



Vodič za povlačenje lekova

Namenjen je pacijentima, zdravstvenim radnicima, nosiocima dozvole za lek, proizvođačima, uvoznicima neregistrovanog leka i sponzorima kliničkih ispitivanja

verzija 3, mart 2021.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Prijava odstupanja od standarda kvaliteta leka (defekt kvaliteta leka)	2
2.1. Prijava defekta kvaliteta od strane pacijenta i/ili zdravstvenog radnika	3
2.2. Inicijalna procena defekta kvaliteta od strane zdravstvenog radnika	4
2.3. Prijava defekta kvaliteta od strane nosioca dozvole za lek, proizvođača leka, veleprodaja, sponzora kliničkog ispitivanja i uvoznika neregistrovanog leka	5
2.4. Prijava defekta kvaliteta od strane ALIMS	5
2.5. Postupanje nadležne inspekcije po prijavi sumnje u defekt kvaliteta leka	6
2.5.1. Postupanje nadležne inspekcije po prijavi sumnje u falsifikovani lek.....	6
3. Uloga nosioca dozvole za lek, proizvođača leka, veleprodaja, sponzora kliničkog ispitivanja i uvoznika neregistrovanog leka u proceni defekta kvaliteta	7
3.1. Dostavljanje dokumentacije o defektu kvaliteta leka ALIMS-u	8
4. Procena dokumentacije o defektu kvaliteta leka od strane ALIMS	9
5. Kontrola kvaliteta leka u postupku procene defekta kvaliteta leka	10
6. Povlačenje leka iz prometa	11
6.1. Dobrovoljno povlačenje leka iz prometa	12
6.2. Povlačenje leka iz prometa naloženo od strane nadležne inspekcije	12
6.3. Sprovođenje postupka povlačenja leka iz prometa	13
6.3.1. Odgovornost nosioca dozvole za lek, proizvođača leka, veleprodaje, sponzora kliničkog ispitivanja i uvoznika neregistrovanog leka	14
6.3.2. Odgovornost zdravstvenih radnika	14
6.4. Postupanje u slučaju falsifikovanog leka	15
7. Odlaganje i uništavanje lekova povučениh iz prometa	16
7.1. Vraćanje leka proizvođaču ili distributeru	17
7.2. Predavanje ovlašćenom operateru	17
8. Pregled uloga, odgovornosti i rokova vezanih za defekt kvaliteta leka i povlačenje leka iz prometa.....	17
8.1. Pacijent.....	18
8.2. Zdravstveni radnik.....	18
8.3. Nosilac dozvole za lek, proizvođač leka, veleprodaja, sponzor kliničkog ispitivanja i uvoznik neregistrovanog leka.....	19
8.4. ALIMS.....	19
8.5. Nadležna inspekcija.....	20

Vodič za povlačenje lekova

1. Uvod

Ovaj vodič je namenjen pacijentima, zdravstvenim radnicima, nosiocima dozvole za lek, proizvođačima, uvoznicima neregistrovanog leka i sponzorima kliničkih ispitivanja za lek koji je u fazi kliničkog ispitivanja. Cilj vodiča je da obezbedi efikasnost i efektivnost procesa povlačenja leka iz prometa.

Vodič opisuje postupak prijavljivanja, izveštavanja i procene dokumentacije o odstupanju od standarda kvaliteta leka (u daljem tekstu defekt kvaliteta leka), način sprovođenja postupka povlačenja leka iz prometa, kao i postupak odlaganja i uništavanja lekova koji imaju defekt kvaliteta.

Vodič se odnosi na lekove za humanu upotrebu koji se nalaze u prometu u Republici Srbiji, uključujući i one koji se klinički ispituju, supstance koje se koriste u proizvodnji i pakovanju, a koji odstupaju ili mogu odstupati od standarda kvaliteta, kao i na falsifikovane lekove.

Vodič se ne odnosi na incidente/greške pri upotrebi ili korišćenju leka, neželjene reakcije na lek, defekte kvaliteta ili incidente vezane za medicinska sredstva i defekte kvaliteta ili incidente vezane za veterinarske lekove.

Najčešći uzroci prijave defekta kvaliteta leka su:

- hemijska kontaminacija;
- mikrobiološka kontaminacija;
- mehanička onečišćenja (prisustvo čestica);
- neusaglašenost sa dozvolom za lek;
- OOT rezultati ili OOS rezultati u toku studije stabilnosti leka dobijeni od strane proizvođača;
- OOS rezultati dobijeni od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (u daljem tekstu ALIMS), OMCL ili drugog nadležnog regulatornog tela zemalja članica EU ili zemalja koje imaju iste ili slične propise kao u zemljama EU;
- neusaglašenost proizvodnje leka sa važećim Smernicama Dobre proizvođačke prakse utvrđena od strane Inspekcije za lekove i medicinska sredstva Ministarstva zdravlja Republike Srbije (u daljem tekstu nadležna inspekcija), odnosno nadležnih regulatornih tela zemalja EU ili od međunarodnih tela, kao npr. ("*Warning Letters*" od FDA, "*Notices of concerns*" od WHO, EDQM);
- suspenzija ili povlačenje CEP-a;
- neočekivane neželjene reakcije na lek (farmakovigilanca);
- sumnja na falsifikovani lek;

- obaveštenja o defektu kvaliteta leka dobijena putem sistema brzog obaveštavanja (*eng. Rapid Alert Notification - RAN*).

Defekti kvaliteta leka se mogu podeliti na tri klase:

Klasa 1: Defekt kvaliteta koji predstavlja rizik po život ili predstavlja ozbiljan rizik po zdravlje pacijenta (npr. pogrešna jačina leka, mikrobiološka kontaminacija sterilnog proizvoda itd.).

Klasa 2: Defekt kvaliteta koji može ugroziti zdravlje pacijenta ili dovesti do gubitka terapije, ali nije klasa 1 (pogrešne informacije na pakovanju ili uputstvu, neusaglašenost sa specifikacijom itd.).

Klasa 3: Defekt kvaliteta koji ne može ozbiljno ugroziti zdravlje pacijenta. Povlačenje može biti potrebno iz drugih razloga, kao što je neusaglašenost sa dozvolom za lek ili specifikacijom (npr. nedostaje rok upotrebe ili broj serije na pakovanju leka itd.).

Povlačenje klase 1 se izvodi odmah, bez odlaganja, u roku od 24 sata, povlačenje klase 2 u roku od 48 sati, a povlačenje klase 3 u roku od 5 dana.

Povlačenje leka se može sprovoditi do nivoa pacijenta, apoteka i zdravstvenih ustanova ili nivoa veleprodaja. Nivo povlačenja zavisi od klase defekta kvaliteta, vremena koje je proteklo od prve distribucije serije leka i vrste proizvoda.

Povlačenje klase 1 se najčešće izvodi do nivoa pacijenta. U izuzetnim slučajevima, ako alternativni lek/međusobno zamenjiv nije dostupan, a prekid terapije životno ugrožava pacijenta, neophodno je proceniti sveukupni rizik po zdravlje pacijenta i doneti konačnu odluku o nivou povlačenja. Ukoliko se proceni da je teško dostaviti informaciju o povlačenju leka do nivoa pacijenta, u ovakvim slučajevima nosilac dozvole za lek mora razmotriti mogućnost da se informacija o defektu kvaliteta leka objavi putem medija.

Većina povlačenja su klase 2 ili 3 i za njih se retko zahteva povlačenje do nivoa pacijenta. Obično se ova povlačenja sprovode do nivoa zdravstvenih ustanova ili veleprodaja.

2. Prijava odstupanja od standarda kvaliteta leka (defekt kvaliteta leka)

Defekt kvaliteta leka mogu prijaviti pacijenti, zdravstveni radnici, nosioci dozvole za lek, proizvođači leka, veleprodaje, sponzori kliničkog ispitivanja, uvoznici neregistrovanog leka i ALIMS. Takođe, informacije o defektu kvaliteta leka, nadležnoj inspekciji, odnosno ALIMS-u dostavljaju se putem *RAN* sistema brzog obaveštavanja, preko mreže Svetske zdravstvene organizacije (u daljem tekstu *WHO*), Evropskog direktorata za kvalitet lekova i brigu o zdravlju Saveta Evrope (u daljem tekstu *EDQM*), odnosno drugih

nadležnih međunarodnih organizacija, kao i nadležnih nacionalnih regulatornih autoriteta drugih zemalja.

Ista procedura se sprovodi i pri prijavi sumnje u falsifikovani lek, gde osim navedenih lica prijavu sumnje u falsifikovani lek nadležnoj inspekciji može da prijavi fizičko lice, pravno lice, Uprava Carine Ministarstva finansija i Ministarstvo unutrašnjih poslova (u daljem tekstu MUP).

Lek koji nema dozvolu za lek u Republici Srbiji, a pri tom nema dozvolu za uvoz neregistrovanog leka koju je izdao ALIMIS, kao i lek kome je zabranjen promet, a nađe se u prometu Republike Srbije, takođe podleže prijavi sumnje u falsifikovani lek.

Putem *RAN* sistema brzog obaveštavanja dostavljaju se i podaci o falsifikovanim i/ili ukradenim i/ili neregistrovanim lekovima i/ili lekovima kojima je zabranjen promet.

2.1. Prijava defekta kvaliteta od strane pacijenta i/ili zdravstvenog radnika

Kada pacijent posumnja u efikasnost leka, uoči neočekivane neželjene reakcije koje nisu opisane u Uputstvu za lek ili uoči nedostatke u kvalitetu ili pakovanju leka, potrebno je da se obrati farmaceutu ili lekaru.

