

На основу члана 70. став 8. Закона о медицинским средствима („Службени гласник РС”, број 105/17),

Министар здравља доноси

ПРАВИЛНИК

о смерницама добре праксе у дистрибуцији медицинских средстава

"Службени гласник РС", број 94 од 7. децембра 2018.

Члан 1.

Овим правилником прописују се смернице добре праксе у дистрибуцији медицинских средстава.

Члан 2.

Смернице добре праксе у дистрибуцији медицинских средстава одштампане су уз овај правилник и чине његов саставни део.

Члан 3.

Овај правилник ступа на снагу осмог дана од дана објављивања у „Службеном гласнику Републике Србије”, а примењује од 1. јуна 2019. године.

Број 110-00-422/2018-06

У Београду, 28. новембра 2018. године

Министар,

асс. др **Златибор Лончар**, с.р.

СМЕРНИЦЕ ДОБРЕ ПРАКСЕ У ДИСТРИБУЦИЈИ МЕДИЦИНСКИХ СРЕДСТАВА

І. УВОД

Смернице добре праксе у дистрибуцији део су обезбеђења квалитета медицинског средства којим се обезбеђује одржавање квалитета у свим етапама ланца снабдевања од места производње до пацијента, корисника или трећег лица, а нарочито имајући у виду чињеницу да сигурност и перформансе медицинског средства директно утичу на сигурност и здравље пацијента.

Спектар доступних медицинских средстава је широк и самостално их користи велики број различитих корисника из опште јавности до најкритичније оболелих пацијената у посебном клиничком окружењу. Пацијенти који користе медицинска средства укључују и изузетно вулнерабилне групе као што су новорођенчад и одојчад, старија лица, инвалиди и други пацијенти који су посебно подложни обољењима. Медицинска средства могу да се користе у високоризичним хируршким процедурама и окружењу интензивне неге, где неадекватно складиштење у ланцу снабдевања може да доведе до нежељених, а у неким случајевима изузетно озбиљних последица.

Циљ ових смерница је да прецизирају обавезе дистрибутера, односно да дају водич и оквир који може да буде користан за дистрибутере да би те

обавезе испунили. Дистрибутер може да има алтернативне методе за остваривање усаглашености са захтевима прописаним законом којим се уређују медицинским средства (у даљем тексту: Закон) и подзаконским прописима донетим за његово спровођење и таква алтернатива може да буде једнако прихватљива, ако је то оправдано.

Активности дистрибутера обухватају набавку, складиштење, односно чињење доступним на тржишту медицинског средства у складу са овим смерницама.

II. ЦИЉ

Сврха смерница добре праксе у дистрибуцији медицинских средстава је да обезбеде водич привредним субјектима у дистрибуцији медицинских средстава.

Овим смерницама уређује се начин дистрибуције медицинских средстава у циљу очувања квалитета, сигурности и перформанси медицинских средстава током дистрибуције, као и у циљу спречавања уласка фалсификованих медицинских средстава у легалан ланац снабдевања у Републици Србији.

Усаглашеност обављања дистрибуције медицинских средстава са овим смерницама обезбеђује контролу свих учесника у ланцу дистрибуције.

Додатне обавезе примењују се на дистрибутере који су увозници из држава које нису чланице Европске уније (у даљем тексту: ЕУ), у складу са Законом и подзаконским прописом којим се уређује увоз медицинских средстава која нису регистрована.

III. ПРАВНИ ОСНОВ И ДЕФИНИЦИЈЕ

Правни основ за доношење ових смерница садржан је у члану 70. став 8. Закона.

