермедијере активних супстанци.

ПОГЛАВЉЕ 2 – СИСТЕМ КВАЛИТЕТА

2.1. Дистрибутери активних супстанци морају да развију и одржавају систем квалитета којим се утврђују одговорности, поступци и начела управљања ризиком. Примери поступака и примена управљања ризиком квалитета налазе се у документима који се односе на добру произвођачку праксу (GMP) и ICH guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9).

2.2. Систем квалитета располаже стручним особљем и одговарајућим и довољним простором, опремом и ресурсима. Њиме се мора обезбеђује да:

- 1) се активне супстанце набављају, увозе, складиште, испоручују или извозе на начин који је у складу са захтевима GDP за активне супстанце;
- 2) буду јасно дефинисане одговорности менаџмента;
- 3) се активне супстанце испоручују правим примаоцима у задовољавајућем периоду;
- 4) се евиденција води у време извршавања активности;
- 5) се одступања од утврђених поступака документују и истражују;
- 6) се предузимају одговарајуће корективне и превентивне мере („САРА”), ради исправљања и спречавања одступања у складу с начелима управљања ризицима квалитета;
- 7) се евалуирају промене које могу утицати на складиштење и дистрибуцију активних супстанци;

2.3. Приликом развоја или измена у систему квалитета узимају се у обзир величина, структура и сложеност активности дистрибутера.

ПОГЛАВЉЕ 3 – ОСОБЉЕ

3.1. Дистрибутер на сваком месту обављања промета на велико активних супстанци одређује лице које има јасно дефинисана овлашћења и одговорности да обезбеди успостављање и одржавање система квалитета. Одговорно лице лично испуњава своје одговорности и стално је доступно. Дужности одговорног лица могу да буду пренете на друго запослено лице велепродаје, али не могу да се пренесу и његове одговорности.

3.2. Одговорности свих чланова особља укључених у дистрибуцију активних супстанци наводе се у писаној форми. Особље се оспособљава у погледу захтева GDP за активне супстанце. Особље има одговарајућа знања и искуство како би се обезбедило да се са активним супстанцама исправно рукује, да се оне исправно складиште и дистрибуирају.

3.3. Особљу се обезбеђују почетне и континуиране обуке које одговарају њиховим задужењима, а на основу писаних процедура и у складу са писаним програмом обуке.

3.4. Води се евиденција о обукама, а ефикасност тренинга се периодично процењује и документује.

ПОГЛАВЉЕ 4 – ДОКУМЕНТАЦИЈА

4.1. Документација укључује све писане процедуре, упутства, уговоре, евиденције и податке, у папирном или електронском облику. Документација је лако доступна и да се може надокнадити у случају губитка. Сва документација о усаглашености дистрибутера са овим смерницама је доступна на захтев надлежне инспекције министарства надлежног за послове здравља.

4.2. Документација је разумљива узимајући у обзир опсег активности дистрибутера и на језику који особље разуме. Написана је јасним, недвосмисленим језиком, без грешака.

4.3. Све измене у документацији потписују се и датирају; измене се наводе тако да је могуће прочитати и изворне податке. По потреби се бележи разлог измене.

4.4. Сваки запослени има лак приступ свој документацији неопходној за обављање његових задужења.

Процедуре

4.5. У писаним процедурама описују се активности дистрибуције које утичу на квалитет активних супстанци. То укључује пријем и преглед испорука, складиштење, чишћење и одржавање просторија (укључујући и сузбијање штеточина) евидентирање складишних услова, сигурност залиха и поштиљака у транзиту, повлачење из залиха за продају, поступање са враћеним производима, планове за повлачење из промета итд.

4.6. Процедуре се одобравају, потписују и датирају од лица одговорног за систем квалитета.

4.7. Обраћа се пажња да се користе валидне и одобрене процедуре. Документи се редовно ревидирају и ажурирају. На процедуре се примењује контрола верзије документа. Успоставља се систем којим се након ревизије документа спречава ненамерно коришћење претходне верзије. Замењене или застареле процедуре уклањају се са радних места и архивирају.

