



Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Vodič za puštanje serije vakcina u promet

Ovaj vodič namenjen je proizvođačima vakcina, nosiocima dozvole za lek i nosiocima dozvole za promet lekova na veliko. Njegov cilj je da obezbedi jasna uputstva o sprovođenju procesa puštanja serije vakcina u promet, kao specifične funkcije regulatornog sistema koja se odnosi na vakcine, a koji vrši Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije.

Verzija 1, jun 2024.

Sadržaj

| | |
|--|----|
| Skraćenice..... | 3 |
| Značenje izraza | 3 |
| Uvod | 6 |
| Područje primene | 6 |
| Pravni osnov | 6 |
| Princip puštanja serije vakcina u promet | 7 |
| Opšte informacije | 8 |
| Propisani tipovi kontrole kvaliteta vakcina | 8 |
| Analiza rizika i kategorizacija vakcina u procesu puštanja serije vakcina u promet | 9 |
| Pregled sumarnog protokola | 12 |
| Nezavisno laboratorijsko testiranje i analiza trenda | 13 |
| Primena principa oslanjanja na odluke drugih NRA | 13 |
| Pregled podataka o „hladnom lancu“ tokom transporta i čuvanja serije vakcina | 13 |
| Pregled informacija o obeležavanju i pakovanju..... | 14 |
| Pregled godišnjeg izveštaja o biološkom proizvodu..... | 14 |
| Donošenje odluka o puštanju serije vakcina u promet | 15 |
| Ubrzani proces puštanja serije vakcina u promet | 16 |
| Rokovi za puštanje serije vakcina u promet | 16 |
| Novčane naknade za puštanje serije vakcina u promet | 17 |
| Obaveze i odgovornosti nosioca dozvole/proizvođača/podnosioca zahteva | 17 |
| Obaveze i odgovornosti Agencije | 19 |
| Prilozi | 21 |
| Reference | 25 |

Skraćenice

| | |
|----------|---|
| EDQM | Evropski Direktorat za kvalitet lekova i zaštitu zdravlja |
| WHO | WHO World Health Organization |
| SZO | Svetska zdravstvena organizacija |
| GMP | Good manufacturing Practice |
| OCABR | Official Control Authority Batch Release |
| Agencija | Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije |
| NRA | Nacionalni Regulatorni Autoritet |
| NCL | National Control Laboratory |
| NKL | Nacionalna kontrolna laboratorija |
| BRC | Batch Release Certificate |
| CoA | Certificate of Analysis |
| CoC | Certificate of Conformance |
| HL | Hladni lanac |
| CL | Check-list |
| SP | Summary Protocol |
| SmPC | Summary Product Characteristics |
| PIL | Patient Information Lilet |
| QP | Qualified Person |

Značenje izraza

| | |
|--|---|
| Vakcina | Vakcina je biološki preparat koji osnažuje imunitet na određenu bolest. Vakcina obično sadrži agens koji podseća na mikroorganizam koji izaziva bolest i često se dobija od oslabljenih ili ubijenih oblika mikroorganizama, njihovih toksina ili nekog od njegovih površinskih proteina (antigen). Antigen stimuliše imunski sistem da ga prepozna kao strani agens, uništi i "zapamti", kako bi kasnije imunski sistem lakše prepoznao i uništio mikroorganizme sa kojima se susreće. |
| Serija | Serija je definisana količina proizvoda izrađenih tokom jednog procesa proizvodnje, odnosno izrade ili u seriji procesa proizvodnje, a koja zbog toga treba da bude homogena. Serija podrazumeva ukupnu količinu koja je proizvedena, odnosno izrađena od iste početne količine polaznih materijala, izrađena tokom jednog procesa proizvodnje, a u slučaju kontinuirane proizvodnje ukupna količina koja je proizvedena u određenom periodu. |
| Veličina serije | Definisana količina polaznog materijala, materijala za pakovanje ili proizvoda, prerađenog u jednom procesu ili nizu procesa tako da se očekuje da količina bude homogena. Veličina serije se može definisati ili kao fiksna količina ili kao količina proizvedena u određenom vremenskom periodu. |
| Farmaceutsko ispitivanje vakcine | Laboratorijsko ispitivanje fizičko-hemijskih, bioloških, odnosno mikrobioloških karakteristika kojim se utvrđuje kvalitet vakcine |
| Specifikacija | Specifikacija predstavlja parametre kvaliteta sa granicama prihvatljivosti (specifikacijske granice) za svaki pojedinačni parametar, sa navedenom metodom ispitivanja, odnosno pozivom na metode. |
| Dokumentaciona kontrola kvaliteta serije vakcine | Dokumentaciona kontrola kvaliteta je postupak ocene dokumentacije o seriji vakcine kojom se utvrđuje usklađenost podataka o seriji vakcine sa specifikacijama odobrenim u procesu izdavanja dozvole za lek. Ona podrazumeva procenu podataka o seriji vakcine iz: <ul style="list-style-type: none"> – sertifikata o zvaničnom puštanju serije vakcine u promet koju je izdalo stručno telo za kontrolu kvaliteta lekova zemlje Evropske unije ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve za izdavanje dozvole za stavljanje leka/vakcina u promet kao i leka/vakcine koja nema dozvolu za lek (neregistrovan lek), odnosno leka koji je uvezen na osnovu odobrenja Agencije za lekove i medicinska sredstva |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> – Srbije, – sertifikata analize proizvođača, – sumarnog protokola proizvođača – dostavljenih zapisa o temperaturnom režimu tokom transporta i čuvanja serije vakcine <p>dostavljenog spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka i uputstva za lek u odnosu na podatke iz dozvole za lek.</p> |
| Laboratorijska kontrola kvaliteta uzoraka serije vakcine | Laboratorijska kontrola kvaliteta je postupak analitičkog ispitivanja, koje se vrši prema propisima evropske farmakopeje, drugih priznatih farmakopeja ili proverenim /validiranim metodama analize, odnosno analitičkim postupcima odobrenim od strane Agencije u postupku izdavanja dozvole za lek |
| Posebna kontrola | Posebna kontrola je kontrola kvaliteta lekova koja obuhvata obaveznu kontrolu svake serije vakcina, seruma, toksina, alergena, lekova iz krvi i krvne plazme, kao i ispitivanje kvaliteta osetljivih lekova, odnosno lekova čije farmaceutsko-hemijsko-biološke karakteristike upućuju na povećan rizik za zdravlje, pre njihovog puštanja u promet. |
| Prva serija | Prvom serijom smatra se serija vakcine koja je proizvedena ili uvezena posle izdavanja dozvole za lek, radi stavljanja u promet i čija je veličina odobrena u postupku izdavanja dozvole za lek. |
| Sistematska kontrola | Sistematska kontrola je kontrola kvaliteta serije vakcine izvedena na slučajnim uzorcima, uzetim iz prometa na veliko i prometa na malo |
| Vanredna kontrola | Vanredna kontrola je kontrola kvaliteta koja se vrši u cilju rešavanja identifikovanih problema u kvalitetu vakcine. Vanredna kontrola obuhvata i kontrolu kvaliteta koja se vrši u slučaju prijave sumnje u kvalitet određene serije vakcine, odnosno odstupanja od standarda kvaliteta, kao i u slučaju sumnje da se radi o lažnoj/falsifikovanoj vakcini. |
| Odstupanje od standarda kvaliteta | Odstupanje od standarda kvaliteta je svaka razlika u izgledu, fizičko-hemijskim, mikrobiološkim i farmaceutsko-tehnološkim osobinama utvrđena na uzorku određene serije vakcine u odnosu na podatke odobrene u postupku izdavanja dozvole za lek. Odstupanje od kvaliteta je i svaka neusklađenost spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka i uputstva za lek u odnosu na podatke iz dozvole za lek |
| Lažna/falsifikovana vakcina | Svaka serija vakcine koja se proizvede i stavi u promet s namerom da se obmanu lica koja na bilo koji način rukuju vakcinom koja imaju lažne podatke o identifikaciji (proizvođaču, mestu proizvodnje, nosiocu dozvole za lek, sertifikatu analize, kao i druge podatke u dokumentaciji koja se odnosi na tu seriju vakcine). Lažna/falsifikovana vakcina može da sadrži ispravne sastojke u odnosu na deklarisan sastav ali ne u dovoljnoj /odobroj količini, može da uopšte ne sadrži antigen za aktivnu imunizaciju, ili može da sadrži pogrešne sastojke, odnosno da ima lažno pakovanje. |
| Referentni standard | Referentni standard je dobro definisana supstanca koja se koristi kao osnova za poređenje svojstava ili dejstava ispitivane supstance u postupku laboratorijske kontrole kvaliteta. |
| Sertifikat analize | Sertifikat nalize je sertifikat o izvršenoj kontroli kvaliteta ili potvrda kojom se utvrđuje da vakcina odgovara odnosno ne odgovara propisanim standardima kvaliteta. Sertifikat analize je svaki sertifikat koji izdaje Agencija o laboratorijskoj kontroli kvaliteta, sertifikat o dokumentacionoj kontroli kvaliteta i sertifikat o puštanju serije vakcina u promet od strane Agencije (batch release sertifikat). |
| Klase odstupanja od standarda kvaliteta | <ul style="list-style-type: none"> – odstupanje od standarda kvaliteta klase I obuhvata odstupanja od standarda kvaliteta koje može da prouzrokuje opasnost po život ili predstavlja ozbiljnu opasnost po zdravlje ljudi – odstupanje od standarda kvaliteta klase II obuhvata odstupanje od standarda kvaliteta koje može da prouzrokuje stanje bolesti ili neodgovarajući imunološki efekat, a nije obuhvaćeno odstupanjem od standarda kvaliteta klase I |