Изрази употребљени у Закону и у овим смерницама имају следеће значење:

- 1) смернице добре праксе у дистрибуцији су систем смерница за обезбеђење квалитета који се односи на организовање, спровођење и праћење дистрибуције медицинског средства од произвођача до крајњег корисника;
- 2) дистрибутер је правно или физичко лице са седиштем или пребивалиштем у Републици Србији, које је укључено у ланац снабдевања и које у оквиру обављања своје делатности испоручује медицинско средство, veleпродаја и увозник, а које није произвођач, односно овлашћени представник произвођача;
- 3) испоручилац је произвођач, овлашћени представник произвођача, veleпродаја, увозник или дистрибутер;
- 4) произвођач медицинског средства (у даљем тексту: произвођач) је правно или физичко лице одговорно за његов дизајн, производњу, паковање и обележавање пре него што га стави на тржиште под својим именом, без обзира да ли је ове активности извршио самостално или их је у његово име извршило друго лице;
- 5) овлашћени представник иностраног произвођача медицинског средства (у даљем тексту: овлашћени представник произвођача) је правно или физичко

лице са седиштем у Републици Србији које је инострани произвођач у писменој форми једино овластио да поступа у његово име и да води поступке прописане овим законом и које је одговорно за сигурност и перформансе одређеног медицинског средства на исти начин као и произвођач тог медицинског средства;

6) чињење доступним на тржишту је свако снабдевање медицинским средством, потрошња или употреба на тржишту у оквиру комерцијалне активности, са накнадом или бесплатно, осим медицинског средства за клиничко испитивање;

7) стављање на тржиште је прво стављање на располагање медицинског средства са или без накнаде, у циљу дистрибуције, односно употребе на тржишту Републике Србије, без обзира да ли је ново или потпуно обновљено, осим медицинског средства намењеног за клиничко испитивање;

8) стављање у употребу је фаза у којој је медицинско средство на располагању крајњем кориснику, спремно за употребу на тржишту Републике Србије по први пут и за његову предвиђену намену;

9) дефект медицинског средства је недостатак медицинског средства у односу на идентитет, квалитет, издржљивост, поузданост, сигурност или перформансе. Недостаци медицинског средства укључују кварове, грешке приликом употребе и неадекватно обележавање;

10) инцидент је свака неисправност или погоршање карактеристика, односно перформанси медицинског средства, као и неадекватност у обележавању или у упутству за употребу који је, непосредно или посредно, довео или је могао да доведе до смрти пацијента, корисника или другог лица или до озбиљног погоршања његовог здравственог стања;

11) транспорт је пренос медицинског средства између две локације без њиховог складиштења на неоправдано дуг временски период;

12) набавка је прибављање, стицање, набављање или куповина медицинског средства од произвођача, овлашћеног представника произвођача, увозника или veleprodaje;

13) снабдевање су све активности обезбеђивања медицинског средства пацијенту, кориснику или другом лицу;

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

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

16) управљање ризиком квалитета је систематски процес процене, контроле, комуникација и прегледа ризика квалитета током животног века медицинског средства;

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

IV. ОБАВЕЗЕ ДИСТРИБУТЕРА

Дистрибутер који чини доступним медицинско средство на тржишту поступа у складу са захтевима који су прописани Законом и прописима донетим за његово спровођење. Пре чињења доступним на тржишту медицинског средства, дистрибутер потврђује да су испуњени следећи захтеви, у складу са Законом и прописима донетим за његово спровођење:

- 1) сачињена је исправа о усаглашености и медицинско средство носи знак усаглашености (осим за медицинска средства за која се не врши оцењивање усаглашености);
- 2) медицинско средство је обележено и праћено упутством за употребу;
- 3) увозник из државе која није чланица ЕУ на производу или на његовом паковању или у документацији која се прилаже уз производ наводи своје име, регистровано трговачко име или регистровани жиг, седиште и контакт адресу, тако да се може утврдити његова локација и обезбеђује да било какве додатне ознаке не прекривају информације на обележавању које је обезбедио произвођач.

У циљу испуњавања захтева дистрибутер може да примени метод узорковања репрезентативног или медицинског средства којим врши снабдевање. Ако дистрибутер сумња или је закључио да медицинско средство није усаглашено са захтевима прописаним Законом и прописима донетим за његово спровођење не чини га доступним на тржишту док не буде усаглашено, о чему информише произвођача, односно овлашћеног представника произвођача. Ако дистрибутер сумња или је закључио да медицинско средство представља озбиљан ризик или је фалсификовано, обавештава министарство надлежно за послове здравља (у даљем тексту: Министарство). Дистрибутер обезбеђује да су, док је медицинско средство под његовом одговорношћу, услови складиштења и транспорта усаглашени са Законом и прописима донетим за његово спровођење, као и условима које је одредио произвођач.