Pacijent može da prijavi defekt kvaliteta leka zdravstvenom radniku koji mu je lek propisao, odnosno izdao u apoteci, i/ili nadležnoj inspekciji. Važno je da pacijent samovoljno ne prekine terapiju i da obavezno konsultuje svog lekara ili farmaceuta.

Ukoliko iz nekog razloga pacijent ne može da stupi u kontakt sa zdravstvenim radnikom koji mu je lek propisao, odnosno izdao u apoteci, pacijent može da prijavi defekt kvaliteta leka nadležnoj inspekciji Ministarstava zdravlja svakim radnim danom od 7.30 do 15.30h. U hitnim slučajevima, može se prijaviti defekt kvaliteta leka i uspostaviti kontakt sa odgovarajućim inspektorom u Ministarstvu zdravlja, radi davanja instrukcija u vezi prijave defekta kvaliteta. Kontakt podaci su navedeni u prilogu 2 ovog Vodiča.

Zdravstveni radnik koji je uočio defekt kvaliteta leka ili kome je pacijent prijavio sumnju u defekt kvaliteta leka, odmah obustavlja izdavanje leka iste serije pacijentima i bez odlaganja popunjava i dostavlja prijavu o defektu kvaliteta leka nadležnoj inspekciji. Obrazac prijave je naveden u prilogu 1. Serija leka za koji je uočena, odnosno prijavljena sumnja u defekt kvaliteta, odvaja se od drugih raspoloživih serija istog leka i stavlja u karantin.

2.2. Inicijalna procena defekta kvaliteta od strane zdravstvenog radnika

Kada zdravstveni radnici uoče defekt kvaliteta leka ili prime prijavu od strane pacijenta vrše inicijalnu procenu defekta kvaliteta. Zdravstveni radnici mogu kontaktirati i ALIMS, nosioca dozvole za lek, nadležnu inspekciju, kontrolnu laboratoriju bolnice ili farmaceuta u zdravstvenoj ustanovi da bi u vezi navedenog defekta kvaliteta leka zatražili dodatne informacije.

U slučaju kada pacijent prijavi defekt kvaliteta, zdravstveni radnik bi trebalo da prepozna koji od navedenih kliničkih simptoma ili pojava kod pacijenta ukazuju da upotrebljeni lek odstupa od standarda kvaliteta. Osim toga, zdravstveni radnik bi trebalo da prepozna defekt kvaliteta leka pre izdavanja takvog leka pacijentu, kad god je to moguće.

Odgovornost zdravstvenog radnika podrazumeva:

- razlikovanje neželjenih događaja koji su prouzrokovani lekom koji odstupa od standarda kvaliteta od neželjenih reakcija na lek (navedeni u *SmPC* i Uputstvu za lek), odnosno koji su prouzrokovani incidentom ili greškom;
- razlikovanje neželjenih događaja koji su prouzrokovani lekom koji odstupa od standarda kvaliteta, od onih koji su prouzrokovani medicinskim sredstvom koje se koristilo za primenu leka;
obezbeđivanje svih potrebnih informacija pre prijave defekta kvaliteta leka (kada se prijavljuje ozbiljan rizik po zdravlje ljudi, odnosno defekt kvaliteta klase 1, bitno je da se što pre obavesti nadležna inspekcija, a u narednom koraku obezbedi potpuna informacija);
- sprečavanje daljeg korišćenja leka za koji je prijavljen defekt kvaliteta;
- čuvanje uzoraka leka za koji je prijavljen defekt kvaliteta.

Ako se sumnja da se neželjeni događaj kod pacijenta može dovesti u vezu sa defektom kvaliteta leka, zdravstveni radnik treba da proveri:

- da li je proizvod čuvan ispravno (da bi se isključilo da je neispravno čuvanje uzrok defekta kvaliteta leka)?
- ako je defekt kvaliteta vidljiv, da li je identifikovan u novom neotvorenom kontejneru ili je kontejner već bio korišćen (da bi se isključile greške korisnika kao što su npr. zamene proizvoda)?
- da li su dostupni drugi neotvoreni kontejneri iste serije koji bi mogli biti provereni?
- ako lek zahteva prethodnu pripremu, kao što je dodavanje rastvarača, da li je taj postupak ispravno izveden i/ili da li se koristio ispravan rastvarač?
- da li je lek korišćen prema uputstvu lekara i farmaceuta i prema uputstvu za lek?
- ako se lek koristio sa medicinskim sredstvom, da li je medicinsko sredstvo moglo da prouzrokuje neželjeni događaj?

Neophodno je pažljivo uraditi procenu slučaja da bi se razjasnilo da li postoji sumnja na defekt kvaliteta. U slučaju da se utvrdi da sumnja na kvalitet leka postoji, ona mora biti prijavljena.

2.3. Prijava defekta kvaliteta od strane nosioca dozvole za lek, proizvođača leka, veleprodaja, sponzora kliničkog ispitivanja i uvoznika neregistrovanog leka

Nosioci dozvole za lek, proizvođači leka, veleprodaje, sponzori kliničkog ispitivanja i uvoznici neregistrovanog leka prijavljuju defekt kvaliteta leka nadležnoj inspekciji i ALIMS-u radnim danom od 7.30 do 15.30h, koristeći obrazac u prilogu 1. Nadležnoj inspekciji dostavlja se original, a ALIMS-u kopija obrasca. U hitnim slučajevima, može se prijaviti defekt kvaliteta na broj telefona/i-mejl naveden u prilogu 2 i uspostaviti kontakt sa odgovarajućim zaposlenim da bi se dobio savet u vezi prijave defekta kvaliteta.

Obaveza je nosioca dozvole za lek, proizvođača leka, veleprodaja, sponzora kliničkog ispitivanja i uvoznika neregistrovanog leka da neposredno informišu nadležnu inspekciju i ALIMS uvek kada postanu svesni nekog defekta kvaliteta leka.

2.4. Prijava defekta kvaliteta od strane ALIMS

Ukoliko u toku postupka kontrole kvaliteta ALIMS utvrdi odstupanje od standarda kvaliteta leka (npr. izdavanje crvenog sertifikata) o tome se obaveštava nadležna inspekcija, sa predlogom da se povuče serija leka iz prometa. Od nosioca dozvole za lek ALIMS zahteva dostavljanje izveštaja o razlozima uočenog defekta kvaliteta leka, podataka o svim serijama navedenog leka koje se nalaze u prometu Republike Srbije, a koje su potencijalno ugrožene navedenim odstupanjem od standarda kvaliteta i izveštaja o daljim aktivnostima i korektivnim merama radi otklanjanja uočenog problema.

Ukoliko ALIMS dobije informacije i prijavu sumnje na defekt kvaliteta leka putem *RAN* sistema, preko mreže *WHO* (npr. "*Notices of concerns*"), *EDQM* (npr. suspenzija *CEP-a*), odnosno drugih nadležnih međunarodnih organizacija, kao i nadležnih nacionalnih regulatornih autoriteta drugih zemalja (npr. "*Warning Letters*" od *FDA*) o tome se obaveštava nosilac dozvole za lek i traži se dostavljanje izveštaja o razlozima uočenog defekta kvaliteta leka, podataka o svim serijama navedenog leka koje se nalaze u prometu Republike Srbije, a koje su potencijalno ugrožene navedenim odstupanjem od standarda kvaliteta i izveštaja o daljim aktivnostima i korektivnim merama radi otklanjanja uočenog problema.

2.5. Postupanje nadležne inspekcije po prijavi sumnje u defekt kvaliteta leka

Nadležna inspekcija postupa po primljenoj prijavi defekta kvaliteta leka, a u slučaju prijave defekta kvaliteta klase 1, odnosno sumnje u pojavu falsifikovanog leka, postupak započinje odmah, odnosno bez odlaganja.

Nakon prijema prijave o sumnji na defekt kvaliteta leka nadležna inspekcija:

- prosleđuje informaciju ALIMS;
- vrši vanredni inspeksijski nadzor na mestu prijave sumnje u defekt kvaliteta leka
- kada je to potrebno vrši uzorkovanje serije leka za koji je dostavljena prijava, na mestu gde je uočeno odstupanje (u veleprodaji, u zdravstvenoj ustanovi odnosno apoteci ili kod proizvođača) i pokreće vanrednu kontrolu kvaliteta leka;
- neposredno nalaže nosiocu dozvole/proizvođaču leka pokretanje interne istrage i dostavljanje traženih podataka;
- vrši vanredni inspeksijski nadzor proizvođača/mesta proizvodnje na predlog ALIMS ili samostalno onda kada se proceni da je defekt kvaliteta leka mogao biti uzrokovan greškom/incidentom u proizvodnji, odnosno kada se posumnja da je defekt kvaliteta prouzrokovan nepredviđenim događajima u samom proizvodnom procesu ili onim događajima koji mogu uticati na proizvodni proces;
- dostavlja ALIMS obaveštenje o vanrednom inspeksijskom nadzoru.

Ukoliko se pokrene vanredna kontrola, a na mestu gde je uočen defekt kvaliteta leka nije moguće uzorkovati količine dovoljne za ispitivanje, uzorci se na odgovarajući način moraju obezbediti sa drugog mesta gde je distribuirana ista serija leka (npr. iz druge zdravstvene ustanove, veleprodaje, od proizvođača itd.). Ako uzorci iste serije nisu dostupni, onda se može uzorkovati i serija koja se takođe može dovesti u vezu sa prijavljenim defektom kvaliteta.