| | |
|--|---|
| | – odstupanje od standarda kvaliteta klase III obuhvata odstupanje od standarda kvaliteta koje ne može da izazove ozbiljne posledice po zdravlje ljudi, ali iz drugih razloga serija vakcine ili njen deo može biti povučen iz prometa. |
| Dozvola za stavljanje leka u promet/dozvola za lek | Dozvola za lek je dokument koji izdaje Agencija za sve lekove, uključujući i vakcine kojim se potvrđuje da su svi zahtevi za stavljanje vakcine u promet ispunjeni i da vakcina može biti u prometu. |
| Nosilac dozvole za lek | Nosilac dozvole za lek je proizvođač leka koji ima dozvolu za proizvodnju lekova/vakcina 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. |
| Podnosilac zahteva za kontrolu kvaliteta | Podnosilac zahteva za kontrolu kvaliteta radi izdavanja sertifikata analize za lek, je nosilac dozvole za lek ili ovlašćeno pravno lice koje je nosilac dozvole za promet na veliko lekova |
| Sumarni protokol | Sumarni protokol je dokument koji sumira sve korake proizvodnje i rezultate testiranja u kontroli kvaliteta tokom celog proizvodnog procesa vakcina, za polazne materijale, intermedijere, finalni balk i finalni lot, koji je potpisan od strane odgovornog lica proizvođača. |
| Godišnji izveštaj o biološkom proizvodu | Godišnji izveštaj o biološkom proizvodu je izveštaj koji proizvođač podnosi Agenciji na godišnjem nivou, a koji sadrži sažete informacije o proizvodnji i kontroli finalnog balka i finalnog lota za sve proizvedene serije tog proizvoda u kalendarskoj godini, uključujući i metode ispitivanja, OOS rezultate i razloge za povlačenje iz prometa ako ga je bilo, odobrene izmene i dopune u proizvodnom procesu, preduzete korektivne mere, kao i druge relevantne postmarketinške informacije. |
| Puštanje serije vakcine u promet | Proces evaluacije kvaliteta svake pojedinačne serije vakcine, na osnovu ocene dokumentacije i/ili rezultata laboratorijskog testiranja vakcine koja poseduje dozvolu za lek ili dozvolu za uvoz neregistrovanog leka, na osnovu koga se donosi odluka o puštanju u promet. |
| SmPC | Sažetak karakteristika leka (SmPC) je dokument proizvođača koji sadrži osnovne informacije o leku i obavezan je deo dokumentacije za dobijanje dozvole za lek |
| Uputstvo za lek (PIL) | Uputstvo za lek je dokument napisan jasnim i razumljivim jezikom koji sadrži osnovne informacije o leku i o načinu pravilne upotrebe leka |
| “Hladni lanac” | “Hladni lanac” je skup pravila i procedura koje obezbeđuju pravilno skladištenje i distribuciju vakcina zdravstvenim ustanovama. Hladni lanac je međusobno povezan sa rashladnom opremom koja omogućava skladištenje vakcina na preporučenim temperaturama kako bi se održala njihova aktivnost. |
| Uzorak serije vakcine | Uzorak serije je količina potrebna za dva analitička ispitivanja prema metodama ispitivanja prihvaćenim u postupku dobijanja dozvole za lek, izmena i dopuna dozvole, kao i obnove dozvole. |

1. Uvod

Vakcine su biološki proizvodi složenog sastava koji se primenjuju uglavnom na zdravoj populaciji. Vakcine podležu posebnom režimu kontrole kvaliteta jer uticaj primene substandardnih serija vakcina može biti nepoznat veoma dugo, čak i godinama, a bezbednosni problemi sa određenom serijom mogu dugo nakon primene ostati neprepoznati. Ova činjenica predstavlja rizik čije posledice mogu biti veoma ozbiljne, posebno kada veliki broj zdravih osoba primi vakcinu pre nego što se problem identifikuje. Iz ovih razloga, neophodna je pažljiva, nezavisna procena podataka o proizvodnji i kontroli kvaliteta za svaku seriju vakcina pre nego što se ona pusti u promet.

Puštanje serije vakcina u promet od strane Nacionalnog regulatornog autoriteta (NRA) je deo regulatornog sistema specifičan za vakcine koji uključuje nezavisnu procenu kvaliteta svake serije vakcina, nakon što je vakcina dobila dozvolu za lek, a pre nego što ona bude puštena u promet. Agencija ovu procenu vrši u skladu sa smernicama SZO o nezavisnom puštanju vakcina u promet WHO TRS 978, Annex 2 - Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities i EU Administrative Procedure For Official Control Authority Batch Release, 2022. Ova procena se zasniva na pregledu sumarnog protokola proizvođača i prateće dokumentacije serije vakcine kojim se proverava da li je serija proizvedena i kontrolisana u skladu sa dokumentacijom odobrenomu procesu izdavanja dozvole za lek i da li su svi definisani zahtevi kvaliteta ispunjeni, kao i da li je konzistentnost kvaliteta sukcesivno proizvedenih lotova potvrđena. Pregled sumarnog protokola može biti dopunjen nezavisnom laboratorijskom kontrolom kvaliteta, sa potpunim testiranjem ili testiranjem u skraćenom obimu. Laboratorijska testiranja se izvode u skladu sa dokumentacijom proizvođača odobrenom u procesu izdavanja dozvole za lek.

U slučaju puštanja u promet vakcina proizvedenih u Republici Srbiji svaka serija se kontroliše i dokumentaciono i laboratorijski, što podrazumeva pregled sumarnog protokola i laboratorijsko testiranje u skladu sa specifikacijama odobrenim u postupku izdavanja dozvole za lek. U slučaju uvezenih vakcina inostranog proizvođača, kada je seriju već pustio u promet neki drugi NRA, pregled sumarnog protokola dopunjava se i proverom podataka prikazanih drugim dokumentima kao što su sertifikat o puštanju te serije vakcine od strane drugog NRA/NCL (Batch Release Certificate) i izjave i podaci koji garantuju transport i čuvanje serije vakcine u odgovarajućim uslovima. Kada se na osnovu analize rizika identifikuje potreba, proces puštanja serije vakcina u promet za vakcine iz uvoza takođe može biti dopunjen laboratorijskim testiranjem izabranih parametara testiranja.

1. Područje primene

Ovaj dokument se odnosi na sve vakcine odobrene za humanu upotrebu koje su dobile dozvolu za lek kao i one koje su dobile dozvolu za uvoz neregistrovanog leka. Dokument ima za cilj da pruži uputstva nosiocu dozvole o tehničkim i administrativnim procedurama koje je potrebno primeniti za uspešan prolazak serije vakcina kroz proces puštanja serije vakcine u promet koji vrši Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Ovaj dokument se odnosi i na vakcine koje su Srbiju stigle putem donacija i koje takođe moraju ispuniti sve propisane kriterijume u kontroli kvaliteta i procesu puštanja serije u promet.

2. Pravni osnov

Puštanje u promet serije vakcina se sprovodi u skladu sa Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima ("Sl. glasnik RS", br. 30/2010, 107/2012, 113/2017 - dr. zakon i 105/2017 - dr. zakon), Pravilnikom o načinu kontrole kvaliteta lekova i medicinskih sredstava ("Sl. glasnik RS", br. 64/2011, 63/2013, 99/2018 - dr. pravilnik, 93/2022, 102/2022 i 87/2023) i Pravilnikom o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek ("Službeni glasnik RS", br. 41/2011, 44/2018 - dr. zakon).

Ovaj Vodič predstavlja administrativni dokument Agencije kojim se obezbeđuju instrukcije nosiocima dozvole za lek u vezi sa pripremom dokumentacije i podnošenjem zahteva za puštanje serije vakcina u promet. Vodič treba čitati imajući u vidu sve relevantne funkcije regulatornog sistema, obaveze i odgovornosti svih pravnih lica na koje se regulativa odnosi, kao i sve odredbe i mere definisane Zakonom o lekovima i pratećim podzakonskim aktima.

Agencija zadržava pravo da zatraži informacije, dodatne uzorke ili drugi dodatni materijal i definiše uslove koji nisu posebno opisani u ovom Vodiču, kako bi se omogućila adekvatna procena usklađenosti zahteva za kvalitet svake serije vakcina sa odobrenom dokumentacijom prilikom izdavanja dozvole za lek/obnove/varijacija i važećim nacionalnim i internacionalnim standardima. Agencija je posvećena proveriti da takvi dodatni zahtevi budu opravdani i usklađeni sa međunarodno prihvaćenim standardima, a donete odluke u procesu puštanja serije vakcina u promet donete na osnovu stručno-naučnih smernica i jasno dokumentovane.

3. Princip puštanja serije vakcina u promet

NKL sprovodi kontrolu kvaliteta svih vakcina koje se puštaju u promet u Republici Srbiji. U imunizaciji stanovništva Srbije koriste se vakcine proizvedene u Srbiji i vakcine iz uvoza. Za svaku seriju vakcine koja se Agenciji dostavlja sa zahtevom za posebnu kontrolu, vrši se procena rizika u skladu sa definisanim kriterijumima. U zavisnosti od rezultata procene rizika i faktora koji se razmatraju prilikom kategorizacije vakcina u procesu puštanja serije vakcina u promet, kontrola kvaliteta svake serije vakcina podrazumeva pregled proizvodno-kontrolne dokumentacije i laboratorijsko testiranje (npr. vakcine proizvedene u Srbiji, vakcine proizvedene i puštene u promet u zemljama koje nemaju iste ili slične zahteve kao u EU) ili samo pregled proizvodno-kontrolne dokumentacije (npr. vakcine proizvedene u zemljama EU koje imaju EU OCABR sertifikata, vakcine koje se nabavljaju preko organizacija UN ili su prekvalifikovane od strane SZO). U svakom slučaju, nosilac dozvole je u obavezi da najavi dostavljanje dokumentacije i uzoraka za svaku seriju vakcina za koju podnosi zahtev, 21 dan unapred. Nosilac dozvole može, uz saglasnost Agencije, radi ubrzanja procesa puštanja u promet, za određenu seriju vakcine čiju isporuku očekuje, da dostavi unapred dokumentaciju kojom raspolaže, pre isporuke serije određene vakcine u Srbiju. Ovu dokumentaciju nosilac dozvole dostavlja regularnim putem Agenciji za lekove uz prpratno pismo, sa naznakom datuma kada se očekuje isporuka te serije. Proces pregleda dokumentacije može započeti u NKL pre dostavljanja ostatka dokumentacije i uzoraka za ispitivanje odnosno čuvanje, ali se ne može okončati sve dok se ne dostavi kompletna dokumentacija i kompletna količina uzoraka za ispitivanje/čuvanje.

Pregled dokumentacije podrazumeva pregled sumarnog protokola proizvođača, pregled sertifikata analize proizvođača, pregled OCABR sertifikata drugog NRA za vakcine iz uvoza, pregled i kontrolu zapisa o monitoringu poštovanja propisanog temperaturnog režima za transport i čuvanje vakcine, pregled dostavljenih izjava nosioca dozvole i pregled obeležavanja i pakovanja. Pregledom dokumentacije se proverava i utvrđuje usklađenost podataka sa odobrenom dokumentacijom proizvođača u procesu izdavanja dozvole za lek i važećim propisima.

Laboratorijsko testiranje podrazumeva ispitivanje kvaliteta dostavljenih uzoraka serije vakcine metodama ispitivanja koje su odobrene prilikom procene dokumentacije u procesu izdavanja dozvole za lek. Laboratorijsko ispitivanje obavlja se prema važećim specifikacijama gotovog leka koje su odobrene prilikom izdavanja dozvole, obnove dozvole ili odobravanja izmena i dopuna dozvole za lek (varijacije).