Дистрибутер који сумња или је закључио да медицинско средство које је учинио доступним на тржишту није усаглашено са захтевима прописаним Законом и прописима донетим за његово спровођење, без одлагања обавештава произвођача, односно овлашћеног представника произвођача и увозника. Дистрибутер сарађује са произвођачем, односно овлашћеним представником произвођача и увозником, као и Министарством да обезбеди да се потребним корективним мерама медицинско средство усагласи, повуче или изврши повраћај са тржишта.

Када дистрибутер сумња или је закључио да медицинско средство представља озбиљан ризик без одлагања обавештава Министарство и Агенцију за лекове и медицинска средства Србије (у даљем тексту: Агенција) и доставља потребне податке, а нарочито о врсти неусаглашености и предузетим корективним мерама.

Дистрибутер који је примио извештај или рекламацију од здравствених радника, пацијената или корисника о сумњи на инцидент повезан са медицинским средством које чини доступним на тржишту, без одлагања прослеђује ту информацију произвођачу, односно овлашћеном представнику произвођача и увознику. Дистрибутер води регистар рекламација, неусаглашених медицинских средстава и повлачења или повраћаја са тржишта и одржава информисаним произвођача, односно овлашћеног

представника произвођача и увозника и обезбеђује им све информације које затраже.

Дистрибутер, на захтев Министарства обезбеђује све информације и документацију која му је на располагању, а којом се доказује усаглашеност медицинског средства. Сматра се да је дистрибутер испунио ову обавезу када произвођач, односно овлашћени представник произвођача обезбеди тражене информације. Дистрибутер на захтев Министарства сарађује у вези са свим мерама предузетим да се елиминише ризик од медицинског средства које чини доступним на тржишту. Дистрибутер на захтев Министарства обезбеђује бесплатне узорке или ако то није практично бесплатан приступ медицинском средству.

Дистрибутер сарађује са произвођачем, односно овлашћеним представником произвођача да би се постигао одговарајући ниво следивости медицинског средства.

Дистрибутер у периоду од најмање десет година, а у случају имплантабилних медицинских средстава најмање 15 година од дана стављања на тржиште последњег медицинског средства, Министарству идентификује:

- 1) привредне субјекте које је директно снабдео медицинским средством;
- 2) привредне субјекте који су га директно снабдели медицинским средством;
- 3) сваку здравствену установу или здравственог радника које је директно снабдео медицинским средством.

Ако дистрибутер примењује активности када се обавезе произвођача примењују на увознике, дистрибутере или друга лица, примењују се одредбе прописане Законом и подзаконским прописом којим се уређују обавезе произвођача које се примењују на друга лица.

Произвођач са седиштем у Републици Србији коме Министарство издаје дозволу може да буде испоручилац медицинских средстава из сопственог производног програма, у складу са Законом. Произвођач са седиштем у Републици Србији коме Министарство не издаје дозволу за производњу може да буде испоручилац медицинских средстава из сопственог производног програма ако му је Министарство издало дозволу за промет на велико тих медицинских средстава, у складу са Законом.

V. ИМПЛЕМЕНТАЦИЈА СИСТЕМА КВАЛИТЕТА

Дистрибутер одржава систем квалитета успостављањем одговорности, управљањем процесима и управљањем ризиком, у зависности од активности коју обавља. Све активности које обавља јасно се дефинишу и систематски проверавају. Све критичне фазе процеса дистрибуције, као и значајна одступања утврђују се и ако је то релевантно, валидирају.

У циљу испуњавања прописаних захтева и како би се обезбедило да су за снабдевање доступна само она медицинска средства која су усаглашена дистрибутер успоставља систем квалитета. Ефикасан систем квалитета обезбеђује да се дистрибуирају само медицинска средства усаглашена са захтевима прописаним Законом и подзаконским прописима донетим за његово спровођење, као и да неусаглашена, неодговарајућа и медицинска

средства са дефектом могу да буду уочена, да се следивост одржава и да се неусаглашености и модификације контролишу. Постоје различити успостављени стандарди, од којих се као оквир квалитета у индустрији медицинских средстава највише користи и препоручује стандард ISO 13485.