2.5.1. Postupanje nadležne inspekcije po prijavi sumnje u falsifikovani lek

Kada nadležna inspekcija dobije informaciju o sumnji da se falsifikovani lek nalazi na tržištu Republike Srbije, sprovodi istragu sa ciljem da se utvrdi da li je sumnja osnovana, odnosno da li je dati lek zaista falsifikovan. Nadležna inspekcija u ovom postupku sprovodi sledeće aktivnosti:

- obaveštava originalnog proizvođača/nosioca dozvole o sumnji vezanoj za pojavu falsifikovanog leka;
- komunicira sa drugim nadležnim institucijama (npr. policija, carina, ALIMS) u vezi sa sumnjom o pojavi falsifikovanog leka;

- zahteva od ALIMIS dodatne informacije o leku za koji postoji sumnja da je falsifikovani (npr. podatke o registraciji i prometu datog leka);
- vrši vanredni inspekcijski nadzor na mestu gde je prijavljena pojava falsifikovanog leka, samostalno ili u saradnji sa MUP-om po nalogu tužioca i zahtevu MUP-a;
- uzorkuje lek pod sumnjom i pokreće postupak vanredne kontrole;
- donosi zaključak istrage na osnovu svih dostupnih podataka od originalnog proizvođača/nosioca dozvole, ALIMIS i drugih nadležnih institucija;
- utvrđuje da li postoji rizik po javno zdravlje, u saradnji sa ALIMIS;
- po potrebi publikuje informacije/obaveštavanja preko medija o otkrivanju; ukradenog, neregistrovanog i leka kojem je zabranjen promet;
- obaveštava ALIMIS i druge nadležne institucije da li je bilo povlačenja;
- informiše druge nadležne institucije u Republici Srbiji o zaključcima istrage;
- dostavlja sve prikupljene informacije i podatke dobijene od nadležnih institucija MUP-u u svrhu dalje istrage.

Kada se dobije informacija o falsifikovanom leku putem RAN sistema, nadležna inspekcija započinje istragu vezano za potencijalno prisustvo navedenog falsifikovanog leka na tržištu Republike Srbije. Nadležna inspekcija procenjuje rizik o mogućem ulazu falsifikovanog leka na teritoriju Republike Srbije. Procena se zasniva na analizi podataka o prometu u smislu da li se taj lek može naći na tržištu Republike Srbije (npr. da li je taj lek registrovan ili ima uvoznu dozvolu, da li postoje slični registrovani lekovi ili uvezeni lekovi, da li postoji potreba za uvozom tog leka). Potrebne podatke o registraciji i prometu datog leka, kao i indikacijama i upotrebi leka nadležnoj inspekciji dostavlja ALIMIS.

Na osnovu procene rizika, nadležna inspekcija donosi odluke o merama koje umanjuju rizik od pojave falsifikovanog leka u Republici Srbiji (npr. obaveštavanje i savetovanje drugih nadležnih institucija, obaveštavanje medija, obaveštenja na internet stranicama Ministarstva zdravlja). Odluka može da bude i da se ne sprovede nikakve aktivnosti ukoliko se proceni da ne postoji rizik, odnosno da je rizik dovoljno nizak.

3. Uloga nosioca dozvole za lek, proizvođača leka, veleprodaja, sponzora kliničkog ispitivanja i uvoznika neregistrovanog leka u proceni defekta kvaliteta

U slučaju postojanja sumnje ili utvrđenog defekta kvaliteta leka dužnost nosioca dozvole za lek, proizvođača leka, veleprodaje, sponzora kliničkog ispitivanja i uvoznika neregistrovanog leka je da:

- obezbedi efikasan sistem za evidentiranje i istraživanje uzroka nastanka defekta kvaliteta leka;
- omogućiti donošenje zaključaka i dostavljanje detaljnog izveštaja i pratećih podataka ALIMIS-u i nadležnoj inspekciji.

3.1. Dostavljanje dokumentacije o defektu kvaliteta leka ALIMS-u

Nosioci dozvole za lek, proizvođači leka, veleprodaje, sponzori kliničkog ispitivanja i uvoznici neregistrovanog leka kada imaju ili dobiju informaciju o defektu kvaliteta leka dužni su da dostave ALIMS-u izveštaj sa sledećim informacijama:

- ime leka;
- INN;
- farmaceutski oblik;
- jačina;
- izgled pakovanja;
- broj serije;
- rok upotrebe;
- ime proizvođača;
- ime nosioca dozvole;
- ime distributera ili spisak distributera, ako ih je više;
- osnovne informacije o defektu kvaliteta ili sumnji na defekt kvaliteta;
- istorijat incidenta (datum kada je otkriven incident i opis okolnosti pod kojima je nastao incident);
- mogući glavni uzrok defekta kvaliteta;
- datum proizvodnje i puštanja u promet serije leka na koju je uticao defekt kvaliteta;
- sažeta procena koja kvantifikuje broj serija koje su obuhvaćene defektom kvaliteta;
- veličine serija i veličine pakovanja;
- datum početka prve i poslednje distribucije;
- pregled prijavljenih žalbi o sličnim defektima kvaliteta;
- podatke o zalihama leka koje su pod kontrolom proizvođača;
- podatke o količini distribuiranih serija leka koje su obuhvaćene defektom kvaliteta u EU/EEA, ne-EEA i Republici Srbiji;
- procenu klasifikacije defekta kvaliteta;
- predlog nivoa povlačenja serija leka, ako je to potrebno;
- mišljenje da li se povlačenje odnosi na sva pakovanja ili na deo pakovanja;
- pregled zaključaka.

U slučaju da svi navedeni podaci nisu trenutno dostupni, ti podaci se dostavljaju naknadno ne odlažući prijavu defekta kvaliteta, odnosno ne odstupajući od rokova za povlačenje serije leka.

Osim navedenih podataka, u slučaju kada leka nema na zalihama (*"out-of stock"*) ili u prometu nije dostupan alternativni/međusobno zamenjiv lek, nosilac dozvole za lek dostavlja ALIMS-u i Izveštaj o riziku koji je u vezi sa sumnjom na defekt kvaliteta, a koji može da objasni uticaj na bezbednost i/ili efikasnost leka koji se razmatra.

U saradnji sa ALIMS, nosilac dozvole za lek, proizvođač leka, sponzor kliničkog ispitivanja i uvoznik neregistrovanog leka donosi odluku o mogućem prometu serije leka koja je obuhvaćena defektom kvaliteta, odnosno merama koje umanjuju rizik (npr. dalje praćenje, alert za lek- upozorenje za upotrebu, pismo zdravstvenim radnicima).

4. Procena dokumentacije o defektu kvaliteta leka od strane ALIMS

ALIMS bez odlaganja vrši procenu dokumentacije o defektu kvaliteta leka dostavljene od strane nosioca dozvole za lek, proizvođača leka, veleprodaje, sponzora kliničkog ispitivanja i uvoznika neregistrovanog leka.

Tokom procene dokumentacije, ALIMS može zahtevati i dodatne informacije kao što su:

- izveštaj o riziku koji može objasniti uticaj na bezbednost i/ili efikasnost leka, ako je potrebno;
- opis preventivnih i korektivnih mera (*CAPA*);
- pregled svih izveštaja proizvodnje, pakovanja, ispitivanja, distribucije o nepravilnostima koji su u vezi sa serijom, a koji mogu da daju objašnjenje za sumnju na defekt kvaliteta;
- izveštaj sa rezultatima ispitivanja nakon retestiranja preostalih uzoraka, ako je potrebno.

ALIMS na osnovu stručne procene dostavljenih podataka i procene rizika može da:

- 1) se saglasi sa predloženim merama i aktivnostima i o tome obavesti nadležnu inspekciju;
- 2) zahteva dodatne podatke koji nisu dostavljeni uz inicijalnu prijavu;
- 3) da preporuku ili savet oko dodatnih odgovarajućih mera i aktivnosti, odnosno promena predloženih mera i o tome obavesti nadležnu inspekciju radi kontrole sprovođenja predloženih mera;
- 4) zahteva promenu načina i toka sprovođenja predloženih mera;
- 5) obavesti nadležnu inspekciju u slučaju kada ne postoji saglasnost u pogledu neophodnih mera i aktivnosti;
- 6) podnese zahtev nadležnoj inspekciji da izvrši vanredan inspekcijski nadzor;
- 7) predloži nadležnoj inspekciji sprovođenje vanredne kontrole leka;
- 8) izvrši vanrednu kontrolu kvaliteta serije leka za koju je podneta prijava sumnje u defekt kvaliteta, po zahtevu nadležne inspekcije;
- 9) predloži nadležnoj inspekciji da obustavi, zabrani promet, ili naredi povlačenje leka, odnosno serije tog leka iz prometa;
- 10) razmenjuje informacije u vezi defekta kvaliteta leka sa drugim nadležnim internacionalnim telima;
- 11) predloži nadležnoj inspekciji da obustavi ili zabrani sprovođenje kliničkog ispitivanje leka;

- 12) izda saopštenje za zdravstvene radnike i/ili javnost (npr. Alert za lek, Alert za lek -Upozorenje za upotrebu leka, Pismo zdravstvenim radnicima), kada proceni da je to potrebno.

Za lekove koji su registrovani centralizovanom procedurom u EU, nosioci dozvole u Republici Srbiji informišu ALIMS i usaglašavaju aktivnosti sa procedurom Evropske agencije za lekove (*EMA*) obaveštavajući ALIMS o svim preduzetim aktivnostima, kao i preventivnim i korektivnim merama (*CAPA*) koje je preduzeo proizvođač radi otklanjanja postojećeg problema.

Uvek kada se vrši procena dokumentacije o defektu kvaliteta leka, ALIMS daje stručno mišljenje i obaveštava nadležnu inspekciju o zaključcima procene.