Na osnovu pregleda dokumentacije, odnosno pregleda dokumentacije i rezultata laboratorijskog testiranja, NKL podnosiocu zahteva izdaje sertifikat analize koji je osnovni uslov za puštanje serije u promet. Kada se utvrdi da je pregled dokumentacije i laboratorijsko testiranje, ako je ono sprovedeno, dalo rezultate koji su u skladu sa dokumentacijom odobrenom u postupku izdavanja dozvole za lek, Agencija izdaje sertifikat analize. Sertifikatom analize se potvrđuje da testirani uzorak serije vakcine odgovara propisanim zahtevima u kontroli kvaliteta i da je na osnovu podataka prikazanih u sumarnom protokolu utvrđeno da je

serija proizvedena u skladu sa dokumentacijom odobrenom u postupku izdavanja dozvole za lek i relevantnim stručno-naučnim smernicama za svaku vakcinu. Kada se utvrdi da za određenu seriju vakcine pregled dokumentacije i/ili laboratorijsko testiranje, ako je sprovedeno, nije dalo odgovarajuće rezultate i utvrđena su određena odstupanja, Agencija u cilju istrage i razjašnjenja odstupanja kontaktira proizvođača/nosioca dozvole. Nosilac dozvole ima obavezu da odgovori na zahteve Agencije dostavljanjem podataka kojima se postiže eliminacija ili potvrđivanje uočenih odstupanja. Ako i nakon dostavljenog izveštaja nosioca dozvole, odstupanja i dalje postoje Agencija izdaje sertifikat sa crvenom linijom kojom se odbija puštanje te serije u promet. Agencija sertifikat sa crvenom linijom dostavlja Ministarstvu zdravlja, predlaže nadležnoj inspekciji da naloži zabranu prometa (član 44. Pravilnika o načinu kontrole kvaliteta lekova i medicinskih sredstava), a MZ zatim preduzima regulatorne mere iz svoje nadležnosti. O sprovedenim regulatornim merama MZ povratno obaveštava Agenciju.

4. Opšte informacije

Za realizaciju procesa puštanja serije vakcina u promet odgovorna je Nacionalna kontrolna laboratorija (NKL) koja radi u okviru Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije. Ove poslove NKL obavlja nezavisno, u skladu sa savremenim standardima ISO/IEC 17025:2017, ISO 9001:2015, ISO 14001:2015, ISO/IEC 27001:2013 koji se svake godine eksterno sertifikuju/akredituju. Pored toga, NKL podleže periodičnim proverama koje sprovode evropske i svetske organizacije kao što su EDQM i SZO. Usklađenost laboratorijskih aktivnosti NKL sa standardom ISO/IEC 17025 potvrdio je EDQM prvi put 2013. godine i od tada NKL Agencije održava punopravno članstvo u OMCL mreži uspešnim rezultatima nadzornih provera koje sprovodi EDQM na svake četiri godine. Laboratorijsko testiranje vakcina i puštanje serije vakcina u promet verifikovala je i SZO koja je 2019. godine zvanično potvrdila nivo zrelosti ML3 i ML4, respektivno, za ove dve funkcije regulatornog sistema u Republici Srbiji. NKL vrši puštanje serije vakcina u skladu sa propisanim regulatornim standardima i važećim standardima kvaliteta za vakcine. (WHO TRS 978, Annex 2, 2013, EU OCABR Administrative Procedure, Ph. Eur i dr.)

5. Propisani tipovi kontrole kvaliteta vakcina

Za svaku seriju vakcina za koju postoji pisani zahtev da se serija pusti u promet, a koji je podneo nosilac dozvole za lek ili nosilac dozvole za promet na veliko, Agencija procenjuje različite faktore rizika kao i tip kontrole kvaliteta. U zavisnosti od procene faktora rizika i tipa kontrole kvaliteta svaka serija vakcina svrstava se određenu kategoriju za puštanje serije u promet.

U kontekstu provere kvaliteta vakcina za koje postoji namera da se nađu u prometu, Agencija vrši pregled dokumentacije o seriji vakcine i kontrolu kvaliteta u fazi pre izdavanja dozvole za lek i u fazi nakon izdavanja dozvole za lek. U skladu sa tim, svaka serija vakcina se podvrgava jednom od tri propisana tipa kontrole kvaliteta:

1. Kontrola kvaliteta serije vakcine **pre izdavanja dozvole za lek i pre puštanja u promet obuhvata:**
 - kontrolu kvaliteta u postupku izdavanja dozvole za lek, ako je to potrebno,
 - kontrolu kvaliteta u postupku izmene i dopune (varijacije), kao i obnove dozvole za lek, ako je to potrebno
2. Kontrola kvaliteta serije vakcine **posle izdavanja dozvole za lek i pre puštanja u promet obuhvata:**
 - kontrolu kvaliteta prve serije vakcine posle izdavanja dozvole za lek,
 - obaveznu kontrolu kvaliteta svake serije vakcina (**posebna kontrola**)
 - kontrolu kvaliteta novog imunološkog leka ili imunološkog leka koji se proizvodi primenom novih ili izmenjenih vrsta tehnologije, odnosno tehnologija koje su nove za određenog proizvođača,
 - kontrolu kvaliteta leka za koji je izdata uslovna dozvola, odnosno dozvola pod posebnim okolnostima.

3. Kontrola kvaliteta serije vakcine **posle izdavanja dozvole za lek i posle puštanja u promet** obuhvata:
- uzimanje slučajnih uzoraka (sistematska kontrola),
 - rešavanje uočenih problema (vanredna kontrola),
 - ispitivanje kvaliteta osetljivih lekova, odnosno lekova čije farmaceutske-hemijsko-biološke karakteristike upućuju na povećani rizik za zdravlje.
 - Za lekove vakcine proizvedene van teritorije Republike Srbije podnosilac zahteva dostavlja Agenciji i sertifikat o puštanju navedene serije leka u promet od strane stručnog tela za kontrolu kvaliteta zemlje Evropske unije ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve za izdavanje dozvole za lek. Prilikom posebne kontrole serije vakcina za koju je izdat sertifikat o puštanju serije leka u promet (Batch Release Certificate) od strane stručnog tela za kontrolu kvaliteta leka iz zemlje Evropske unije ili zemlje koja ima iste ili slične zahteve za izdavanje dozvole za lek, odnosno članice mreže OMCL, posebna kontrola vrši se kao dokumentaciona kontrola kvaliteta leka.

6. Analiza rizika i kategorizacija vakcina u procesu puštanja serije vakcina u promet

Za svaku seriju vakcina za koju postoji pisani zahtev da se pusti u promet (zahtev za posebnu kontrolu), a koji je podneo nosilac dozvole za lek ili nosilac dozvole za promet na veliko (podnosilac zahteva), Agencija procenjuje različite faktore rizika, vrši kategorizaciju, kao i tip kontrole kvaliteta. Kategorizacija se vrši za svaku seriju vakcine za koju je podnosilac zahteva dostavio uzorke u odgovarajućoj količini i dokumentaciju u odgovarajućem formatu, uzimajući u obzir sve aspekte u vezi sa prirodom proizvoda i postmarketinškim iskustvom, uključujući i istoriju proizvodnje i bezbednosni profil određene vakcine. Primenom strategije procene rizika za puštanje serije vakcina u promet svaka serija vakcine može biti svrstana u jednu od tri kategorije:

Kategorija 1. Puštanje serije vakcine u promet zasniva se na pregledu sumarnog protokola, laboratorijskom ispitivanju, pregledu pakovanja i pregledu relevantnih opštih podataka o seriji vakcine. U ovu kategoriju spadaju vakcine koje inicijalno kontroliše NRA Srbije radi utvrđivanja ispunjenosti kriterijuma za puštanje u promet, odnosno vakcine koje nemaju Batch Release sertifikat koji je izdat od strane NRA zemlje članice EU ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve za puštanje serije vakcine u promet (OCABR sertifikat ili ekvivalent).

Pre puštanja serije vakcine u promet proveravaju se:

- usklađenost administrativnih podataka sa dokumentacijom odobrenom u procesu procene dokumentacije prilikom izdavanja odnosno obnove dozvole za lek,
- odobrene izmene i dopune (varijacije) dozvole za lek u odnosu na prethodnu seriju
- podaci o uzorku serije vakcine uključujući pregled pakovanja i proveru usklađenosti sa nacrtom odobrenog pakovanja,
- rezultati laboratorijskog ispitivanja finalnog lota koju je izvršila NKL, u odnosu na odobrenu specifikaciju
- rezultati poređenja aktivnosti serije koja se pušta u promet sa prethodno proizvedenom serijama (analiza trenda radi potvrde konzistentnosti kvaliteta u proizvodnji, na osnovu rezultata proizvođača i rezultata NKL)
- rezultati laboratorijskog ispitivanja finalnog lota koju je izvršio proizvođač
- sadržaj sertifikata finalnog balka i finalnog lota koji prate seriju, uključujući i sertifikate referentnih standarda koje dostavlja proizvođač/nosilac dozvole
- zaključke/izjave o usklađenosti proizvodnje sa GMP smernicama
- format i sadržaj sumarnog protokola sa podacima o toku proizvodnje i kontrole kvaliteta serije,
- temperaturni režim i uslovi transporta i skladištenja serije i uzoraka vakcine,
- podaci dobijeni komunikacijom sa podnosiocem zahteva/nosiocem dozvole za lek u vezi sa uočenim nejasnoćama ili nedostacima u laboratorijskom ispitivanju ili pregledu sumarnog protokola

- izjave i obrazloženja koja je dostavio podnosilac zahteva/nosilac dozvole
- ispunjenost kriterijuma prihvatljivosti za puštanje serije u promet.

Kategorija 2: Puštanje serije vakcine u promet zasniva se na pregledu sumarnog protokola, delimičnom ili potpunom laboratorijskom testiranju, pregledu pakovanja, pregledu relevantnih opštih podataka o seriji vakcine i uslova transporta i skladištenja serije i uzoraka vakcine. U ovu kategoriju spadaju npr. vakcine za koje je dostavljen Batch Release Certificate iz zemalja za koje nije moguće utvrditi da li imaju iste zahteve za puštanje serije vakcina u promet kao EU ili je utvrđeno da su ti zahtevi različiti.

Pre puštanja serije vakcine u promet proveravaju se:

- usklađenost administrativnih podataka sa dokumentacijom odobrenom u procesu procene dokumentacije prilikom izdavanja odnosno obnove dozvole za lek,
- odobrene izmene i dopune (varijacije) dozvole za lek u odnosu na prethodnu seriju
- podaci o uzorku serije vakcine uključujući pregled pakovanja i proveru usklađenosti sa nacrtom odobrenog pakovanja,
- rezultati laboratorijskog ispitivanja finalnog lota koju je izvršila NKL, u odnosu na odobrenu specifikaciju
- rezultati poređenja aktivnosti serije koja se pušta u promet sa prethodno proizvedenom serijama (analiza trenda radi potvrde konzistentnosti kvaliteta u proizvodnji, na osnovu rezultata proizvođača)
- rezultati laboratorijskog ispitivanja finalnog lota koju je izvršio proizvođač
- sadržaj sertifikata finalnog balka i finalnog lota koji prate seriju
- zvanični sertifikat o puštanju serije vakcine u promet koju je izdao NRA zemlje porekla ili drugi NRA
- zaključak o usklađenosti proizvodnje sa GMP smernicama
- podatak o posedovanju dozvole za promet u EU
- sadržaj sumarnog protokola sa podacima o toku proizvodnje i kontrole kvaliteta serije,
- temperaturni režim i uslovi transporta i skladištenja serije i uzoraka vakcine,
- podaci dobijeni komunikacijom sa podnosiocem zahteva/nosiocem dozvole za lek u vezi sa uočenim nejasnoćama/nedostacima u laboratorijskom ispitivanju ili pregledu sumarnog protokola
- izjave i obrazloženja koja je dostavio podnosilac zahteva/nosilac dozvole
- ispunjenost kriterijuma prihvatljivosti za puštanje serije u promet na teritoriji Republike Srbije

Kategorija 3: Puštanje serije vakcine u promet zasniva se na pregledu dokumentacije o seriji vakcine, sumarnog protokola i Batch Release sertifikata koji je izdat od strane NRA zemlje članice EU ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve za puštanje serije vakcine u promet (EU Official Control Authority Batch Release Certificate – OCABR sertifikat ili ekvivalent), zemlje članice ICH, EEA, SAD, Japan, Kanada, Švajcarska i Velika Britanija, relevantnih opštih podataka o seriji vakcine i uslova transporta i skladištenja serije i uzoraka vakcine. U ovu kategoriju spadaju vakcine za koje je dostavljen EU OCABR sertifikat ili Batch Release Certificate zemalja za koje je moguće utvrditi da imaju iste zahteve za puštanje serije vakcina u promet kao EU i WHO prekvalifikovane vakcine.