Успостављање система квалитета је одговорност организационог менаџмента квалитета, који има водеће и активно учешће, уз подршку запослених чије су обавезе јасно дефинисане. Менаџмент именује лице које има јасно дефинисане надлежности и одговорности за успостављање система квалитета, његову имплементацију и одржавање. Успоставља се пословник о квалитету (приручник за квалитет) или еквивалентан документ којим се јасно дефинишу и систематично ревидирају обавезе дистрибутера.

У поступку потпуног усаглашавања медицинског средства следивост је фундаментална за заштиту јавног здравља у случају потребе хитног повлачења неодговарајућег или медицинског средства са дефектом које је дистрибуирано из складишта или је у складишту. Функционисање ефикасног система квалитета у дистрибуцији медицинског средства може да помогне да се одржи интегритет ланца снабдевања и обезбеди сигурност пацијената.

Кључне компоненте система квалитета су:

- 1) менаџмент квалитета;
- 2) обука запослених;
- 3) документација и вођење евиденције;
- 4) пријем, складиштење и снабдевање медицинским средством;
- 5) управљање враћеним медицинским средствима;
- 6) спречавање уласка фалсификованих и медицинских средстава са дефектом у ланац снабдевања;
- 7) повраћај медицинског средства;
- 8) поверене активности;
- 9) транспорт.

Успостављају се стандардне оперативне процедуре (у даљем тексту: СОП) које јасно описују активности које се обављају. У циљу обезбеђивања да се процедуре одржавају и да рефлектују прописане захтеве, изводи се периодична ревизија. Ова ревизија се документује и имплементирају се произашле препоруке.

Дистрибуција документације до запослених контролише се на начин којим се обезбеђује да је само ажурна и одобрена документација доступна у релевантним областима, а да претходне верзије докумената нису доступне. То се постиже одржавањем дистрибутивне листе са евиденцијом издатих и повучених процедура, укључујући датум предузимања тих активности. Замењени примерци главних процедура чувају се најмање шест година у електронској или папирној форми.

Нарочито је важно да су СОП повезане са активностима у одређеним областима (нпр. пријем материјала у унутрашњој зони пријема) доступне запосленим лицима у релевантним областима како би се на њих позвали,

када је потребно. СОП описују различите операције које могу да утичу на перформансе медицинског средства. Поред тога, успостављају се процедуре за:

- 1) обуке;
- 2) контролу документације;
- 3) одобравање испоручилаца и купаца;
- 4) процесе наручивања и достављања;
- 5) управљање отпадом;
- 6) одите;
- 7) контролу измена система квалитета;
- 8) управљање ревизијом система квалитета;
- 9) управљање ризиком;
- 10) управљање сигурносним корективним мерама на терену;
- 11) управљање неусаглашеностима;
- 12) корективне и превентивне мере.

Дистрибутер обезбеђује да је успостављени систем квалитета усаглашен са захтевима прописаним Законом и прописима донетим за његово спровођење.

Дистрибутер изводи анализу одступања постојећег оперативног стандарда од специфичних захтева у вези са дистрибуцијом медицинског средства. Разликама у приступу или идентификованим одступањима приступа се кроз увођење додатних процедура које су потребне у систему квалитета.

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

Менаџмент именује одговорно лице са јасно утврђеним надлежностима и одговорностима за спровођење система квалитета и његово одржавање. Менаџмент обезбеђује да у свим деловима система квалитета постоје одговарајућа стручна запослена лица, одговарајући објекти са довољним бројем просторија и одговарајућом опремом.

1. Улога менаџмента

У дистрибуцији медицинског средства не занемарује се улога менаџмента. Дистрибуција је одговорност организационог менаџмента и захтева њихово водеће и активно учешће. Императив је да је менаџмент укључен, да обезбеђује адекватне ресурсе и одржава надзор над усаглашеношћу система квалитета. Успоставља се званична процедура за периодичну ревизију система квалитета у коју је укључен виши менаџмент, а ревизија обухвата мерење достизања циљева система квалитета и процену индикатора перформанси који могу да се употребе за надзор над ефикасношћу система квалитета (нпр. рекламације, неусаглашености и корективне и превентивне мере).