Ukoliko je prijavljeno manje odstupanje od standarda kvaliteta leka (npr. manja odstupanja u pakovanju ili nekom drugom odštampanom materijalu), odnosno defekt kvaliteta leka gde ne postoji ugroženost pacijenta ili nema ozbiljnog odstupanja (npr. slabija efikasnost leka) ne mora se zahtevati povlačenje leka iz prometa. U takvim slučajevima ALIMS objavljuje na svom sajtu "Alert za lek - Upozorenje za upotrebu" koji obezbeđuje dodatni savet zdravstvenim radnicima o rukovanju lekom (primer je dat u prilogu 3).

Predlog teksta "Alerta za lek - Upozorenja za upotrebu" priprema nosilac dozvole za lek, proizvođač leka, veleprodaja, sponzor kliničkog ispitivanja ili uvoznik neregistrovanog leka, a odobrava ALIMS.

"Alert za lek - Upozorenje za upotrebu" se objavljuje na sajtu ALIMS u roku od 1 radnog dana od momenta odobrenja.

Istraga se zatvara kada ALIMS donese zaključke o istrazi defekta kvaliteta i prosledi ih nadležnoj inspekciji i nosiocu dozvole za lek. Ako se zahteva povlačenje, istraga se zatvara kada se završi proces povlačenja leka iz prometa, odnosno kada ALIMS dobije završni izveštaj o uništavanju leka od nadležne inspekcije.

5. Kontrola kvaliteta leka u postupku procene defekta kvaliteta leka

U skladu sa važećim zakonom kojim se uređuju lekovi nadležna inspekcija može naložiti ALIMS-u da izvrši vanrednu kontrolu kvaliteta uzorka za koji je prijavljena sumnja u defekt kvaliteta ili se vanredna kontrola može izvršiti i na predlog ALIMS-a nadležnoj inspekciji.

Ponovnu kontrolu kvaliteta (retestiranje) serije leka za koju postoji sumnja da odstupa od standarda kvaliteta, može izvesti i proizvođač, s obzirom da mesto proizvodnje

poseduje odgovarajuću opremu, metode i referentne standarde. ALIMS od proizvođača može zahtevati da rezultate istrage i rezultate ispitivanja dobijene pri ponovnoj kontroli kvaliteta (retestiranju) dostavi ALIMS-u na razmatranje u najkraćem mogućem vremenskom roku.

Kontrola kvaliteta leka za koji postoji sumnja da je falsifikovan može da obuhvati laboratorijsku kontrolu ili dodatna ispitivanja kao npr. ocenu usklađenosti spoljnog odnosno unutrašnjeg pakovanja i uputstva za lek, sa dozvolom za lek, kako bi se potvrdila autentičnost proizvoda i utvrdile razlike u odnosu na osnovni (autentični) lek.

U cilju efikasnije istrage, proizvođač autentičnog leka može da sprovede određena ispitivanja na leku za koji se sumnja da je falsifikovan. U najvećem broju slučajeva ova ispitivanja će biti sprovedena u ALIMS-u koristeći odobrene metode proizvođača autentičnog leka, ako su dostupne.

ALIMS je dužan da dostavi rezultate sprovedenog laboratorijskog ispitivanja nadležnoj inspekciji, a u slučaju kada utvrdi defekt kvaliteta zahtevaće istragu proizvođača o defektu kvaliteta leka. U toku ili nakon izvršene vanredne laboratorijske kontrole ALIMS daje predlog daljih mera i aktivnosti nadležnoj inspekciji, kao i dodatne informacije i zapažanja bitna za istragu i donošenje zaključaka istrage.

6. Povlačenje leka iz prometa

Iz prometa se povlače lekovi koji imaju dozvolu za lek/uvoznju dozvolu, a odstupaju od kvaliteta, odnosno dokumentacije na osnovu koje je dobijena dozvola za lek (substandardni lekovi).

Nosilac dozvole za lek, proizvođač leka, veleprodaja, sponzor kliničkog ispitivanja i uvoznik neregistrovanog leka je odgovoran za proces povlačenja leka iz prometa na odgovarajućem nivou distributivnog lanca, zavisno od rizika po zdravlje ljudi.

Dužnost nosioca dozvole za lek, proizvođača leka, veleprodaje, sponzora kliničkog ispitivanja i uvoznika neregistrovanog leka je da:

- obezbedi efikasan sistem za sledljivost podataka i povlačenje leka u rokovima koji su određeni za sve tri klase povlačenja;
- obezbedi mehanizam za praćenje progressa povlačenja, poravnanje količina povučene serije i imenuje osobu/e odgovornu za komunikaciju i koordinaciju aktivnosti u slučaju povlačenja serije leka;
- omogućiti donošenje zaključaka o povlačenju leka i dostavljanje detaljnog izveštaja i pratećih podataka ALIMS-u i nadležnoj inspekciji.

Falsifikovani, neregistrovani, ukradeni i lekovi kojima je zabranjen promet mogu biti ubačeni u legalni distribicioni lanac, te se i za ove kategorije lekova koje se otkriju u legalnom distribucionom lancu sprovodi postupak povlačenja uvek do nivoa pacijenta.

6.1. Dobrovoljno povlačenje leka iz prometa

Kada nosioci dozvole za lek, proizvođači leka, veleprodaje, sponzori kliničkog ispitivanja ili uvoznici neregistrovanog leka predlože povlačenje serije leka iz prometa zbog uočenog defekta kvaliteta i o tome obaveštava ALIMS i nadležnu inspekciju. Takvo povlačenje leka je dobrovoljno.

Dobrovoljno povlačenje leka iz prometa prati Alert za lek (primer je dat u prilogu 4) koji se objavljuje na sajtu ALIMS. Predlog teksta Alerta za lek priprema nosilac dozvole za lek, proizvođač leka, veleprodaja, sponzor kliničkog ispitivanja ili uvoznik neregistrovanog leka, a odobrava ALIMS.

Kada je distribucija široko rasprostranjena i/ili kada je rizik ozbiljan, tada objavljivanje Alerta za lek od strane ALIMS omogućava bolju informisanost većeg broja zdravstvenih radnika.

U izuzetnim slučajevima, ako je nosilac dozvole distribuirao relativno malu količinu leka malom broju korisnika i može da kontaktira ove korisnike direktno, odobravanje i objavljivanje Alerta za lek od strane ALIMS nije neophodno, jer ne doprinosi efikasnosti samog procesa povlačenja.

Kada se ALIMS saglasi sa dobrovoljnim povlačenjem leka iz prometa i/ili objavi Alert za lek o tome obaveštava nadležnu inspekciju.

Alerti za lek koji su odobreni od strane ALIMS se dostavljaju zdravstvenim radnicima od strane nosioca dozvole za lek.

Alert za lek se objavljuje na sajtu ALIMS u roku od 1 radnog dana od momenta odobrenja.

6.2. Povlačenje leka iz prometa naloženo od strane nadležne inspekcije

Kada povlačenje nije dobrovoljno, nalog za povlačenje leka iz prometa izdaje nadležna inspekcija nosiocu dozvole za lek, odnosno proizvođaču leka, sponzoru kliničkog ispitivanja i uvozniku neregistrovanog leka. Naloženo povlačenje leka sprovodi se u sledećim slučajevima:

- 1) ako je određeni lek štetan pri uobičajenim uslovima primene, na predlog ALIMS;
- 2) ako ne poseduje terapijsku efikasnost, na predlog ALIMS;
- 3) ako odnos rizika i koristi nije povoljan pri odobrenim uslovima primene leka, na predlog ALIMS;
- 4) ako njegov kvalitativni i kvantitativni sastav ne odgovara deklarisanom, na predlog ALIMS;
- 5) ako propisani postupci kontrole kvaliteta leka, kao i kontrole koja se vrši tokom postupka proizvodnje nisu sprovedeni, ili ako neki drugi zahtev ili obaveza koja se odnosi na postupak izdavanja dozvole za lek nisu ispunjeni, na predlog ALIMS;
- 6) ako je proizveden od pravnog lica koje nema dozvolu nadležnog ministarstva za proizvodnju lekova, odnosno izradu galenskih lekova;
- 7) ako lek koji je u prometu nema dozvolu za lek izdatu od ALIMS, odnosno ako nije upisan u registar koji vodi ALIMS, osim ako ovim zakonom nije drukčije određeno;
- 8) ako lek nema odgovarajuću dokumentaciju o kvalitetu;
- 9) ako je lek koji je u prometu falsifikovani lek, na predlog ALIMS;
- 10) ako je leku istekao rok upotrebe;
- 11) u drugim slučajevima u skladu sa zakonom.

Obaveštenje o povlačenju serije leka iz prometa nadležna inspekcija dostavlja ALIMS-u, a preko odgovarajućih udruženja pri Privrednoj komori Srbije i svim učesnicima u distributivnom lancu. Takođe, Ministarstvo zdravlja će obavestiti javnost o povlačenju leka iz prometa kada postoji veliki rizik po javno zdravlje bez obzira da li je povlačenje bilo dobrovoljno ili naloženo.

U slučaju kada nadležna inspekcija naloži meru obustave i zabrane prometa, lek, odnosno njegova serija zadržava se u statusu karantina na mestu na kome se nalazila (kod proizvođača, u veleprodaji, zdravstvenoj ustanovi, apoteci), do završetka vanredne kontrole kvaliteta leka, odnosno dok se ne pošalje na uništavanje ili vraćanje proizvođaču.

6.3. Sprovođenje postupka povlačenja leka iz prometa

Bez obzira da li je povlačenje leka iz prometa dobrovoljno ili naloženo od strane nadležne inspekcije postupak povlačenja leka iz prometa počinje obaveštavanjem svih učesnika u distributivnom lancu o seriji leka koja se povlači, razlozima i količinama, što vrši nosilac dozvole za lek, proizvođač leka, veleprodaja, sponzor kliničkog ispitivanja i uvoznik neregistrovanog leka.