Procena rizika u primeni principa prepoznavanja uzima u obzir i postmarketinško iskustvo u vezi sa bezbednošću i kvalitetom određene vakcine kao i eventualnim povlačenjima serija vakcina sa tržišta.

Pre puštanja serije vakcine u promet proveravaju se:

- usklađenost administrativnih podataka sa dokumentacijom odobrenom u procesu procene dokumentacije prilikom izdavanja odnosno obnove dozvole za lek,
- odobrene izmene i dopune (varijacije) dozvole za lek u odnosu na prethodnu seriju
- podaci o uzorku serije vakcine uključujući pregled pakovanja i proveru usklađenosti sa nacrtom odobrenog pakovanja,
- rezultati poređenja aktivnosti serije koja se pušta u promet sa prethodno proizvedenom serijama (analiza trenda radi potvrde konzistentnosti kvaliteta u proizvodnji, na osnovu rezultata proizvođača)
- rezultati laboratorijskog ispitivanja finalnog lota koju je izvršio proizvođač
- sadržaj sertifikata finalnog balka i finalnog lota koji prate seriju

- zvanični sertifikat o puštanju serije vakcine u promet (OCABR sertifikat ili ekvivalent) koji je izdao NRA zemlje porekla ili drugi NRA
- zaključak o usklađenosti proizvodnje sa GMP smernicama
- podatak o posedovanju dozvole za promet u EU
- status vakcine u odnosu na WHO prekvalifikaciju
- sadržaj sumarnog protokola sa podacima o toku proizvodnje i kontrole kvaliteta serije
- temperaturni režim i uslovi transporta i skladištenja serije i uzoraka vakcine,
- podaci dobijeni komunikacijom sa podnosiocem zahteva/nosiocem dozvole za lek u vezi sa uočenim nejasnoćama/nedostacima u laboratorijskom ispitivanju ili pregledu sumarnog protokola
- izjave i obrazloženja koja je dostavio podnosilac zahteva/nosilac dozvole
- ispunjenost kriterijuma prihvatljivosti za puštanje serije u promet na teritoriji Republike Srbije

Precizna kategorizacija svake serije vakcine podrazumeva analizu različitih faktora rizika koji se pojedinačno procenjuju za svaku seriju vakcine (Tabela 1.)

| Aspekti procene | Faktori rizika |
|----------------------------|--|
| Indikacije proizvoda | starost ciljne populacije |
| | zdravstveno stanje |
| | svrha primene |
| | način primene |
| Priroda proizvoda | veličina populacije |
| | livor polaznih materijala |
| | složenost procesa proizvodnje |
| | tehnologija proizvodnje |
| | složenost kompozicije vakcine |
| Istorija proizvodnje | pouzdanost i složenost metoda koje se koriste za identifikaciju i određivanje sadržaja |
| | stabilnost proizvoda |
| | konzistentnost proizvodnje |
| | GMP sertifikat/Izjava o usklađenosti proizvodnje sa GMP |
| Istorija testiranja u NKL | devijacioni izveštaji/OOS |
| | povlačenja/obustave serije u vezi sa defektom kvaliteta |
| Post-marketingško iskustvo | neodgovarajući rezultati za predhodne serije |
| | ozbiljni neželjeni događaji nakon imunizacije |
| Kvalifikacija proizvoda | povlačenja u vezi sa pojavom falsifikata |
| | zemlja porekla |
| | testiranje od strane NRA |
| | OCABR sertifikat izdat od strane referentnog NRA (odnosi se na vakcine iz uvoza) |
| | WHO prekvalifikovana/WHO EUL |
| | status dozvole za lek u EU |

Tabela 1. Aspekti procene i faktori rizika za kategorizaciju serije vakcina

Za svaku seriju vakcine, svaki faktor rizika se na osnovu dostupnih podataka procenjuje i karakteriše kao veliki, srednji ili mali. U zavisnosti od procenjenog rizika svakom faktoru pridružuje se 3 poena ako je veliki, 2 ako je srednji i 1 ako je mali rizik. U zavisnosti od dobijenog konačnog zbira poena, svaka serija vakcine pripada jednoj od moguće tri kategorije (Tabela 2). U zavisnosti od trenutne procene rizika različite serije jedne iste vakcine se mogu naći u različitim kategorijama, odnosno ustanovljeni viši ili niži rizik u trenutku dostavljanja jedne serije može biti različit u odnosu na prethodnu seriju. Premeštanje vakcine iz jedne u drugu kategoriju konsekvntno može dovesti do promene u obimu testiranja, odnosno vremenu potrebnom za puštanje serije vakcine u promet. Rokovi za puštanje serije vakcine u promet su izražni u kalendarskim danima.

| Broj poena | Kategorija | Elementi procesa na kojima se zasniva donošenje odluke | Rok |
|------------|--------------|---|---------|
| 49-66 | Kategorija 1 | potpuno laboratorijsko testiranje pregled prateće dokumentacije (sumarni protokol, sertifikati, dokazi o transportu/čuvanju serije u propisanom temperaturnom režimu, nacrt pakovanja i dr.) | 60 dana |
| 30-48 | Kategorija 2 | delimično laboratorijsko testiranje pregled prateće dokumentacije (sumarni protokol, sertifikati, dokazi o transportu/čuvanju serije u propisanom temperaturnom režimu, nacrt pakovanja i dr.) | 60 dana |
| 11-29 | Kategorija 3 | pregled prateće dokumentacije i/ili prepoznavanje zvaničnog sertifikata o puštanju serije u promet koje je izdao nacionalni regulatorni autoritet zemlje EU ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve za puštanje serije vakcina u promet (Official Control Authority Batch Release Certificate – OCABR sertifikat) | 8 dana |

Tabela2. Kategorizacija serije vakcina prema proceni rizika

Kategorizaciji ne podležu vakcine koje se puštaju u promet u kriznim i vanrednim situacijama kada postoji pretnja ili opasnost po javno zdravlje. U takvim situacijama primenjuje se procedura za ubrzano puštanje serije vakcina u promet, poštujući posebno definisan način provere relevantnih podataka o proizvodnji i kontroli kvaliteta serije vakcine. Puštanje serije vakcine u promet po ubrzanoj proceduri vrši se bez odlaganja, što je pre moguće, a za maksimalno za tri dana od momenta kompletiranja dokumentacije.

Dijagram toka aktivnosti za puštanje serije vakcine u promet procesa prikazan je u prilogu 1. ovog Vodiča.

7. Pregled sumarnog protokola

Pregled sumarnog protokola proizvođača je obavezan korak u procesu puštanja svake serije vakcine u promet. On se sprovodi kako za vakcine proizvedene u Republici Srbiji tako i za sve uvezene vakcine. Sumarni protokoli proizvođača sadrže informacije preuzete iz zapisa o proizvodnji i kontroli kvaliteta određene serije vakcine. Te informacije odnose se na sve proizvodne korake počevši od karakterizacije polaznih materijala (*master seed, working seed, ćelijski supstrat, medijumi za kultivaciju i dr.*), preko procesnih kontrola, kombinovanja proizvedenih komponenti/poluproizvoda, do laboratorijskog ispitivanja u svim fazama proizvodnje uključujući i finalni lot. Proizvodnja i kontrola kvaliteta koja je sprovedena u skladu sa GMP zahtevima obezbeđuje da serija ispunjava zahteve specifikacija odobrenih u procesu procene dokumentacije prilikom dobijanja/obnove/ izmena i dopuna dozvole za lek. Pored toga, sumarni protokoli koji se dostavljaju NKL treba da budu odobreni od strane kvalifikovane osobe proizvođača koja je odgovorna za kontrolu kvaliteta i puštanje serije od strane proizvođača. Sumarni protokol treba da ispuni format i sadržaj zahtevan važećim OCABR smernicama za određenu vakcinu i smernicama SZO (TRS) koje se odnose na tu vakcinu. Format i sadržaj protokola odobrava Agencija tokom procene dokumentacije u procesu dobijanja dozvole/obnove dozvole za lek. Takođe, format i sadržaj protokola treba da bude izmenjen kao odgovor na odobrene izmene (varijacije) u proizvodnom procesu i kao takav treba da bude odobren od strane Agencije. Sumarni protokol koji podnosioc zahteva dostavlja na pregled uz uzorak serije vakcine, treba da odražava sve proizvodne korake i pripadajuće kontrole, upravo onako kako je navedeno u registracionoj dokumentaciji te vakcine. NKL prihvata sumarne protokole proizvođača koji su sastavljeni u skladu sa formatom protokola modela EDQM OCABR (<https://www.edqm.eu/en/human-ocabr-guidelines>) i/ili formatom koji preporučuje SZO (WHO TRS - <https://extranet.who.int/pqweb/medicines/who-technical-report-series>). Proizvođač/nosilac dozvole u sumarnom protokolu obavezno navodi sve odobrene varijacije proizvodnog procesa ili druge izmene koje su uvedene u odnosu na predhodnu proizvedenu seriju određene vakcine. Nosilac dozvole obezbeđuje da je u sumarnom protokolu navedeno da je proces proizvodnje i kontrole kvaliteta predmetne serije vakcine u skladu sa važećim zahtevima odgovarajućih monografija Ph. Eur., važećim smernicama WHO TRS, OCABR, itd.

NKL vrši samostalan, nezavisan pregled kritičnih parametara proizvodnog procesa i kontrolu kvaliteta svake serije vakcina i on je od suštinskog značaja za:

- obezbeđivanje konzistentnosti kvaliteta svake proizvedene serije
- potvrđivanje prisustva aktivne antigenske komponente (identifikacija antigena)
- obezbeđenje poverenja u deklarisanu aktivnost
- procenu validnosti i tačnosti testiranja u kontroli kvaliteta.
- donošenje zaključka da serija može/ne može biti puštena u promet

Ovaj pregled obuhvata i proveru sledljivosti kritičnih izvornih materijala aktivnih komponenti koje se koriste u proizvodnji vakcine, dobijanje i obradu međuproizvoda, kombinovanje sastojaka vakcine, kao i rezultate testova u kontroli kvaliteta koje je izvršio proizvođač u različitim fazama proizvodnje, uključujući i testove obavljene na kritičnim komponentama, međuproizvodima, finalnom balku i gotovom proizvodu.