2. Контрола измена

Када се разматра развој или модификација система квалитета узима се у обзир величина, структура и сложеност свих активности дистрибутера. Успоставља се систем контроле измена, који укључује принципе управљања ризиком и који је пропорционалан и ефикасан. Сврха система контроле измена је да омогући дистрибутеру да идентификује, документује и процени измене које је увео и како утичу на усаглашеност и перформансе медицинског средства (нпр. измену подешавања система грејања или промену места складиштења медицинског средства у оквиру складишта). Измене могу да имају значајан утицај и потенцијално могу да утичу на перформансе дистрибуираног медицинског средства. Из тог разлога неопходно је да се измене спроводе на контролисан начин.

Процедура контроле измена и повезаних докумената имплементира се и документује на одговарајући начин. Сврха процедура је да обезбеде да су све измене операција у потпуности процењене у односу на утицај на перформансе медицинског средства. Процес процене идентификује области погођене изменама, укључујући процедуре, опрему, запослена лица, обуке, валидацију, систем квалитета и регулаторна питања. Идентификују се мере потребне за постизање пуног ефекта измена и обезбеђивање њихове имплементације. Поред тога, измене се званично одобравају за имплементацију. Успоставља се систем који обезбеђује да су све мере спроведене у складу са процедуром контроле измена у одређеном временском периоду. Принципи управљања ризиком уграђују се у процедуре контроле измена. Свака измена се узима у обзир и доноси се одлука без обзира да ли је процена ризика захтевана пре одобрења имплементације измене. Захтеви за процену ризика који се разматрају документују се у форми контроле измене.

3. Управљање ризиком

Управљање ризиком је системски поступак процене, контроле, комуникације и ревизије ризика за сигурност и перформансе медицинског средства и значајна је компонента ефикасног система квалитета. Управљање ризиком користи се да се процени ризик од медицинског средства изазван неусаглашеношћу са прописаним захтевима или уобичајеном праксом. Процена ризика заснива се на научним сазнањима и стеченом искуству у вези са процесом, под условом да је крајњи циљ повезан са заштитом пацијената.

Ниво предузетих активности, поступања по процедури и документовања процеса управљања ризиком квалитета сразмеран је нивоу ризика медицинског средства. Детаљно се наводе мере које утичу на сигурност и перформансе, следивост и праћење медицинског средства. Процену ризика изводе компетентна запослена лица, а ревизију и одобравање одговорно лице. Сва документација за процену ризика доступна је Министарству током трајања инспекције.

Стандард ISO14971 за примену на управљање ризиком за медицинска средства је највише коришћен у индустрији медицинских средстава. Иако сви аспекти нису релевантни за дистрибутере, концепт и методологија су примењиви. Други стандарди и алати управљања ризиком могу бити једнако примењиви.

4. Неусаглашености, истраживања и корективне и превентивне мере (corrective and preventive actions – CAPA)

Неусаглашености су одступања од прописаних захтева или интерних процедура. Успостављају се процедуре које одређују поступке за идентификацију, документовање, истраживање и затварање неусаглашености у временским оквирима. Изводи се процена за одређивање утицаја на сигурност и перформансе медицинског средства, односно утицај на систем квалитета.

Важно је нагласити да дистрибутер започиње документовање истраживања одмах након идентификације потенцијалних неусаглашености или инцидента. Ако је резултат истраге утврђена неусаглашеност, документација о истрази се чува и доступна је Министарству (нпр. истрага је започета јер стање залиха није усаглашено током провере, а резултат истраге је лоцирање недостајућих залиха).

Циљ истраге је да идентификује узрок неусаглашености. Корективне и превентивне мере (CAPAs) могу да буду резултат утврђених неусаглашености или других инцидената, као и редовног праћења рада и интерног одита. Успоставља се и одржава регистар свих неусаглашености и истрага, идентификација узрока и документација последичних CAPAs. CAPAs су предмет редовних ревизија да би се обезбедила њихова пуна имплементација и предмет су формалних провера њихове ефикасности.

Принципи управљања ризиком уграђују се у поступак решавања неусаглашености. Свака неусаглашеност разматра се и доноси се одлука о потреби процене ризика. Захтеви за процену ризика који се разматрају документују се и саставни су део документације о неусаглашеностима.