Povlačenje leka iz prometa se sprovodi na sledeći način:

- pacijenti vraćaju lekove sa defektom kvaliteta apotekama, u skladu sa propisima kojima se uređuje upravljanje otpadom;
- zdravstvene ustanove predaju lekove sa defektom kvaliteta veleprodaji od kojih su nabavili pomenute lekove;

- veleprodaje predaju lekove sa defektom kvaliteta proizvođaču, nosiocu dozvole za lek, drugoj veleprodaji (ukoliko je primenljivo) ili ovlašćenom operateru;
- nosilac dozvole za lek, proizvođač leka, sponzor kliničkog ispitivanja i uvoznik neregistrovanog leka predaju lekove sa defektom kvaliteta ovlašćenom operateru koji ih prosleđuje na uništavanje, ili se lekovi vraćaju proizvođaču.

Nosilac dozvole za lek, proizvođač leka, veleprodaja, sponzor kliničkog ispitivanja i uvoznik neregistrovanog leka je dužan da redovno informiše ALIMS i nadležnu inspekciju o toku povlačenja leka iz prometa, a nakon završenog povlačenja dužan je da dostavi nadležnoj inspekciji sumarni izveštaj o povlačenju leka iz prometa, koji treba da sadrži sumarno usklađene podatke između količine leka koja je bila u prometu i količine leka koja je povučena do datuma izveštavanja, kao i navedenim lokacijama sa kojih je lek povučen. Sumarni izveštaj se priprema koristeći obrazac iz priloga 5.

6.3.1. Odgovornost nosioca dozvole za lek, proizvođača leka, veleprodaje, sponzora kliničkog ispitivanja i uvoznika neregistrovanog leka

Nosilac dozvole za lek, proizvođač leka, veleprodaja, sponzor kliničkog ispitivanja i uvoznik neregistrovanog leka moraju imati detaljne procedure koje opisuju postupke koji se preduzimaju nakon dobijanja obaveštenja o povlačenju i moraju preduzeti odgovarajuće korake da informišu sve korisnike kojima su isporučili serije leka koje su obuhvaćene povlačenjem. Takođe, moraju proveriti da li imaju zalihe lekova koje su obuhvaćene defektom kvaliteta, da ih smeste u karantin, kao i da vode dokumentaciju koja se odnosi na distribuciju lekova kako bi ta dokumentacija olakšala povlačenje leka iz prometa.

6.3.2. Odgovornost zdravstvenih radnika

Zdravstvene ustanove moraju da imaju procedure o postupanju nakon dobijanja Alerta za lek i/ili obaveštenja o povlačenju leka iz prometa. Uputstva iz Alerta za lek moraju biti sprovedena na odgovarajući način.

Zdravstveni radnik koji primi Alert za lek i/ ili obaveštenje o povlačenju leka iz prometa treba da uradi sledeće:

- da pročita dokument i identifikuje kome je namenjen;
- prosledi dokument odgovornoj osobi (npr. lekaru koji propisuje ili primenjuje lek);
- proceni gde se sprovede opisane aktivnosti i u kom vremenskom periodu.

Zdravstveni radnici koji nabavljaju, izdaju i propisuju lekove (farmaceuti, lekari itd.) nakon prijema Alerta za lek i/ili obaveštenja o povlačenju leka iz prometa dužni su da:

- provere da li imaju zalihe lekova koji se povlače iz prometa, koristeći informacije koje se nalaze u Alertu za lek i/ ili obaveštenju o povlačenju;
- ako imaju zalihe lekova obuhvaćene defektom kvaliteta, da ih smeste u karantin;
- ako su lekove obuhvaćene defektom kvaliteta isporučili drugim zdravstvenim ustanovama, obezbede da te ustanove budu obaveštene o povlačenju;
- u slučaju povlačenja na nivou pacijenata provere isporuku i identifikuju pacijente koji su dobili serije obuhvaćene defektom kvaliteta (u ovakvim okolnostima potrebno je pacijentu obezbediti adekvatnu zamenu leka u skladu sa propisima kojima se uređuje obrazac i sadržina lekarskog recepta, način izdavanja i propisivanja lekova).

Zdravstveni radnici uključeni u proces povlačenja ili oni koji su odgovorni za povlačenje leka moraju da dokumentuju svaku aktivnost koju su preduzeli u pogledu povlačenja leka.

6.4. Postupanje u slučaju falsifikovanog leka

Falsifikovani lek uvek predstavlja Klasu 1 defekta kvaliteta i povlači se iz prometa do nivoa pacijenta.

U slučaju kada je utvrđeno da je lek u prometu falsifikovani lek, nadležna inspekcija bez odlaganja nalaže povlačenje leka iz prometa i obaveštava o povlačenju sve učesnike u distributivnom lancu preko odgovarajućih udruženja pri Privrednoj komori Srbije.

Povlačenje falsifikovanog leka iz prometa prati nadležna inspekcija u saradnji sa MUP-om.

U slučaju kada postoji rizik po javno zdravlje (neželjene reakcije) Ministarstvo zdravlja Republike Srbije informiše javnost. Obaveštenje preko medija treba da sadrži dovoljno informacija o falsifikovanom leku radi lakšeg prepoznavanja od strane pacijenata.

Nadležna inspekcija i ALIMS putem baza podataka i sistema brzog obaveštavanja prosleđuju nadležnim institucijama i organizacijama van teritorije Republike Srbije informacije o slučajevima pojave falsifikovanog leka koje su evidentirane u Republici Srbiji.

Nadležna inspekcija informiše nadležne institucije van Republike Srbije o pojavi falsifikovanog leka putem *RAN* sistema. Ova informacija se prosleđuje preko *SPOC* (Single Point of Contact) osobe i sadrži sledeće podatke:

1. podaci o izvestiocu (navodi se i organizacija, mejl i broj telefona);
2. podaci o proizvodu: ime, proizvođač, dobavljač, legalni status (zabranjen, falsifikovani lek, neregistrovan, ukraden), farmaceutski oblik, jačina, serija, da li je broj serije originalan, rok upotrebe, jezik pakovanja, datum otkrivanja, osnovni podaci o otkrivanju, da li je proizvod ispitan;
3. načinu distribucije (npr. da li je distribuiran preko interneta, da li isporučen pacijentu/kupcu);
4. da li postoji rizik po javno zdravlje (neželjene reakcije);
5. da li postoji potreba za publikovanjem (obaveštavanje javnosti preko medija ili novina, povlačenje, kada je preduzeta akcija);
6. da li se sadržaj RAN deli sa drugim organizacijama/institucijama (policija, industrija, trgovinska udruženja, trgovine i ostalo).

Nakon obavljenih ispitivanja u svrhu vanredne kontrole, ALIMS na osnovu dobijenih rezultata može da posumnja da je data serija leka falsifikovana. O rezultatima ispitivanja (Sertifikat analize) i sumnji da je lek falsifikovan ALIMS obaveštava dopisom nadležnu inspekciju i unosi podatke u *Knowx* bazu podataka *EDQM* u svojstvu članice *OMCL* mreže.

7. Odlaganje i uništavanje lekova povučениh iz prometa

Serije leka koje su povučene iz prometa smeštaju se u posebno obeleženu zonu i zadržavaju se u statusu karantina kod proizvođača, nosioca dozvole za lek, uvoznika ili distributera.

Sa povučениm serijama leka se postupa na dva načina:

- vraćanje proizvođaču leka ili distributeru;
- predavanje ovlašćenom operateru, koji ih šalje na uništavanje u skladu sa propisima kojima se uređuje upravljanje otpadom.

O ulazu i izlazu serije leka iz karantina i predavanju serije na uništavanje vodi se detaljna evidencija (osnovni podaci o leku, datum stavljanja u karantin sa količinama, datum predavanja na uništavanje ili datum vraćanja proizvođaču ili distributeru itd.).

Odlaganje i uništavanje falsifikovanog leka povučenog iz prometa prati nadležna inspekcija u saradnji sa MUP-om.

7.1. Vraćanje leka proizvođaču ili distributeru

Postupak vraćanja povučenih serija leka proizvođaču leka ili distributeru sprovodi nosilac dozvole za lek ili uvoznik, koji pribavlja svu potrebnu dokumentaciju i sprovodi postupak izvoza.

Nakon završenog procesa povraćaja serija leka proizvođaču ili distributeru, nosilac dozvole za lek ili uvoznik obaveštava nadležnu inspekciju o količinama leka koje su izvezene i datumu izvoza. Kada nosilac dozvole ili uvoznik dobije informaciju od proizvođača leka ili distributera o uništavanju serija leka, o tome sačinjava finalni izveštaj u formi obrasca navedenog u prilogu 6 i dostavlja ga nadležnoj inspekciji. Nadležna inspekcija proverava sve podatke na finalnom izveštaju i uverava se da se svi podaci međusobno slažu, odnosno da je sva povučena količina leka i uništena.

Nadležna inspekcija je dužna da kopiju svih izveštaja o povlačenju i uništavanju povučenih serija leka dostavi ALIMS-u.

7.2. Predavanje ovlašćenom operateru

Kada se povučene serije leka predaju ovlašćenom operateru, neophodno je prethodno izvršiti razvrstavanje otpada, u skladu sa propisima kojima se uređuje upravljanje otpadom. Operater pribavlja svu dokumentaciju neophodnu za prekogranični transport i uništavanje farmaceutskog otpada i vrši transport otpada do postrojenja za insineraciju otpada.