8. Nezavisno laboratorijsko testiranje i analiza trenda

NKL sprovodi laboratorijsko testiranje za svaku seriju svake vakcine proizvedene u Republici Srbiji. U laboratorijskom testiranju vakcina domaćeg proizvođača NKL koristi, koliko je to praktično moguće, iste metode i referentne standarde koje koristi proizvođač, kako bi se osigurala uporedivost rezultata ispitivanja. Metode laboratorijskog ispitivanja koje koristi NKL prethodno validira, odnosno verifikuje i na taj način obezbeđuje poverenje u dobijene rezultate. Nakon završenog laboratorijskog testiranja NKL sprovodi proveru dobijenih rezultata i ispituje konzistentnost kvaliteta sa prethodno testiranim serijama iste vakcine istog proizvođača. Konzistentnost se ispituje korišćenjem definisanih statističkih parametara koji omogućavaju praćenje varijacija rezultata aktivnosti vakcina od serije do serije (analiza trenda). U slučaju detekcije bilo kakvih odstupanja od očekivanog trenda, NKL pokreće istragu i po potrebi zahteva obrazloženje od proizvođača.

Na zahtev proizvođača, uz procenu opravdanosti tog zahteva, NKL može doneti odluku da započne testiranje serije vakcine i pre završetka svih testiranja u kontroli kvaliteta kod proizvođača (paralelno testiranje u slučaju pojave pretnje u vezi sa nastankom nestašice određene vakcine, odgovor na hitnu potrebu snabdevanja tržišta u slučaju pojave pretnje po javno zdravlje i sl.)

Za vakcine iz uvoza u zavisnosti od zemlje porekla NKL sprovodi potpuno ili delimično laboratorijsko testiranje, ili ga uopšte ne sprovodi. Izbor načina kontrole NKL zasniva na kategorizaciji vakcina baziranoj na proceni rizika i tipovima kontrole kvaliteta.

9. Primena principa oslanjanja na odluke drugih NRA

U skladu sa Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima i podzakonskim aktima koji definišu regulatorni sistem za vakcine i važećim smernicama SZO o oslanjanju na odluke drugih regulatornih autoriteta (WHO Good Reliance Practices, TRS 1033, Annex 10: <https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>, Agencija nastoji da smanji suvišno testiranje i promoviše oslanjanje na priznate nacionalne regulatorne autoritete. Oslanjanje se bazira na priznavanju OCABR sertifikata koje su izdali nacionalni regulatorni autoriteti zemalja članica Evropske unije ili drugih zemalja koje imaju iste ili slične zahteve u procesu puštanja serija vakcina u promet (zemlje članice EEA, SAD, Japan, Kanada, Švajcarska i Velika Britanija).

10. Pregled podataka o „hladnom lancu“ tokom transporta i čuvanja serije vakcina

Zbog svog kompleksnog sastava i osetljivosti na uslove sredine, vakcine imaju jasno definisane uslove za transport i čuvanje. Uslovi čuvanja i transporta svake vakcine se odobravaju u postupku procene

dokumentacije prilikom izdavanja dozvole za lek. Većina vakcina u tom smislu zahteva poštovanje strogo definisanog temperaturnog režima („hladnog lanca“). U procesu puštanja serije vakcina u promet kontrola „hladnog lanca“ je njegov obavezni i sastavni deo. Zapisi o temperaturama na kojima je transportovana serija kao i informacije o uslovima čuvanja serije, podnosilac zahteva za posebnu kontrolu podnosi Agenciji. Temperaturni režim transporta i skladištenja se proverava kako u slučaju cele serije, tako i za uzorke za kontrolu kvaliteta koji se odstavljaju Agenciji.

Za vakcine proizvedene u Republici Srbiji NKL kontroliše transportnu listu uzoraka koje proizvođač dostavlja na laboratorijsku kontrolu kvaliteta kao i uslove čuvanja u skladištu proizvođača prikazane u sumarnom protokolu.

Za vakcine iz uvoza pregled hladnog lanca podrazumeva potvrdu integriteta hladnog lanca za sve pošiljke vakcina, bez obzira na rutu transporta i zadržavanje u privremenim distributivnim centrima, broj transportnih kontejnera i vreme trajanja njihovog transporta u Srbiju. NKL zahteva ispis sa uređaja za praćenje temperature transporta za sve vreme njegovog trajanja i vrši pregled podataka prikazanih u njemu. Ukoliko se utvrdi da hladni lanac ima narušen integritet u jednoj ili više epizoda, NKL od nosioca dozvole traži izjavu o uticaju detektovanog odstupanja na kvalitet serije vakcine. Ovu izjavu daje QP proizvođača koji je zasnila na podacima izvršenih studija stabilnosti za tu vakcinu. Samo za one serije vakcina za koje je utvrđeno da nisu kompromitovane u smislu očuvanja integriteta temperaturnog režima prilikom transporta i čuvanja, kao i očuvanja kvaliteta u slučajevima kada je odstupanje detektovano, proces puštanja serije vakcina u promet se nastavlja.

11. Pregled informacija o obeležavanju i pakovanju

NKL vrši pregled pakovanja i obeležavanja u skladu sa važećim Pravilnikom o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek. Tom prilikom proverava se izgled i sadržaj štampe na primarnom i sekundarnom pakovanju, kao i da li su podaci na pakovanju u skladu sa poslednjom odobrenom verzijom pakovanja i obeležavanja. Ovo uključuje i proveru usklađenosti sadržaja uputstva za lek sa odobrenim, odnosno proveru sadržaja dodatne markice, kada ona postoji. NKL ne prihvata neobeležene uzorke prilikom prijema uzoraka za kontrolu kvaliteta.

12. Pregled godišnjeg izveštaja o biološkom proizvodu

Na zahtev Agencije, proizvođač/nosilac dozvole dostavlja Godišnji izveštaj o biološkom proizvodu koji sadrži sledeće informacije:

Informacije o proizvodnji i o serijama vakcina koje su proizvedene u jednoj kalendarskoj godini:

- broj serija proizvedenih ili prodatih na tržištu Srbije
- broj serija proizvedenih ili prodatih na međunarodnom nivou, iz objekata licenciranih za proizvodnju vakcina u Srbiji
- broj serija ponovo obrađenih iz objekata licenciranih za proizvodnju u Srbiji
- pregled svih komercijalnih serija namenjenih za domaću i/ili međunarodnu upotrebu koje nisu uspele da ispune utvrđene specifikacije ili su prekinuti zbog problema u proizvodnom procesu
- pregled svih odobrenih izmena i dopuna izvršenih u proizvodnom procesu ili analitičkim metodama, sa naznakom da li su one impelentirane ili je njihova implementacija u toku
- sažet pregled kritičnih odstupanja ili neusaglašenosti, povezanih sa istragama i korektivnim merama
- spisak izmena dobavljača sirovina.

Informacije o metodama ispitivanja kvaliteta vakcina:

- učestalost ponovnog testiranja zbog pojave rezultata izvan specifikacije, uključujući obrazloženje o razlogu ponovnog testiranja
- učestalost nevalidnih i nevažećih testova za metode ispitivanja

Informacije o rezultatima ispitivanja kvaliteta vakcina:

- pregled kritičnih kontrola u proizvodnom procesu i
- pregled rezultata proizvedenih finalnih lotova
- analiza trenda rezultata aktivnosti vakcina
- pregled potvrđenih OOS rezultata sa istragom osnovnog uzroka
- pregled rezultata tekućih studija stabilnosti

Informacije o objektu:

- pregled regulatornih mera preduzetih od strane nadležnih organa koje utiču na status usklađenosti proizvodnje sa GMP smernicama

Informacije o neželjenim događajima nakon imunizacije:

- analiza pristiglih prijava neželjenih događaja prikupljenih u zemlji i inostranstvu (u slučaju izvoza), a koji se mogu pripisati kvalitetu proizvoda

Informacije o povlačenju serije vakcine:

- lista svih povučenih serija vakcina, uključujući i razlog za povlačenje
- preduzete korektivne mere
- podaci o uništavanju povučenih serija vakcina sa prikazanim % uspešnosti povlačenja

Pregled podataka dostavljenih u Godišnjem izveštju o proizvodu se vrši u procesu kategorizacije vakcina kao i prilikom ocene kvaliteta i bezbednosti svake serije vakcina, pre njenog puštanja u promet.

13. Donošenje odluka o puštanju serije vakcina u promet

Procena kvaliteta serije vakcine vrši se na osnovu dobijenih zaključaka o pregledu sumarnog protokola i njegove usklađenosti sa važećim standardima, dobijenih rezultata laboratorijske kontrole kvaliteta gotovog proizvoda, dobijenih zaključaka o poštovanju „hladnog lanca“ prilikom transporta i čuvanja serije vakcine i uzoraka za ispitivanje u NKL, dobijenih zaključaka izvedenih pregledom sertifikata drugog NRA i dobijenih zaključaka pregledom pakovanja i obeležavanja, kao i informacija prikazanih u Godišnjem izveštaju o biološkom proizvodu. Ako je serija vakcine u skladu sa svim zahtevima za puštanje u promet, NKL popunjava odgovarajuće *check*-liste u kojima ocenjuje ispunjenost kriterijuma za puštanje serije vakcine u promet i donosi odluku o puštanju serije vakcine u promet. Na osnovu donete odluke o puštanju za određenu seriju vakcine formira se sertifikat analize kojim se ta serija pušta u promet.

Ako serija vakcine nije u skladu sa zahtevima za puštanje serije vakcina promet takva serija se odbija, odnosno ne dozvoljava se njeno puštanje u promet. Razlozi za odbijanje uključuju, ali se ne ograničavaju na:

- devijacije u sumarnom protokolu,
- odstupanja u proizvodnom procesu,
- rezultate testiranja gotovog proizvoda koji su izvan specifikacije (OOS) sa potvrđenim odstupanjem parametara kvaliteta nakon sprovedene laboratorijske istrage.

Za takvu seriju vakcina NKL izdaje sertifikat sa crvenom linijom i o tome obaveštava Odeljenje inspekcije za lekove i medicinska sredstva Ministarstva zdravlja. U takvim slučajevima Ministarstvo zdravlja nalaže uništavanje, a nosilac dozvole vrši uništenje te serije i dostavlja izveštaj o uništenju sa prikazanim količinama Ministarstvu zdravlja i NKL. Međutim, pre izdavanja sertifikata sa crvenom linijom i nalaganja uništavanja serije, NKL komunicira sa proizvođačem/nosiocem dozvole za lek kako bi se istražio uzrok nezadovoljavajućeg rezultata ispitivanja, devijacija u proizvodnom procesu ili odstupanja u sadržaju sumarnog protokola. Ako istraga potvrdi postojanje odstupanja, donosi se odluka o odbijanju puštanja serije vakcine u promet. Pored toga, u slučaju kada postoji dokaz da „hladni lanac“ cele serije ili dela serije nije adekvatno održavan ili kontrolisan tokom transporta i čuvanja te serije, a temperaturno odstupanje je imalo negativan uticaj na kvalitet serije vakcine, pogođene serije ili delovi serije se ne puštaju u promet. Nosilac dozvole se obaveštava o tome, a Odeljenju inspekcije Ministarstva zdravlja se šalje preporuka da

naloži uništavanje pogođene serije ili dela serije vakcine. Nosilac dozvole dužan je da dostavi kopiju sertifikata o uništenju MZ i NKL.