Евиденција

4.8. Евиденција треба да буде јасна, записи се уносе у време спровођења сваке посебне операције, на начин којим се омогућује следљивост свих значајних активности или догађаја. Евиденција се чува најмање годину дана након датума истека рока употребе серије активне супстанце на коју се евиденција односи. За активне супстанце са датумом ретеста, евиденција се чувају најмање три године након што се дистрибуира цела серија.

4.9. Евиденција се води за сваку куповину и продају и садржи датум куповине или испоруке, назив активне супстанце, број серије и примљену или испоручену количину, као и назив и адресу испоручиоца и оригиналног произвођача, ако није реч о истом лицу, или шпедитера и/или примаоца. Евиденцијом се обезбеђује следљивост порекла и одредишта производа, тако да се могу идентификовати сви који активну супстанцу испоручују или примају. Евиденција која се чува и мора бити доступна укључује:

- 1) идентитет испоручиоца, оригиналног произвођача, шпедитера и/или примаоца;
- 2) адресу испоручиоца, оригиналног произвођача, шпедитера и/или примаоца;
- 3) наруџбенице;
- 4) отпремнице, евиденције транспорта и дистрибуције;
- 5) евиденције о пријему;
- 6) назив или ознаку активне супстанце;
- 7) број серије активне супстанце одређен од стране произвођача;
- 8) сертификат анализе, укључујући и сертификат оригиналног произвођача;
- 9) датум поновног тестирања или датум истека рока употребе.

ПОГЛАВЉЕ 5 – ПРОСТОР И ОПРЕМА

5.1. Простор и опрема су погодни и адекватни како би се обезбедило одговарајуће складиштење, заштита од контаминације (нпр. психоактивне контролисане, супстанце које изазивају реакције осетљивости и супстанце високе фармаколошке активности или токсичности) и дистрибуцију активних супстанци. Одговарајуће се обезбеђују како би се спречио улазак неовлашћених лица. Уређаји потребни за праћење услова, ради обезбеђивања квалитета активних супстанци, калибришу се према одобреном распореду у односу на сертифициване стандарде који се могу пратити.

ПОГЛАВЉЕ 6 – ОПЕРАТИВНИ ПОСТУПЦИ

Набавка

6.1. Када се активне супстанце набављају од произвођача, увозника или дистрибутера са седиштем у ЕУ, тај произвођач, увозник или дистрибутер региструју се у складу са прописима који се односе на захтев за регистрацију произвођача, увозника или дистрибутера активних супстанци.

Пријем

6.2. У простору за пријем активних супстанци испоруке се током истовара штите од неповољних временских услова. Простор за пријем је одвојен од складишног простора. Испоруке се приликом пријема прегледају како би се проверило да:

- 1) контејнери нису оштећени;
- 2) су сви сигурносни печати присутни и да са њима није неовлашћено руковано;

3) је правилно обележена, укључујући повезаност назива који употребљава испоручилац с интерним називом, ако су различити;

4) су доступне потребне информације, као што је сертификат анализе; и

5) активна супстанца и пошиљка одговарају наруџбини.

6.3. Активне супстанце са оштећеним печатом и амбалажом, као и оне код којих се сумња на могућу контаминацију подвргавају се карантину физички или коришћењем еквивалентног електронског система, а узрок се истражује.

6.4. Активне супстанце које подлежу посебним мерама складиштења, нпр. психоактивне контролисане супстанце и производи који за складиштење захтевају посебну температуру или влажност, без одлагања се идентификују и складиште у складу с писаним упутствима и законом.

6.5. У случају да дистрибутер сумња да је нека активна супстанца коју је увезао или набавио фалсификована, одваја је физички или коришћењем еквивалентног електронског система и о томе обавештава надлежну инспекцију министарства надлежног за послове * здравља.

6.6. Одбачени материјали се идентификују, контролишу и држе у карантину (наменском **одвојеном*** простору) да би се спречило њихово неовлашћено коришћење у производњи и даља дистрибуција. Евиденција активности уништавања треба да буде лако доступна.

*Службени гласник РС, број 44/2016

Складиштење

6.7. Активне супстанце складиште се у условима одређеним од стране произвођача, нпр. под контролисаном температуром и влажношћу када је то потребно, и на начин којим се спречава контаминација и/или замена. Услови складиштења се контролишу уз вођење евиденције. Ту евиденцију редовно прегледа лице одговорно за систем квалитета.