Nakon izvršenog uništavanja otpada, operater o tome obaveštava nosioca dozvole za lek, odnosno uvoznika, a oni sačinjavaju finalni izveštaj u formi obrasca navedenog u prilogu 6 i dostavljaju ga nadležnoj inspekciji. Nadležna inspekcija proverava sve podatke na finalnom izveštaju i uverava se da se svi podaci međusobno slažu, odnosno da je sva povučena količina leka i uništena.

Nadležna inspekcija je dužna da kopiju svih izveštaja o povlačenju i uništavanju povučenih serija leka dostavi ALIMS-u.

8. Pregled uloga, odgovornosti i rokova vezanih za defekt kvaliteta leka i povlačenje leka iz prometa

U ovom poglavlju je dat pregled uloga i odgovornosti svih učesnika u postupku procene defekta kvaliteta leka i povlačenja leka iz prometa.

Imajući u vidu da defekt kvaliteta leka i povlačenje leka iz prometa imaju veliki uticaj na javno zdravlje, aktivnosti vezane za ova dva postupka se moraju započeti odmah, bez odlaganja. U zavisnosti od klase defekta kvaliteta leka, odnosno rizika po zdravlje ljudi, rokovi za sve aktivnosti vezane za postupak defekta kvaliteta donosi proizvođač/ nosilac dozvole, odnosno ALIMS i nadležna inspekcija. Odluke i rokovi nosioca dozvole se uvek razmatraju i procenjuju na osnovu krajnjeg rizika za pacijenta u odnosu na značaj kontinuiranog lečenja sa ALIMS i nadležnom inspekcijom.

Rokovi za povlačenje leka iz prometa zavise od klase defekta kvaliteta leka i definisani su ovim Vodičem:

- 24h za klasu 1;
- 48h za klasu 2;
- 5 dana za klasu 3.

8.1. Pacijent

- prijava sumnje u defekt kvaliteta leka zdravstvenom radniku i/ili nadležnoj inspekciji;
- prijava sumnje u falsifikovani lek zdravstvenom radniku i/ili nadležnoj inspekciji;
- vraćanje apoteci leka za koji postoji sumnja u kvalitet i/ili falsifikovani lek.

8.2. Zdravstveni radnik

- prijava sumnje u defekt kvaliteta leka nadležnoj inspekciji;
- prijava sumnje u falsifikovani lek nadležnoj inspekciji;
- inicijalna procena sumnje u defekt kvaliteta leka;
- odluka o odgovarajućoj klasifikaciji, incidentu/grešci i pokretanju postupka sumnje u defekt kvaliteta;
- komunikacija sa pacijentom, drugim zdravstvenim radnicima, ALIMS, nadležnom inspekcijom, veleprodajom i nosiocem dozvole za lek;
- stavljanje spornih serija leka u karantin;
- primanje i distribuiranje Alerta za lek odgovornim osobama u zdravstvenim ustanovama;
- obaveštavanje drugih zdravstvenih radnika o povlačenju leka, ukoliko je lek distribuiran u druge ustanove;
- sprovođenje odluke nadležne inspekcije ili nosioca dozvole za lek o povlačenju leka iz prometa;
- povlačenje serija leka na nivou pacijenta distribucionog lanca (pacijent → apoteka/ zdravstvena ustanova →distributer);
- povlačenje serija leka na nivou zdravstvene ustanove distribucionog lanca (apoteka/ zdravstvena ustanova →distributer);

8.3. Nosilac dozvole za lek, proizvođač leka, veleprodaja, sponzor kliničkog ispitivanja i uvoznik neregistrovanog leka

- prijava sumnje u defekt kvaliteta leka nadležnoj inspekciji i ALIMS;
- prijava sumnje u falsifikovani lek nadležnoj inspekciji i ALIMS;
- uspostavljanje sistema za evidenciju i izveštavanje o uzroku defekta kvaliteta, kao i za povlačenje leka iz prometa;
- istraživanje uzroka defekta kvaliteta leka, analiza i implementacija korektivnih i preventivnih mera (CAPA) i sačinjavanje izveštaja o defektu kvaliteta;
- dostavljanje ALIMS-u izveštaja o defektu kvaliteta leka;
- komunikacija sa zdravstvenim radnicima, distributerom, ALIMS i nadležnom inspekcijom;
- priprema teksta Alerta za lek;
- predlaganje mera za umanjene rizika;
- povlačenje serija leka do proizvođača/ovlašćenog operatera (distributer → inostrani distributer → proizvođač/ovlašćeni operater) ili (distributer → proizvođač/ovlašćeni operater);
- sprovođenje postupka povlačenja leka iz prometa na određenom nivou distributivnog lanca, u rokovima definisanim ovim Vodičem, dobrovoljno ili po nalogu nadležne inspekcije;
- informisanje nadležne inspekcije i ALIMS o toku povlačenja leka;
- dostavljanje izveštaja o povlačenju leka iz prometa nadležnoj inspekciji i ALIMS;
- obaveštavanje svih učesnika u distributivnom lancu o povlačenju leka iz prometa i/ili objavljivanju Alerta za lek;
- sprovođenje stavljanja u karantin lekova sa defektom kvaliteta pre uništavanja;
- dostavljanje finalnog izveštaja o sprovedenom postupku uništavanja leka nadležnoj inspekciji.

8.4. ALIMS

- prijava sumnje u defekt kvaliteta leka nadležnoj inspekciji/nosiocu dozvole, koji je utvrđen tokom kontrole kvaliteta leka;
- prijava sumnje u falsifikovan lek nadležnoj inspekciji/nosiocu dozvole, koji je utvrđen tokom kontrole kvaliteta leka;
- procena dokumentacije o defektu kvaliteta leka;
- komunikacija sa pacijentom, zdravstvenim radnicima (savetodavna), nosiocem dozvole i nadležnom inspekcijom (regulatorna);
- odobravanje predloženih mera i aktivnosti od strane nosioca dozvole za lek ili zahtevanje dodatnih podataka i mera i aktivnosti;

- obaveštavanje nadležne inspekcije kada ne postoji saglasnost sa merama predloženim od strane nosioca dozvole za lek;
- predlaganje nadležnoj inspekciji sprovođenje vanrednog inspeksijskog nadzora;
- predlaganje nadležnoj inspekciji sprovođenje vanredne kontrole kvaliteta leka;
- predlaganje nadležnoj inspekciji obustave ili zabrane prometa leka, kao i povlačenje leka iz prometa;
- odobravanje Alerta za lek;
- objavljivanje Alerta za lek u roku od 1 dana od momenta odobrenja kada se to zahteva;
- odobravanje mera za umanjenje rizika;
- komunikacija sa nosiocem dozvole u cilju razrešenja defekta kvaliteta leka, umanjenja rizika i donošenja svih odluka i mera koji su u vezi sa defektom kvaliteta;
- obaveštavanje nadležne inspekcije o zaključcima istrage defekta kvaliteta;
- vanredna kontrola kvaliteta leka;
- procena rizika po javno zdravlje;
- prosleđivanje informacije o falsifikovanim lekovima institucijama van teritorije Republike Srbije putem *KnowX* baze podataka.

8.5. Ministarstvo zdravlja/nadležna inspekcija

- primanje prijave sumnje u defekt kvaliteta leka/ falsifikovani lek;
- prosleđivanje ALIMS-u informacija o defektu kvaliteta leka dobijenim putem RAN sistema ili drugim kanalima komunikacije;
- komunikacija sa pacijentom, zdravstvenim radnicima, distributerom, proizvođačem, nosiocem dozvole i ALIMS;
- sprovođenje vanrednog inspeksijskog nadzora;
- prosleđivanje obaveštenja ALIMS-u nakon izvršenog inspeksijskog nadzora;
- uzorkovanje lekova iz prometa i davanje naloga za vanrednu kontrolu;
- donošenje odluke po predlogu ALIMS o obustavi ili zabrani prometa leka, kao i povlačenju leka iz prometa;
- izdavanje naloga za povlačenje leka;
- obaveštavanje učesnika u distributivnom lancu o povlačenju leka iz prometa preko odgovarajućih udruženja pri Privrednoj komori Srbije;
- obaveštavanje javnosti o povlačenju leka iz prometa koji predstavlja veliki rizik po javno zdravlje;
- prosleđivanje informacije o defektu kvaliteta leka institucijama van teritorije Republike Srbije putem *RAN* sistema, kada postoji veliki rizik po javno zdravlje;
- nadzor i provera efikasnosti postupka povlačenja i uništavanja lekova;
- prosleđivanje izveštaja o povlačenju i uništavanju leka ALIMS-u;

- obaveštavanje originalnog proizvođača/nosioca dozvole o sumnji vezanoj za pojavu falsifikovanog leka;
- komunikacija sa drugim nadležnim institucijama (npr. policija, carina, ALIMS) u vezi sa sumnjom o pojavi falsifikovanog leka;
- zahtevanje od ALIMS dodatne informacije o leku za koji postoji sumnja da je falsifikovan (npr. podatke o registraciji i prometu datog leka);
- donošenje zaključka istrage o falsifikovanom leku na osnovu svih dostupnih podataka od originalnog proizvođača/nosioca dozvole, ALIMS i drugih nadležnih institucija;
- utvrđivanje da li postoji rizik po javno zdravlje vezano za pojavu falsifikovanog leka, u saradnji sa ALIMS;
- donošenje odluka koje umanjuju rizik od moguće pojave falsifikovanog leka u prometu Republike Srbije;
- procena rizika po javno zdravlje;
- publikovanje informacije/obaveštavanja preko medija o otkrivanju ukradenog, neregistrovanog i leka kojem je zabranjen promet, po potrebi;
- informisanje drugih nadležnih institucija u Republici Srbiji o zaključcima istrage o falsifikovanom leku.