5. Рекламације

Дистрибутер који прими рекламацију или извештај од здравствених радника, пацијената или корисника о инциденту у вези са медицинским средством које чини доступним на тржишту, без одлагања прослеђује информацију произвођачу, односно овлашћеном представнику произвођача и увознику. Дистрибутер води регистар рекламација, неусаглашених производа и повраћаја и повлачења производа са тржишта. Информисање произвођача, односно овлашћеног представника произвођача и увозника о свим рекламацијама или пријавама које могу да утичу на производ на тржишту је одговорност дистрибутера, као и обезбеђивање сваке тражене информације. Произвођач, односно овлашћени представник произвођача и дистрибутер могу да закључе уговор или технички споразум којим се дефинишу одговорности у односу на поступање са рекламацијама, вигиланцом и инцидентима.

Успоставља се процедура која описује поступке који се прате након пријема рекламације, пријаве догађаја или инцидента. Успоставља се сачињавање извештаја о рекламацији, пријави догађаја или инцидента.

Све пријављене рекламације, догађаји или инциденти процењују се и категоришу у рекламације које се тичу квалитета или техничке, односно услужне или рекламације повезане са вигиланцом или дистрибуцијом, а у зависности од природе пријаве. Рекламације специфичне за активности предузете од дистрибутера истражује дистрибутер. Одлуке и мере предузете

као резултат рекламације, догађаја или инцидента образлажу се и евидентирају. Ако рекламације нису пријављене произвођачу, односно овлашћеном представнику произвођача или увознику, то се образлаже и документује. Све комуникације у вези са рекламацијама се документују.

6. Квалификација испоручилаца

Дистрибутер се снабдева медицинским средствима само од произвођача, односно овлашћеног представника произвођача, као и велепродаје у складу са Законом.

Дистрибутер проверава да ли испоручилац испуњава принципе и смернице добре праксе у дистрибуцији медицинских средстава. Пре набавке дистрибутер врши одговарајућу квалификацију и одобравање испоручилаца, у складу са одговарајућом процедуром. Резултати квалификације и одобравања документују се и периодично проверавају. Ако дистрибутер склапа уговор са новим испоручиоцем са дужном пажњом процењује његову стручност, подобност и поузданост, а посебно процењује:

- 1) репутацију и поузданост испоручиоца;
- 2) могућност да је медицинско средство из понуде новог испоручиоца фалсификовано;
- 3) понуду великих количина медицинског средства које је обично доступно у ограниченим количинама;
- 4) неуобичајену цену медицинског средства.

7. Квалификација купаца

Дистрибутер снабдева само купце који имају дозволу за промет на велико медицинских средстава, апотеке, друге здравствене установе, приватну праксу, специјализоване продавнице медицинских средстава, ветеринарске организације, као и друге организације овлашћене за пружање здравствене заштите у складу са законом.

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

Дистрибутер прати све своје трансакције и истражује сваку нерегуларност и незаконитост у дистрибуцији. Сваки неуобичајен начин дистрибуције који може да проузрокује злоупотребу ланца снабдевања истражује се и пријављује надлежним органима, ако је потребно.

VI. ЗАПОСЛЕНА ЛИЦА

Запослена лица укључена у дистрибуцију медицинских средстава одговарајуће су обучена и имају искуство адекватно за спровођење дужности које су им додељене. Обука се документује и евидентира. Јасно се дефинише структура извештавања и улоге запослених. Обезбеђује се довољан број компетентних запослених лица за извођење свих задатака за које је дистрибутер одговоран.

1. Лица запослена на кључним позицијама

Дужности и одговорности лица запослених на кључним позицијама одређују се у описима послова, заједно са свим процедурама за поверавање дужности.

На сваком месту на коме се врши промет на велико именује се лице одговорно за промет на велико тј. пријем, складиштење, и испоруку медицинских средстава (у даљем тексту: одговорно лице), чија је примарна одговорност да обезбеди да су испуњени прописани захтеви и да је систем квалитета ефикасан. Одговорно лице је одговорно за промет на велико у складу са Законом и подзаконским актом којим се уређује промет на велико медицинских средстава (у даљем тексту: одговорно лице) и примарни је контакт између Министарства, Агенције, другог надлежног органа и дистрибутера.