Podaci o svakoj seriji vakcine koja je puštena u promet ili je zahtev za njeno puštanje odbijen, nalaze se u informacionom sistemu Agencije koji obezbeđuje potpunu sledljivost i integritet podataka. Na osnovu broja serije proizvođača ili kontrolnog broja koji svakoj seriji dodeljuje Agencija, moguće je proveriti konačni status u procesu puštanja vakcina u promet preko web-sajta Agencije www.alims.gov.rs i linka: <https://www.alims.gov.rs/humani-lekovi/pretrazivanje-sertifikata/>

14. Ubrzani proces puštanja serije vakcina u promet

U izuzetnim okolnostima, npr. u hitnoj situaciji ili pod uslovima kritičnog nedostatka zaliha vakcine ili hitne potrebe u skladu sa Zakonom o lekovima čl. 206 kada postoji pisani nalog MZ ili Vlade Republike Srbije, puštanje serije za određenu vakcinu može biti prioritetno i ubrzano, ali i dalje uključuje pregled sumarnog protokola proizvedene serije, pregled podataka o hladnom lancu i pregled informacija o pakovanju i obeležavanju proizvoda. Ubrzano puštanje serije vakcina zavisi i od dostupnosti sertifikata o puštanju serije koji izdaje nadležni NRA/NCL. Zahtev za ubrzano puštanje u promet mora imati adekvatno obrazloženje za izuzeće iz regularnog procesa puštanja serije vakcina u promet koje nosilac dozvole podnosi Agenciji.

Za ubrzani proces puštanja serije vakcina u promet, u izuzetnim okolnostima kada zbog hitnosti nije moguće postupiti po regularnoj proceduri, Agencija koristi mehanizme kojima omogućava bržu procenu kvaliteta i dokumentacije o seriji vakcine. To podrazumeva prihvatanje sukcesivnog dostavljanja dokumentacije i/ili paralelnog testiranja. U izuzetnim okolnostima Agencija može prihvatiti seriju sa nekompletnom dokumentacijom i inicirati proces puštanja serije u promet i/ili laboratorijsko testiranje pre nego što podnosilac zahteva dostavi kompletnu dokumentaciju. Međutim, Agencija će inicirati proces okončati tek po dobijanju kompletne dokumentacije, nakon procene rezultata pregleda sumarnog protokola i/ili laboratorijskog testiranja. Isto tako, u izuzetnim okolnostima Agencija može prihvatiti zahtev proizvođača/nosioca dozvole za paralelnim testiranjem uz odgovarajuće obrazloženje. To praktično znači da će laboratorijsko testiranje kod proizvođača i u NKL Agencije biti sprovedeno u isto vreme, ali će Agencija odluku o puštanju u promet doneti tek nakon dostavljanja i procene kompletnih podataka o proizvodnji i kontroli kvaliteta predmetne serije vakcine. Pored toga za vakcine iz uvoza Agencija može prihvatiti zahtev nosioca dozvole / podnosioca zahteva za procenom dokumentacije o seriji vakcine pre nego što ona stigne u Srbiju. U tom slučaju unapred sprovedeni pregled sumarnog protokola dopunjuje se pregledom ostale prateće dokumentacije kada ona postane dostupna. U svim slučajevima ubrzanog procesa puštanja serije vakcina u promet primenjuju se isti kriterijumi u proceni dokumentacije i laboratorijskom testiranju kao i u slučaju primene regularne procedure u regularnim okolnostima.

15. Rokovi za puštanje serije vakcina u promet

NKL kao laboratorija akreditovana prema standardu ISO/IEC 17025:2017 primenjuje princip nepristrasnosti u u slučaju procene rezultata ispitivanja i procene podataka iz dokumentacije koja prati svaku seriju vakcine. Proces puštanja serije vakcine se obavlja po principu „first in, first out“ uz striktno poštovanje rokova definisanih Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima i Pravilnikom o načinu kontrole kvaliteta lekova i medicinskih sredstava. Od momenta kompletiranja zahteva za posebnu kontrolu rok za izdavanje sertifikata o puštanju serije vakcine u promet je 60 dana za sve serije vakcina proizvedene u Srbiji i sve serije vakcina proizvedene van Srbije za koje se obavlja laboratorijska kontrola kvaliteta. Za sve serije vakcina proizvedene van Srbije, a koje imaju sertifikat o zvaničnom puštanju serije vakcine u promet koju je izdalo stručno telo za kontrolu kvaliteta lekova zemlje EU ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve za izdavanje dozvole za stavljanje leka/vakcina u promet, rok za izdavanje sertifikata o puštanju serije vakcine u promet je 8 dana.

U slučaju neočekivanog zadržavanja procesa puštanja serije vakcine u promet zbog ponovnog testiranja ili kašnjenja u dostavljanju referentnih materijala, nabavci laboratorijskih životinja i sl. svako odstupanje od

predviđenih rokova saopštava se proizvođaču/nosiocu dozvole/podnosiocu zahteva. U slučaju da je dokumentacija koja prati seriju vakcine nekompletna, vreme od 60 i 8 dana počinje da teče od momenta dostavljanja potpune dokumentacije. Rok za puštanje serije vakcina u promet po ubrzanom postupku je tri dana. Svi rokovi izraženi su u kalendarskim danima.

16. Novčane naknade za puštanje serije vakcina u promet

Podnosilac zahteva za posebnu kontrolu uplaćuje naknadu za izdavanje sertifikata o izvršenoj posebnoj kontroli na račun Agencije u skladu sa Odlukom o utvrđivanju visine i načinu plaćanja tarifa za usluge iz nadležnosti Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije. Plaćena tarifa je uslov za izdavanje Sertifikata analize, a odluka o utvrđivanju visine i načinu plaćanja usluga Agencije dostupna je na sajtu Agencije www.alims.gov.rs na linku <https://www.alims.gov.rs/regulativa/cenovnik-usluga/>

17. Obaveze i odgovornosti nosioca dozvole/proizvođača/podnosioca zahteva

Nosilac dozvole/proizvođač je odgovoran za proizvodnju serije vakcine u skladu sa uslovima pod kojima je izdata dozvola za lek čime obezbeđuje da je svaka proizvedena serija vakcine odgovarajućeg kvaliteta, efikasnosti i bezbednosti.

1. Najava dostavljanja dokumentacije i uzoraka serije vakcine koja se pušta u promet:

Nosilac dozvole/podnosilac zahteva najavljuje Agenciji da će dostaviti određenu seriju vakcine na posebnu kontrolu najmanje 21 dan unapred. Najavu upućuje zvaničnim putem preko pisarnice Agencije i mejlom na adresu rukovodioca NKL.

2. Podnošenje zahteva za posebnu kontrolu i dostavljanje dokumentacije o seriji vakcine:

Nosilac dozvole dostavlja Agenciji popunjen zahtev za posebnu kontrolu/kontrolu prve serije.

Zahtev se dostavlja na obrascu zahteva dostupnom na linku:

<https://www.alims.gov.rs/regulativa/humani-lekovi/obraci/>

Nosilac dozvole može dostaviti Agenciji dokumentaciju o uvezenoj seriji vakcine unapred, pre nego što serija fizički stigne u Srbiju, i na taj način inicirati proces puštanja serije vakcina u promet, uz odgovarajuće obrazloženje.

3. Dostavljanje dokumentacije o proizvedenoj seriji vakcine:

Nosilac dozvole dostavlja Agenciji sledeće dokumente:

- sumarni protokol proizvođača, potpisan i overen od strane odgovornog lica proizvođača.
- sertifikat analize, potpisan i overen od strane odgovornog lica proizvođača.
- sertifikat o puštanju serije od strane proizvođača,.
- sertifikat o usklađenosti proizvodnje sa GMP smernicama, potpisan i overen od strane QP proizvođača. Za lekove proizvedene u Republici Srbiji podnosilac zahteva dostavlja Agenciji i važeći sertifikat o usaglašenosti proizvodnje sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse, potpisan i overen od strane QP proizvođača ili u slučaju proizvođača sa sedištem na teritoriji Republike Srbije koji ne poseduje navedeni sertifikat, izveštaj nadležne inspekcije o izvršenom inspeksijskom nadzoru koji ne sme da bude stariji od šest meseci.
- Izveštaj o neusaglašenostima utvrđenih prilikom inspeksijskih nadzora i devijacione izveštaje, ako postoje
- Temperaturni zapis o transportu uzorka serije do Agencije i izjavu o daljem čuvanju i distribuciji cele serije u propisanom temperaturnom režimu.
- U slučaju utvrđenih nedostataka u dokumentaciji ili neusaglašenosti detektovanih tokom laboratorijskog ispitivanja kada Agencija zatraži dostavljanje dodatnih podataka, ili obrazloženja nelogičnosti i korekcija u sumarnom protokolu proizvođač/nosilac dozvole odgovara na zahtev Agencije u najkraćem mogućem roku i dostavlja dopunu dokumentacije i/ili obrazloženje.

Pored navedenog, nosilac dozvole dostavlja Agenciji sledeće dokumente za vakcine proizvedene van Srbije:

- OCABR sertifikat kojim je predmetna serija vakcine puštena u promet od strane nezavisnog NRA/NCL zemlje porekla ili druge zemlje odgovorne za puštanje u promet te vakcine.
- Dokaz o transportu i čuvanju serije vakcine u propisanom temperaturnom režimu.

4. Dostavljanje uzoraka

Broj uzoraka određen je zahtevima i brojem testova koji će se izvršiti u laboratorijskoj kontroli kvaliteta.

Uzorci moraju biti dostavljeni Agenciji/NKL za svaku seriju koja će biti puštena u promet:

- Za vakcine iz uvoza, jedno originalno neotvoreno pakovanje (kutija sa bočicama, ampulama, špricovima)
- Za vakcine proizvedene u Srbiji 120 finalnih kontejnera (bočica/ampula/špriceva) zapremine od 0,25 – 1,00 ml, uzorkovanih sa početka, sredine i kraja ciklusa punjenja koji sadrže jednu ili više doza vakcine, i 90 finalnih kontejnera zapremine od 2,00 – 5,00 ml. Tačke uzorkovanja treba da budu jasno naznačene na svakom finalnom kontejneru. Potrebne količine uzoraka su dostupne na sajtu Agencije www.alim.gov.rs na linku: <https://www.alims.gov.rs/wp-content/uploads/2022/02/kolicine-uzoraka-1.pdf>
- Uzorci koje dostavlja nosilac dozvole moraju biti reprezent serije koja je proizvedena u skladu sa dokumentacijom proizvođača odobrenom u procesu izdavanja dozvole za lek.
- Uzorci koje dostavlja nosilac dozvole moraju biti transportovani do NKL u propisanom režimu transportne temperature.
- Uzorke mora da prati odgovarajući monitoring hladnog lanca u elektronskoj formi.
- Monitoring u elektronskoj formi se dostavlja Agenciji za svaku transportni kontejner i on mora da prati svaku pošiljku, kao i uzorke vakcine koji se dostavljaju Agenciji.
- Uzorci dostavljeni bez monitoringa temperature ne mogu biti prihvaćeni od strane Agencije.
- Uzorci primljeni sa monitoringom koji je pokazao odstupanje od propisanog temperaturnog režima moraju imati izjavu QP proizvođača da to odstupanje nije imalo uticaja na kvalitet serije vakcine.
- Uzorci serije vakcina mogu biti dostavljeni Agenciji i od strane inspektora za lekove (u slučaju sprovođenja sistematske ili vanredne kontrole).