Lista priloga:

Prilog 1. Obrazac za prijavu defekta kvaliteta leka

Link: <https://www.alims.gov.rs/wp-content/uploads/2022/02/prijavaLaznih-lekova.doc>

Prilog 2. Važni kontakti

Prilog 3. Primer Alerta za lek-Upozorenja za upotrebu

Link: <https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/odstupanje-od-standarda-kvaliteta-leka/>

Prilog 4. Primer Alerta za lek

Link: <https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/odstupanje-od-standarda-kvaliteta-leka/>

Prilog 5. Obrazac za izveštavanje o povlačenju leka iz prometa

Link: <https://www.alims.gov.rs/wp-content/uploads/2022/02/I-Obrazac-5.doc>

Prilog 6. Obrazac za izveštavanje o uništavanju leka

Link: <https://www.alims.gov.rs/wp-content/uploads/2022/02/I-Obrazac-6.doc>

Prilog 7. Definicije

Prilog 8. Reference

Prilog 1. Obrazac za prijavu defekta kvaliteta leka

**ПРИЈАВА СУМЊЕ У КВАЛИТЕТ, ОДНОСНО ОДСТУПАЊА ОД
СТАНДАРДА КВАЛИТЕТА ЛЕКА, ОДНОСНО МЕДИЦИНСКОГ
СРЕДСТВА**

ХИТНО

Број пријаве:

Министарство здравља ул. Немањина 22-26 11000 Београд			Тел:
Класа одступање од стандарда квалитета (заокружити): I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> лажни лек <input type="checkbox"/>		Тип производа (заокружити): лек <input type="checkbox"/> медицинско средство <input type="checkbox"/>	
Назив производа:		Фармацеутски облик:	
Јачина:		Врста и величина паковања:	
Број серије:		Рок употребе:	
Носилац дозволе за лек, односно носилац уписа медицинског средства у Регистар:			
Произвођач:			
Опис уоченог одступања од стандарда квалитета:			
Датум и време уоченог одступања од стандарда квалитета:			
Име, презиме и број телефона лица које је уочило одступање од стандарда квалитета, као и назив и адреса правног лица у коме је запослено то лице:			
Број расположивих узорака:		Здравствена установа у којој је примењен лек:	
Мере предузете у односу на пацијента:			
Име, презиме и број телефона лица које пријављује одступање од стандарда квалитета:			
Потпис лица које је примило пријаву: _____		Датум пријема пријаве:	Време пријема пријаве:

Prilog 2. Važni kontakti

Adresa za podnošenje prijave od strane pacijenta, zdravstvenog radnika, nosioca dozvole za lek, proizvođača leka, distributera (veleprodaja), sponzora kliničkog ispitivanja i uvoznika neregistrovanog leka:

Ministarstvo zdravlja, Sektor za inspekcijske poslove, Inspekcija za lekove i medicinska sredstva, Nemanjina 22-26, 11000 Beograd, Republika Srbija

Telefoni: 011/3111647; 011/3114949; 011/2132317; 011/2603400;

Sajt: www.zdravlje.gov.rs

Adresa za podnošenje prijave od strane nosioca dozvole za lek, proizvođača leka, distributera (veleprodaja), sponzora kliničkog ispitivanja i uvoznika neregistrovanog leka:

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija

Telefoni: 011/3951115; 011/3951102; 011/3951103; 011/3951124;

i-mejl: defekt.kvaliteta@alims.gov.rs

Sajt: www.alims.gov.rs

Izveštavanje o neželjenim reakcijama na lek

Adresa za podnošenje prijave:

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija

Telefon: 011/ 3951130;

On-line prijava

Popunjena prijava se može poslati na:

i-mejl: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Prilog 3. Primer Alerta za lek - Upozorenja za upotrebu

ALERT ZA LEK

Upozorenje za upotrebu *Distribuirati bolničkim apotekama i veleprodajama*

Datum: (dan.mesec.god.)

br. 515-00-... (broj podnetog izveštaja)

(Nosilac dozvole)

(Ime leka, jačina, farmaceutski oblik)

Br. serije	Rok upotrebe	Pakovanje	Prva distribucija (u R.Srbiji):
XXXX	05/2019	100 tableta	05.04.2017
XXXY	09/2020	20 tableta	01.05.2017
XXYY	05/2020	100 tableta	
XYYY	08/2020		
YYYY			

Poštovani,

..., kao nosilac dozvole za lek u Republici Srbiji, obavestio je Agenciju za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) da su serije leka navedene u tabeli pakovane sa neodgovarajućim uputstvima za lek.

Nosilac dozvole ... direktno kontaktira one kupce koji su dobili ove serije leka sa neodgovarajućim uputstvom za lek i organizuje dostavljanje odgovarajućeg uputstva za lek za svako isporučeno pakovanje leka.

Neophodno je upozoriti zdravstvenog radnika da uputstvo u pakovanju ne sadrži podatak o...

Za sve dodatne informacije, molimo Vas da kontaktirate nosioca dozvole..., adresa , telefon 011/ , e-mail:

Nosilac dozvole ... ovo upozorenje dostavlja svim relevantnim zdravstvenim ustanovama u cilju adekvatnog informisanja.

Molimo Vas da navedene informacije prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.

Zahvaljujemo Vam se na saradnji,

... (nosilac dozvole)

Prilog 4. Primer Alerta za lek

ALERT ZA LEK Klasa 1 Povlačenje leka iz prometa

Distribuirati apotekama, bolničkim apotekama i veleprodajama

Datum: (dan.mesec.god.)

br. 515-00-... (prijava zavedena u ALIMS br.)

(Nosilac dozvole)

(Ime leka, jačina, farmaceutski oblik)

Br. serije	Rok upotrebe	Pakovanje	Prva distribucija (u R.Srbiji):
XXXX	05/2019	100 tableta	05.04.2017
XXXY	09/2020	20 tableta	01.05.2017
XXYY	05/2020	100 tableta	...
XYYY	08/2020
YYYY

Poštovani,

...., kao nosilac dozvole za lek u Republici Srbiji, obavestio je Agenciju za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) da dobrovoljno povlači iz prometa gore navedene serije leka (*ime leka*). Odluka je doneta na osnovu izvršene rekontrole, prilikom koje je nije potvrđena sterilnost proizvoda.

Svi primaoci se obavezuju da izdvoje preostalu zalihu i vrate dobavljaču.

Za sve dodatne informacije, molimo Vas da kontaktirate nosioca dozvole ..., adresa, telefon 011/, e-mail:

Nosilac dozvole ... ovo upozorenje dostavlja svim relevantnim zdravstvenim ustanovama u cilju adekvatnog informisanja.

Molimo Vas da navedene informacije prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.

Zahvaljujemo Vam se na saradnji,

... (nosilac dozvole)

Prilog 5. Obrazac za izveštavanje o povlačenju leka iz prometa

IZVEŠTAJ O POVLAČENJU LEKA IZ PROMETA		
Podaci o podnosiocu izveštaja (naziv i adresa)		
Podaci o leku koji se povlači iz prometa		
Naziv leka:		
Farmaceutski oblik, jačina i veličina pakovanja:		
Naziv nosioca dozvole za lek:		
Naziv i adresa proizvođača:		
Broj serije:		
Rok upotrebe:		
Količina proizvedenog/uvezenog leka:		
Razlog povlačenja leka:		
Podaci o distributerima sa količinama leka koji se povlači iz prometa		
Naziv i adresa distributera:	količina uvezenog leka:	
	količina distribuiranog leka:	
	stanje na lageru pre početka postupka povlačenja:	
Broj i datum odluke o povlačenju leka iz prometa:		
Datum početka povlačenja leka iz prometa:		
Datum završenog postupka povlačenja leka iz prometa (prikazati efikasnost procesa povlačenja leka):		
Sumarni izveštaj o povlačenju leka		
Naziv i adresa veleprodaje/ovlašćenog distributera koji je uskladištio povučeni lek iz prometa:		
Ukupna količina leka koja se nalazi u skladištu nakon završenog postupka povlačenja:		
Način zbrinjavanja povučenog leka iz prometa		
<input type="checkbox"/> Vraćanje proizvođaču u Republici Srbiji	<input type="checkbox"/> Vraćanje ino proizvođaču/ino distributeru	<input type="checkbox"/> Predavanje operateru u svrhu uništavanja
Naziv proizvođača, ino-proizvođača, ino-distributera ili operatera:		
Datum popunjavanja:		
Ime i prezime odgovornog lica koje je popunilo obrazac:		
Potpis _____		MP

Napomena: Ukoliko se radi o povlačenju više serija leka različitih farmaceutskih oblika, jačina i različitih veličina pakovanja ili je uključeno više distributera potrebno je proširiti postojeća polja za unos podataka.