Одговорно лице лично испуњава своје одговорности и стално је доступно. Одговорно лица може да пренесе обављање појединих дужности на друго запослено лице, али не може да пренесе и своје одговорности. У опису послова одговорног лица дефинишу се његова овлашћења за доношење одлука за послове за које је одговорно. Дистрибутер одговорном лицу обезбеђује дефинисане надлежности, као и ресурсе потребне за испуњавање његових одговорности. Одговорно лице обавља послове за које је одговорно на начин којим се обезбеђује усаглашеност обављања промета на велико са овим смерницама.

Одговорности одговорног лица обухватају следеће:

- 1) да обезбеди имплементацију и одржавање система квалитета;
- 2) управљање пословима за које је одговорно, као и тачност и квалитет свих записа;
- 3) обезбеђивање и имплементацију и одржавање програма почетне и континуиране обуке запослених;
- 4) координацију и брзо спровођење поступка повраћаја или повлачења медицинског средства са тржишта;
- 5) ефикасну обраду свих основаних рекламација купаца;
- 6) обезбеђивање да су испоручиоци и купци одобрени;
- 7) одобравање било које поверене активности;
- 8) обезбеђивање спровођења интерне провере у одговарајућим редовним временским интервалима, према унапред утврђеном плану, као и предузимање неопходних корективних мера;
- 9) чување одговарајућих записа о свим повереним пословима;
- 10) доношење коначне одлуке о одлагању, односно уништавању враћених, одбијених, повучених или фалсификованих медицинских средстава;
- 11) доношење одлуке о поновном враћању медицинског средства на тржиште;
- 12) испуњеност свих додатних захтева прописаних Законом и прописима донетим за његово спровођење за одређене врсте медицинских средстава.

Дужности које се пажљиво контролишу и додељују кључним запосленим лицима са одговарајућом обуком и искуством укључују одвајање, складиштење и пуштање враћених залиха у продајне залихе, руковање повлачењем и повраћајем са тржишта и сигурносним обавештењима на терену.

2. Остала запослена лица

Дистрибутер обезбеђује довољан број стручних запослених лица која су укључена у било који од послова промета на велико који обавља. Број потребних запослених лица зависи од обима активности промета на велико које обавља дистрибутер. Организациону структуру дистрибутер одређује у организационој шеми. Дужности, одговорности и међусобни односи запослених лица јасно се дефинишу.

3. Обука

Обука запослених је кључна компонента сваког система квалитета. Запослено лице има одговарајућа знања и искуство за обављање својих дужности.

Обука и вештине потребне да се спроведу различите операције јасно се успостављају. План обуке успоставља се за свако лице како би се обезбедило да добије уводну обуку, обуку за специфичне задатке и континуирану обуку релевантну њиховој улози. Континуирана обука укључује и обуку о ажурираним СОП. Утврђује се ефикасност обуке, а пре предузимања било које активности запосленима се предочавају надлежности које су им поверене и потребне за обављање те активности.

Све обуке документују се довољно детаљно, укључујући: опис обуке, трајање и место, ко обезбеђује обуку, ко се обучава и да ли има одговарајући ниво надлежности у односу на циљеве обуке. За обуку о документацији користи се важећа верзија документа. И давалац обуке (предавач) и запослено лице које присуствује обуци потписују сву евиденцију о обуци.

Сви запослени се обучавају о захтевима смерница добре праксе у дистрибуцији медицинских средстава.

Програм обуке обухвата и начине идентификације медицинског средства и спречавање улаза фалсификованих медицинских средстава у регуларан ланац снабдевања.

Обука може да укључи, али није ограничена на:

- 1) дефинисане одговорности запослених;
- 2) приступ и обуку о документацији релевантној за њихову улогу;
- 3) захтеве складиштења;
- 4) провере обележавања;
- 5) пријављивање неусаглашености;
- 6) функционисање изолованих области да се минимизира ризик од мешања;
- 7) процедуре повраћаја или повлачења са тржишта;

- 8) процедуре за рекламације;
- 9) прописане захтеве и повезане водиче.