6.8. Када су потребни посебни услови складиштења, простор за складиштење је квалификован и коришћен у оквиру специфицираних граница.

6.9. Складишни простор је чист и без отпадака, прашине и штеточина. Предузимају се одговарајуће мере предострожности против проливања и ломљења, микробиолошке и унакрсне контаминације.

6.10. Успоставља се систем који обезбеђује ротацију залиха, нпр. „прва излази она којој првој истиче рок употребе или датум ретеста (FEFO – „first expiry, first out”), са редовним

и честим проверама да систем исправно функционише. Електронски системи складиштења се валидирају.

6.11. Активне супстанце којима је истекао рок употребе одвајају се од одобрених залиха, физички или еквивалентним електронским системом, након чега се не испоручују.

6.12. Када је складиштење или транспорт активних супстанци уговорен, дистрибутер обезбеђује да примаоци уговора познају и да се придржавају одговарајућих услова складиштења и транспорта. Закључује се писани уговор између даваоца и примаоца уговора, који јасно утврђује дужности сваке стране. Прималац уговора не подуговара ниједан посао који му је поверен уговором без писаног одобрења даваоца уговора.

Испоруке купцима

6.13. Испоруке на подручју ЕУ извршавају само дистрибутери активних супстанци регистровани у складу с чланом прописима ЕУ који се односе на захтев за регистрацију произвођача, увозника или дистрибутера активних супстанци, и то другим дистрибутерима, произвођачима или апотекама.

6.14. Активне супстанце се транспортују у складу са условима одређеним од произвођача и на начин којим се не утиче неповољно на њихов квалитет. Идентитет производа, серије и контејнера одржавају се континуирано. Сви изворни подаци на контејнеру треба да остану читљиви.

6.15. Успоставља се систем помоћу кога дистрибуција сваке серије активне супстанце може бити лако идентификована, ради повлачења.

Пренос информација

6.16. Дистрибутер обавештава релевантног купца о свим информацијама и догађајима за које сазна и који би могли да доведу до прекида испоруке.

6.17. Дистрибутери преносе купцу све регулаторне информације и информације о квалитету производа које је добио од произвођача активне супстанце, а информације које је добио од купца произвођачу активне супстанце.

6.18. Дистрибутер који испоручује активну супстанцу купцу доставља назив и адресу оригиналног произвођача те активне супстанце и бројеве испоручених серија. Произвођач обезбеђује купцу копију оригиналног сертификата анализе.

6.19. Дистрибутер такође доставља податак о идентитету оригиналног произвођача активне супстанце надлежној инспекцији министарства надлежног за послове здравља, на захтев. Оригинални произвођач може надлежној инспекцији министарства надлежног за послове здравља да одговори директно или преко својих овлашћених заступника. (У овом контексту „овлашћен” се односи на овлашћење од произвођача).

6.20. Посебне смернице које се тичу сертификата анализе детаљно су утврђене у Смерницама добре произвођачке праксе – Део 2, поглавље 11.

ПОГЛАВЉЕ 7 – ПОВРАЋАЈИ, РЕКЛАМАЦИЈЕ И ПОВЛАЧЕЊА ИЗ ПРОМЕТА

Повраћаји

7.1. Враћене активне супстанце идентификују се као такве и до завршетка истраге чувају у карантину.

7.2. Активне супстанце које нису под надзором дистрибутера враћају се у одобрене залихе само ако су испуњени следећи услови:

- 1) активна супстанца се налази у неотвореном оригиналном паковању или контејнерима са свим сигурносним печатима и у добром је стању;
- 2) доказано је да је активна супстанца складиштена и да је њоме руковано у одговарајућим условима. У ту сврху треба да је доступна писана информација од купца;
- 3) преостали рок употребе је прихватљив;
- 4) активну супстанцу је прегледало и проценило овлашћено лице које је за то обучено;
- 5) није дошло до губитка информација/следљивости.

Ова процена узима у обзир природу активне супстанце, све посебне услове складиштења које захтева и време протекло од њене испоруке. Ако је потребно и ако постоји било каква сумња у квалитет враћене активне супстанце, тражи се савет произвођача.