Prilog 6. Obrazac za izveštavanje o uništavanju leka

IZVEŠTAJ O UNIŠTAVANJU LEKA¹	
Podaci o podnosiocu izveštaja (naziv i adresa) []	
Podaci o leku koji se uništava	
Naziv leka: []	
Farmaceutski oblik, jačina i veličina pakovanja: []	
Naziv nosioca dozvole za lek: []	
Naziv i adresa proizvođača: []	
Broj serije: []	
Rok upotrebe: []	
Količina vraćenog/uništenog leka: []	
Naziv i adresa proizvođača/distributera koji vraća/uništava lek: []	
Način zbrinjavanja povučene serije leka	
<input type="checkbox"/> Vraćanje ino proizvođaču/ino distributeru Naziv i adresa ino proizvođača/ino distributera kome se lek vraća: []	<input type="checkbox"/> Predavanje operateru u svrhu uništavanja Naziv i adresa ovlašćenog operatera za postupanje sa opasnim otpadom: []
Broj i datum odluke o vraćanju leka: []	Broj i datum odluke o uništavanju: []
Broj i datum JCI ² (jedinstvena carinska isprava) koja prati vraćanje/izvoz leka: []	Datum predaje povučenog leka ovlašćenom operateru: []
Naziv i adresa subjekta koji sprovodi uništavanje leka: []	Naziv i adresa subjekta koji sprovodi uništavanje leka: []
Datum uništavanja leka: []	Datum uništavanja leka: []
Broj dokumenta o sprovedenom uništavanju leka ³ : []	Broj dokumenta o sprovedenom uništavanju leka ³ : []
Datum popunjavanja: []	
Ime i prezime odgovornog lica koje je popunilo obrazac: []	
Potpis _____	MP

¹ U prilogu je potrebno priložiti kopiju Izveštaja o povlačenju leka iz prometa

² U prilogu je potrebno priložiti kopiju JCI kao dokaz da je lek izvezen iz Republike Srbije, u slučaju kada se lek vraća ino proizvođaču ili ino distributeru

³ U prilogu je potrebno priložiti kopiju originalnog dokumenta o uništavanju leka

Napomena: Ukoliko se radi o uništavanju više serija leka različitih farmaceutskih oblika, jačina i različitih veličina pakovanja ili je uključeno više distributera potrebno je proširiti postojeća polja za unos podataka.

Prilog 7. Definicije

Alert za lek je obaveštenje zdravstvenim radnicima, odnosno stručnoj javnosti, o povlačenju leka, odnosno serije leka iz prometa, odnosno opštoj javnosti u zavisnosti od nivoa povlačenja.

Alert za lek – upozorenje za upotrebu (*Caution in use notification*) je obaveštenje zdravstvenim radnicima, odnosno stručnoj javnosti, o manjem odstupanju (npr. manje odstupanje u obeležavanju leka) koje nema uticaj na kvalitet, bezbednost i/ili efikasnost leka.

Falsifikovani lek je bilo koji lek sa lažnom predstavom u pogledu:

(a) njegovog identiteta, uključujući njegovo pakovanje i obeležavanje, njegovo ime ili sastav u vezi sa bilo kojim sastojkom uključujući ekscipijense i jačinu tih sastojaka;

(b) njegovog izvora, uključujući proizvođača, zemlju proizvodnje, zemlju porekla ili nosioca dozvole za lek; ili

(c) njegove istorije, uključujući evidenciju i dokumente koji se odnose na korišćene kanale distribucije.

Ova definicija ne uključuje nenamerne nedostatke u kvalitetu i ne dovodi u pitanje kršenja prava intelektualne svojine.

Incident je nepredviđeni događaj, nezgoda ili greška u proizvodnji ili prometu leka, odnosno druge situacije zbog kojih se sumnja u kvalitet, efikasnost i bezbednost leka.

Lek za koji postoji sumnja u defekt kvaliteta (*Suspected defective medicine*) je lek za koji je podneta prijava sumnje u kvalitet, odnosno defekt kvaliteta, u kojoj se navodi da kvalitet leka nije odgovarajući, odnosno lek koji nije onog kvaliteta koji je definisan dozvolom za lek.

Neregistrovani lek je lek za koji nije izdata dozvola za lek od strane ALIMS u Republici Srbiji. Lek koji nije registrovan se može naći u prometu u Republici Srbije samo ako ima dozvolu za uvoz neregistrovanog leka, koju je izdao ALIMS u skladu sa važećim Zakonom o lekovima.

Neželjena reakcija na lek je svaka štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek koja se pojavila posle primene uobičajene doze leka kod ljudi ili životinja (u svrhu lečenja, sprečavanja bolesti, postavljanja dijagnoze, obnove, poboljšanja ili promene fiziološke funkcije) ili pri primeni bilo koje doze leka u toku kliničkog ispitivanja.

Neželjeni događaj je neželjeno iskustvo nastalo u periodu primene leka i za koje uzročno - posledična veza sa primenom leka ne mora da bude dokazana. Neželjeno iskustvo predstavlja bilo koji nenameravani i neželjeni znak (npr. abnormalni laboratorijski nalaz), simptom ili bolest, vremenski povezan sa primenom leka.

Nosilac dozvole (*Licence holder*) je opšti termin koji se odnosi na odgovarajućeg nosioca dozvole za stavljanje leka u promet (dozvole za lek), nosioca dozvole za proizvodnju (proizvođača), nosioca uvozne dozvole ili nosioca dozvole za promet lekova na veliko (veleprodaju), ako je primenjivo.

Nosilac dozvole za lek (*Marketing authorisation holder*) je proizvođač leka koji ima dozvolu za proizvodnju lekova u Republici Srbiji; zastupnik ili predstavnik inostranog proizvođača koji ima

sedište u Republici Srbiji; zastupnik inostranog pravnog lica koje je nosilac dozvole za lek u zemljama Evropske unije ili u zemljama koje imaju iste zahteve za izdavanje dozvole za lek i koji ima sedište u Republici Srbiji; pravno lice sa sedištem u Republici Srbiji na koje je proizvođač preneo dozvolu za lek, odnosno kome je dao pravo na sticanje svojstva nosioca dozvole za lek iz svog proizvodnog programa.

Odstupanje od standarda kvaliteta leka (defekt kvaliteta) je odstupanje koje može imati uticaj na kvalitet, bezbednost i/ili efikasnost leka, odnosno svaka razlika u izgledu, fizičko-hemijskim, mikrobiološkim i farmaceutsko-tehnološkim osobinama između leka i podataka iz dozvole za lek. Defekt kvaliteta je i svaka neusklađenost spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka i uputstva za lek u odnosu na podatke iz dozvole za lek.

OMCL (eng. Official Medicines Control Laboratory) je javna laboratorija koja sprovodi laboratorijsko ispitivanje lekova u ime regulatornog autoriteta nezavisno od proizvođača i nosioca dozvole za lek.

OOS rezultat („out of specification“) je rezultat ispitivanja u postupku kontrole kvaliteta koji je izvan specifikacijskih granica.

OOT rezultat („out of trend“) je rezultat ispitivanja u postupku kontrole kvaliteta koji je izvan trenda očekivanih rezultata.

Ovlašćeni operater je pravno lice ili preduzetnik koje ima dozvole Ministarstva nadležnog za poslove zaštite životne sredine vezano za sakupljanje, transport, tretman, odnosno skladištenje, ponovno iskorišćenje i odlaganje ili izvoz otpada.

Povlačenje leka, odnosno serije leka iz prometa (*recall*) je postupak povlačenja iz prometa, koje može da bude do nivoa veleprodaja, zdravstvenih ustanova, apoteka ili pacijenata. Dobrovoljno povlačenje leka iz prometa je povlačenje u slučaju kada proizvođač, odnosno nosilac dozvole za lek samoinicijativno donese odluku o povlačenju zbog utvrđenog defekta kvaliteta.

RAN (Rapid Alert Notification) je međunarodni sistem brzog obaveštavanja od strane organa ili institucija nadležnih za lekove u zemljama EU, Evropske ekonomske zone, Evropskog direktorata za kvalitet lekova (*EDQM*), Mreže saradnje inspektorata (*PIC/S*) i zemlje sa kojom Evropska unija ima sklopljen sporazum o međusobnom priznavanju (*MRA*), o sumnji u kvalitet leka, odnosno odstupanju od standarda kvaliteta, odnosno o potrebi pokretanja postupka povlačenja leka, odnosno serije leka.

Sertifikat o usklađenosti sa Evropskom farmakopejom (CEP) je sertifikat koji izdaje *EDQM*, kojim se potvrđuje da farmaceutska supstanca po kvalitetu odgovara zahtevima Evropske farmakopeje.

Sistematska kontrola je provera kvaliteta leka na slučajnim uzorcima leka, uzetim iz prometa na veliko i prometa na malo.

Substandardni lek je registrovani lek koji ne odgovara odobrenoj specifikaciji i/ili propisanim standardima kvaliteta.

Vanredna kontrola je kontrola kvaliteta koja se vrši u cilju rešavanja identifikovanih problema u kvalitetu leka.

Prilog 8. Reference

- Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima ("Sl. glasnik RS" br. 30/10 i 107/12 105/17 – dr. zakon, 113/17 – dr. zakon)
- Pravilnik o načinu kontrole kvaliteta lekova i medicinskih sredstava ("Sl. glasnik RS" br. 64/2011 i 63/2013)
- Smernice dobre proizvođačke prakse („Sl. glasnik RS“, br. 97/2017)
- Smernice dobre prakse u distribuciji ("Sl. glasnik RS" br. 13/16 i 44/16)
- Zakon o upravljanju otpadom ("Sl. glasnik RS", br. 36/2009, 88/2010 i 14/2016)
- Pravilnik o upravljanju medicinskim otpadom ("Sl. glasnik RS", br. 78/2010)
- *REGULATION (EU) 2017/1569 za dobru proizvođačku praksu (GMP) za lekove u fazi kliničkih ispitivanja (IMP)*
- *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines*
- *Chapter 8, EU- EudraLex Vol. 4, GMP, Part I: Complaints, Quality Defects and Product Recalls*
- *A Guide to Defective Medicinal Products, MHRA*
- *Procedure for handling rapid alerts arising from quality defects, EMA/INS/GMP/313510/2006 Rev 2, European Medicines Agency, 2010*
- *Safe management of wastes from health-care activities, Second edition, World Health Organization 2014*