5. Dostavljanje informacija i izjava o transportu i čuvanju serije vakcine za koju je podnet zahtev

- Izjava u kojoj se navode polazna i usputne tačke (grad i država) tokom transporta serije vakcine, datum početka transporta serije, datumi/periodi zadržavanja u drugim zemljama/distributivnim centrima ako ih je bilo, vreme stizanja u Srbiju, vreme prijema u skladište distributera i uslovi pod kojima se čuva serija do dalje distribucije. Svi koraci u lancu transporta moraju biti praćeni monitoringom temperature i/ili izjavom o poštovanju temperaturnog režima tokom celog transporta.
- Izjavu QP/nosioca dozvole kojom se garantuje da će se serija i dalje čuvati i distribuirati u propisanom temperaturnom režimu sve do kranjih tačaka isporuke/krajnjih korisnika.
- U slučajevima kada se jedna serija uvozi u više isporuka, dokumentacija svake pošiljke mora se jasno identifikovati.

6. Nosilac dozvole za svaku isporuku navodi sledeće podatke:

- Komercijalni naziv proizvoda (vakcine) i broj serije
- INN
- Farmaceutski oblik
- Rok trajanja
- Broj rešenja kojim je izdata dozvola za lek
- Datum važenja dozvole za lek
- Ukupan broj kontejnera proizvedene serije
- Ukupan broj kontejnera po isporuci za Srbiju
- Broj kontejnera u jednom pakovanju
- Broj doza po kontejneru

- Datum, vreme i mesto otpremanja i prijema pošiljke
- Broj data loggера po transportnom kontejneru, njegov serijski broj, lokaciju [npr. unutar ili izvan kontejnera] i status svakog monitora temperature (sa alarmom ili bez)
- Podatke o zabeleženom odstupanju temperature sa indikacijom tačne temperature izvan propisanog temperaturnog opsega i vremenom trajanja odstupanja
- Informacije da li je serija ili deo serije namenjen izvozu

18. Obaveze i odgovornosti Agencije

Agencija je odgovorna za uspostavljanje regulatornih mehanizama i procedura, iz delokruga rada Agencije, koje će obezbediti ispunjenje odgovornosti proizvođača da proizvodi serije vakcina odgovarajućeg kvaliteta, efikasnosti i bezbednosti.

Isti zahtevi regulatornog nadzora primenjuju se na proizvodnju vakcina, koje su namenjene za domaću upotrebu ili za izvoz i proizvedene od strane proizvođača u državnom ili privatnom vlasništvu.

1. Prijem uzoraka serije vakcine i dokumentacije

- Agencija prima uzorke i dokumentaciju o seriji vakcine od ponedeljka do petka od 07:30 do 15:30, a po potrebi i van radnog vremena.
- Nakon prijema uzoraka i dokumentacije koja prati jednu seriju vakcine Agencija nosiocu dozvole izdaje potvrdu o prijemu i dostavlja profakturu.
- Agencija dodeljuje identifikacioni (kontrolni) broj svakoj seriji vakcine za koju je podnet zahtev za kontrolu kvaliteta i obeležava pakovanje serije nalepnicom sa tim brojem.
- Agencija čuva uzorke u propisanom temperaturnom režimu sve vreme tokom trajanja ispitivanja, i obezbeđuje adekvatno čuvanje uzoraka u roku trajanja i godinu dana nakon isteka roka trajanja.

2. Sprovođenje procesa puštanja serije vakcina u promet

- Agencija sprovodi proces puštanja serije vakcina u promet na osnovu analize rizika i tipova kontrole kvaliteta u Zakonom predviđenom roku
- Ukoliko postoji odstupanje u odnosu na definisane rokove Agencija o tome obaveštava proizvođača/nosioca dozvole i navodi razloge kašnjenja
- NKL procenjuje dokumentaciju o seriji vakcine i sprovodi laboratorijsku kontrolu kvaliteta u skladu sa relevantnim smernicama i dokumentacijom proizvođača odbrenom u procesu izdavanja dozvole za lek/obnove dozvole i odobravanja izmena i dopuna dozvole za lek.
- U slučaju utvrđenih nedostataka u dokumentaciji ili neusaglašenosti detektovanih tokom laboratorijskog ispitivanja Agencija pisanim putem kontaktira proizvođača/nosioca dozvole radi dopune dokumentacije ili dostavljanja obrazloženja
- Za svaku utvrđenu grešku ili neusklađenost podataka u dostavljenoj dokumentaciji u odnosu na dokumentaciju proizvođača odbrenu u procesu dobijanja dozvole za lek, Agencija kontaktira proizvođača/nosioca dozvole zahtevajući obrazloženje, pri čemu čuva originalni podatak i uz njega prilaže dostavljenu korekciju.
- Prilikom analize dostavljenih korekcija od strane proizvođača/nosioca dozvole Agencija utvrđuje potencijal mogućeg uticaja uzroka greške u prikazanim podacima, odnosno izvršene korekcije na kvalitet predmetne serije i/ili naredne serije iste vakcine i u skladu sa zaključkom donosi odluku o puštanju te serije u promet.
- Ako se ista serija koja je već puštena u promet ponovo dostavlja Agenciji, ona se pušta u promet uvažavajući sve elemente istovetnosti sa prethodno dostavljenim delom serije, uz kontrolu onih elemenata koji su različiti u odnosu na prethodno pušteni deo iste serije vakcine.

3. Izdavanje Sertifikata analize

- Nakon sprovedene procene dokumentacije i/ili laboratorijskog ispitivanja kvaliteta uzoraka serije vakcine u skladu sa internim procedurama Agencije, a na osnovu dobijenih rezultata celog procesa NKL/Agencija donosi odluku o puštanju serije vakcine u promet i izdaje Sertifikat analize za tu seriju

vakcine. Sertifikat analize je zvanični dokument koji daje ovlašćenje proizvođaču/nosiocu dozvole da pusti seriju vakcine u promet.

- Ukoliko je tokom sprovedene procene dokumentacije i/ili laboratorijskog testiranja (ako je rađeno) utvrđeno da serija vakcine u potpunosti odgovara odobrenim specifikacijama i drugim uslovima pod kojima je izdata dozvola za lek, Agencija izdaje „pozitivan“ sertifikat analize. Taj sertifikat je osnovni preduslov za nalaženje serije vakcine u u prometu na teritoriji Republike Srbije.
- Ukoliko je tokom sprovođenja procene dokumentacije i/ili laboratorijskog testiranja (ako je rađeno) utvrđeno da serija vakcine ne odgovara zahtevima odobrenih specifikacija i drugim uslovima pod kojima je izdata dozvola za lek, Agencija izdaje „negativan“ sertifikat analize (sertifikat sa crvenom linijom) kojim se predlaže Ministarstvu zdravlja da sprovede mere iz svoje nadležnosti (obustava/zabrana prometa/povlačenje).
- Agencija zadržava pravo da na svom web-sajtu objavi listu svih serija vakcina koje su puštane u promet kao i listu onih serija vakcina čiji je promet zabranjen.
- Nakon formiranja sertifikata i njegove štampe na zaštićenom papiru, Agencija ga čini dostupnim za preuzimanje u prostorijama Agencije.

Sertifikat analize sadrži sledeće informacije:

- naziv dokumenta (npr. sertifikat analize);
- jednoznačnu identifikaciju sertifikata analize (broj sertifikata) i identifikaciju svake strane kojom će se osigurati prepoznavanje da je ona deo sertifikata analize;
- kontrolni broj uzorka;
- naziv nosioca dozvole za lek,
- naziv podnosioca zahteva;
- naziv proizvođača;
- mesto proizvodnje
- broj dozvole za lek
- vrstu kontrole kvaliteta;
- ime vakcine i internacionalni nezaštićeni naziv aktivne supstance ako postoji, farmaceutski oblik, jačinu i veličinu pakovanja,
- broj serije;
- veličinu serije;
- rok upotrebe;
- vrsta kontejnera
- broj doza po kontejneru
- datum početka validnosti/datium proizvodnje
- datum dostavljanja uzorka
- datum dostavljanja dokumentacije i datum dostavljanja dodatne dokumentacije
- datum izdavanja sertifikata;
- potpis odgovornih lica o izvršenoj laboratorijskoj, odnosno dokumentacionoj kontroli kvaliteta i potpis direktora Agencije.

Pored navedenog, sertifikat može sadržati i dodatne podatke:

- rezultate ocene usaglašenosti pakovanja leka,
- naziv laboratorije sa kojom je podugovorena analiza,
- razloge za izbor drugih parametara ispitivanja, odnosno upotrebu drugih analitičkih postupaka u postupku posebne kontrole, a u odnosu na parametre ili postupke odobrene u postupku izdavanja dozvole za lek,
- druge podatke za koje je Agencija ocenila da treba da se nalaze na sertifikatu.
- zaključak da je ispitana serija vakcine u skladu sa relevantnim specifikacijama odobrenim u procesu dobijanja dozvole.
- Pravilo odlučivanja tj. indikaciju na osnovu koje je doneta odluka da serija vakcine pusti /ne pusti u promet (npr. pregled sumarnog protokola, nezavisna laboratorijska ispitivanja, specifične procedure utvrđene dokumentima višeg reda i sl.)

- Zaključak „Pomenuta serija odgovara zahtevima specifikacija odobrenih u procesu izdavanja dozvole za lek“.