7.3. О враћеним активним супстанцама се води евиденција. Код сваког повраћаја документација укључује:

- 1) назив и адресу примаоца који враћа активну супстанцу;
- 2) назив или ознаку активне супстанце, број серије и враћену количину;
- 3) разлог повраћаја;
- 4) податак да ли је враћена активна супстанца употребљена или одређена за уништавање и евиденцију о спроведеној процени.

7.4. Враћање активне супстанце у залихе одобрава само овлашћено лице, које је за то одговарајуће обучено. Активне супстанце враћене у залихе за продају смештају се на начин којим се омогућава ефикасно спровођење система ротације залиха.

Рекламације и повлачења

7.5. Све рекламације, писане или усмене, евидентирају се и истражују у складу са писаним процедурама. У случају рекламације која се односи на квалитет активне супстанце дистрибутер ту рекламацију прегледа заједно с оригиналним произвођачем те активне супстанце како би одлучили да ли се предузимају даље радње с другим купцима који су могли ту активну супстанцу да приме и/или са министарством надлежним за послове здравља. Истрагу разлога за рекламацију и евиденцију води дистрибутер, односно произвођач активне супстанце.

7.6. Евиденција о рекламацији укључује:

- 1) назив и адресу подносиоца рекламације;
- 2) име и функцију, ако је прикладно, телефонски број лица које је поднело рекламацију;
- 3) врсту рекламације, укључујући и назив и број серије те активне супстанце;
- 4) датум пријема рекламације;
- 5) иницијално предузету радњу, укључујући датуме и идентитет лица које је ту радњу предузело;
- 6) све накнадно предузете радње;
- 7) одговор који је достављен подносиоцу рекламације, укључујући датум када је одговор послат;
- 8) коначну одлуку о серији активне супстанце

7.7. Евиденција рекламација се чува ради процене њихових трендова, учесталости рекламација за сваку активну супстанцу и њихове озбиљности, ради предузимања додатних и, ако је потребно, хитних корективних мера. Евиденција је на располагању током надзора надлежне инспекције министарства здравља.

7.8. Када се рекламација односи на оригиналног произвођача активне супстанце, евиденција коју води дистрибутер укључује све одговоре примљене од оригиналног произвођача активне супстанце, укључујући и датум и достављања информације.

7.9. У случају озбиљне ситуације или ситуације која може бити опасна по живот обавештавају се локални, национални и/или међународни надлежни органи, са којима се треба саветовати.

7.10. Успоставља се писана процедура која дефинише околности под којима се узима у обзир повлачење активне супстанце.

7.11. Процедура повлачења из промета треба да одреди ко се укључује у процену те информације, на који начин се повлачење иницира, ко се о повлачењу обавештава и како

се повучени материјал третира. У повлачење активне супстанце из промета се укључује лице одговорно за систем квалитета (видети одељак 3.1.).

ПОГЛАВЉЕ 8 – ИНТЕРНЕ ПРОВЕРЕ

8.1. Дистрибутер спроводи и води евиденцију о спроведеним интерним проверама ради праћења спровођења и придржавања ових смерница. Редовне интерне провере спровode се у складу с одобреним планом.

ПРЕЛАЗНА И ЗАВРШНА ОДРЕДБА

Ове смернице ступају на снагу даном објављивања у „Службеном гласнику Републике Србије”, а примењују су од 1. јуна 2016. године, осим одредби тачке 1.3, **треће реченице става 4. тачке 3.2,*** тачке 5.2. став 2, Поглавља 7, тачке 9.2. став 9. и Поглавља 10. Првог дела – Смерница добре праксе у дистрибуцији хуманих лекова, као и тачке 6.12. Другог дела – Смерница добре праксе у дистрибуцији активних супстанци за хумане лекове, које се примењују од дана пријема Републике Србије у Европску унију.

Овим смерницама стављају се ван снаге Смернице добре праксе у дистрибуцији лекова („Службени гласник РС”, број 28/08).

*Службени гласник РС, број 44/2016

Број 515-01-654 /2016-06

У Београду, 10. фебруара 2016. године

Министар,

Асс. др Златибор Лончар, с.р