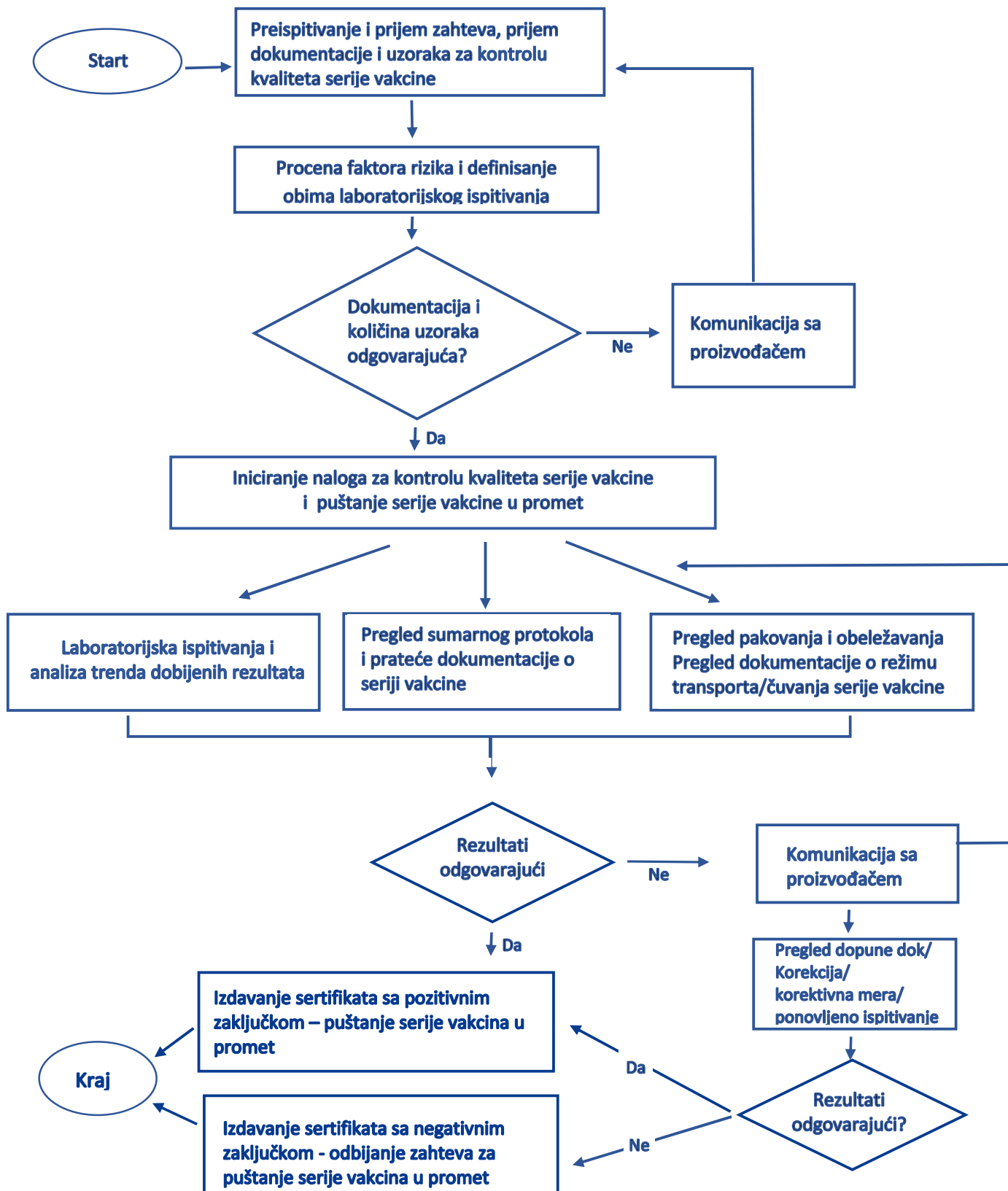
19. Prilozi

Prilog 1: Proces puštanja serije vakcina u promet za vakcine kategorije 1

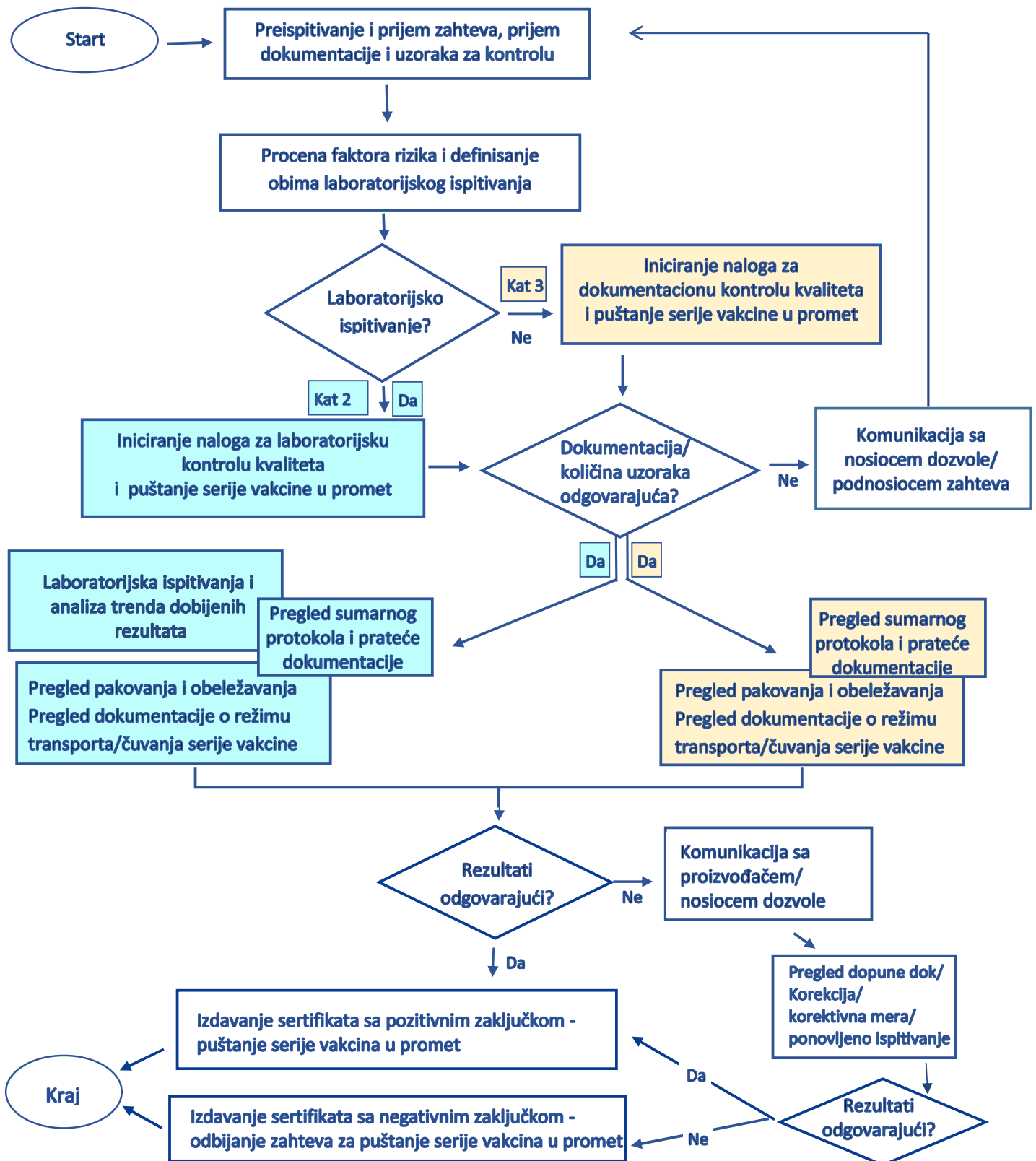
Prilog 2: Proces puštanja serije vakcina u promet za vakcine kategorije 2 i 3

Prilog 3: Ubrzani proces puštanja serije vakcina u promet

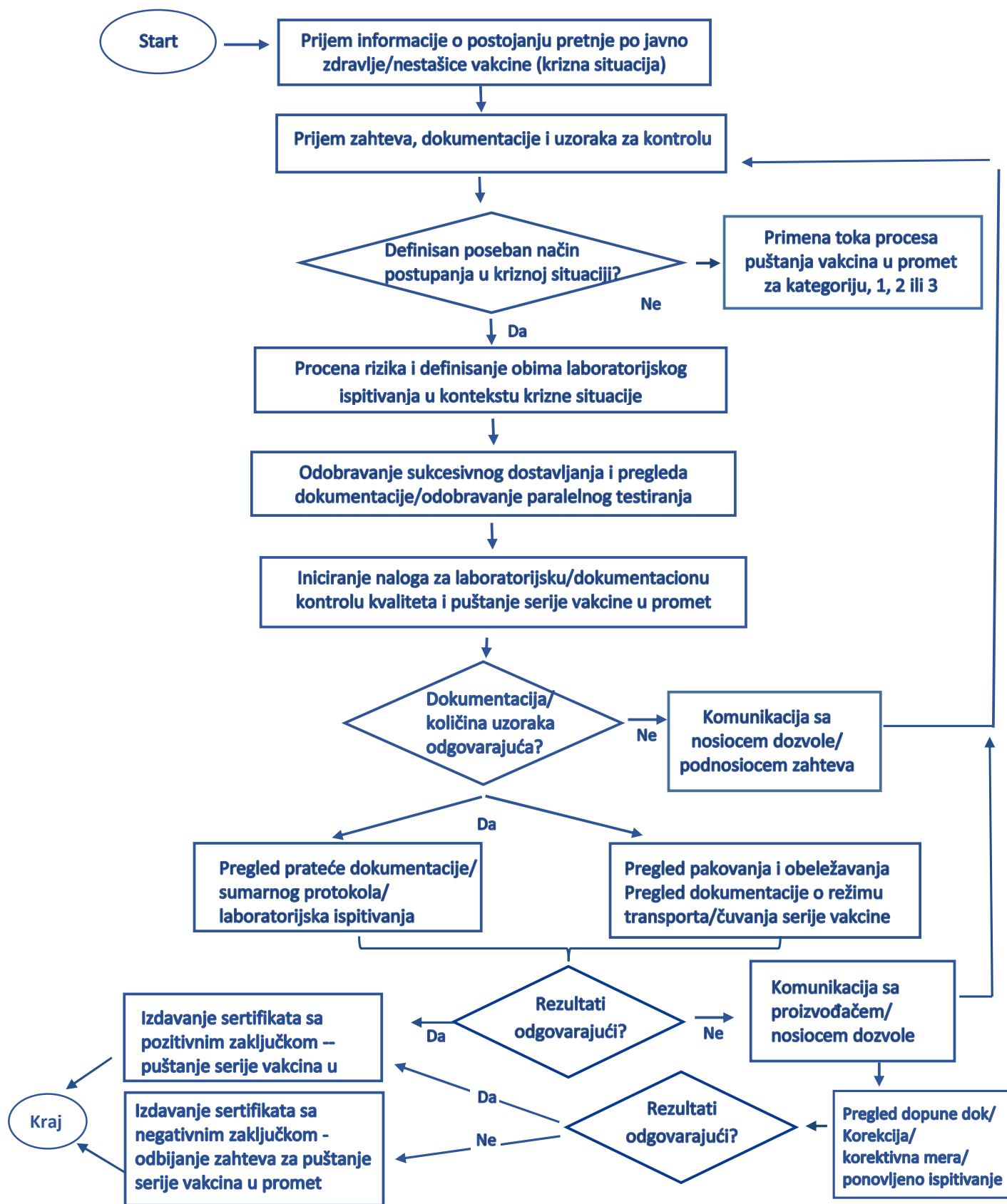
Prilog 1: Proces puštanja serije vakcina u promet za vakcine kategorije 1



Prilog 2. Proces puštanja serije vakcina u promet za vakcine kategorije 2 i 3



Prilog 3: Ubrzani proces puštanja serije vakcina u promet



Reference

1. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima ("Sl. glasnik RS", br. 30/2010, 107/2012, 113/2017 - dr. zakon i 105/2017 - dr. zakon)
2. Pravilnik o načinu kontrole kvaliteta lekova i medicinskih sredstava ("Sl. glasnik RS", br. 64/2011, 63/2013, 99/2018 - dr. pravilnik, 93/2022, 102/2022 i 87/2023)
3. Pravilnikom o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek, "Službeni glasnik RS", br. 41/ 2011, 44/2018 - dr. zakon).
4. WHO Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities, TRS 978, Annex 2
5. WHO Operational Tool for efficient and effective lot release of SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines, V1, 2021
6. EU Official Control Authority Batch Release - Human Vaccine and Blood Derived Medicinal Products, 2022