4. Хигијена

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

VII. ПРОСТОРИЈЕ И ОПРЕМА

Дистрибутер има одговарајуће и адекватне просторије, инсталације и опрему помоћу којих обезбеђују одговарајуће услове у складу са активностима промета на велико које обавља. Просторије су чисте, суве и температура у њима се одржава у оквиру прихватљивог нивоа, односно прописаних граница.

1. Просторије

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

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

Медицинска средства складиште се у одвојеним и јасно обележеним зонама са ограниченим приступом само овлашћеним запосленим лицима. Уколико постоји систем другачији од физичког одвајања зона за складиштење, као што је електронско раздвајање помоћу компјутеризованог система, потребно је обезбедити исти ниво безбедности и систем се валидира.

Медицинска средства за која није донета одлука о њиховом коначном одлагању, односно уништавању повучена из залиха за продају одвајају се од осталих производа, било физички, било кроз еквивалентан електронски систем. Фалсификована медицинска средства, медицинска средства којима је истекао животни век, повучена из промета и неодговарајућег квалитета која се налазе у ланцу снабдевања, без одлагања се физички одвајају и складиште у посебним наменским просторима, одвојено од свих других производа. У тим просторима се примењује одговарајући степен безбедности, како би се осигурало да таква медицинска средства остану одвојена од залиха одобрених за продају. Ови простори се јасно идентификују, односно обележавају.

Радиоактивни материјали и остали опасни производи, као и запаљиви и експлозивни материјали, складиште се у једној или више посебно обезбеђених просторија или простора, у складу са законом, и одговарајућим безбедоносним и сигурносним мерама.

На свим улазним и излазним приступним местима обезбеђује се адекватна заштита медицинских средстава од неповољних временских услова. Зоне пријема и отпремања адекватно се одвајају од простора за складиштење.

Успостављају се процедуре за контролу примљених и медицинских средстава за отпремање. Зоне пријема у којима се испоруке прегледају након пријема одређују се и одговарајуће опремају.

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

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

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

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

2. Опрема

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

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

Калибрација опреме треба да буде следива по националном или међународном стандарду. Успостављају се одговарајући алармни системи, како би се обезбедило упозорење у случају одступања од унапред дефинисаних услова складиштења. Подешавају се одговарајући нивои упозорења и аларми се редовно тестирају како би се обезбедила њихова адекватна функционалност. Поправке, одржавања и калибрације опреме спроводе се на такав начин да интегритет медицинских средстава није угрожен.

Воде се и чувају одговарајући записи о поправкама, одржавању и калибрацији кључне опреме. У кључну опрему спадају на пример хладна комора, аларм за праћење неовлашћеног уласка и контролу приступа, фрижидери, термо хигрометри, или други уређаји за бележење температуре и влажности, клима системи и сва опрема која се користи у вези са обављањем дистрибуције, односно у ланцу снабдевања.

3. Компјутеризовани систем

Пре увођења компјутеризованог система у употребу, одговарајућом валидацијом односно верификацијом доказује се да је систем способан за постизање жељених резултата прецизно, конзистентно и поновљиво.

Детаљан опис система (укључујући и дијаграме, односно шеме) увек је доступан и ажуран. Детаљан опис утврђује принципе, циљеве, безбедносне мере, обим система и главне карактеристике, упутство за коришћење компјутеризованог система и начин на који је повезан са другим системима. Унос и измену података у компјутеризованом систему обављају искључиво за то овлашћена лица.

Подаци су заштићени физичким или електронским путем и заштићени су од случајних или неовлашћених измена. Сачувани подаци периодично се проверавају на приступачност. Подаци су заштићени прављењем резервних копија у редовним интервалима. Резервна копија података чува се у складу са законом, а најмање пет година на посебној и сигурној локацији. Дефинишу се процедуре које треба следити у случају пада или квара система. Ово укључује системе за обнову података.

VIII. ДОКУМЕНТАЦИЈА И ВОЂЕЊЕ ЕВИДЕНЦИЈЕ

Документација представља битан део система квалитета. Документација може да спречи грешке које настају усменом комуникацијом и омогућава праћење релевантних операција током дистрибуције медицинских средстава.

Документација обухвата све процедуре, упутства, уговоре, записе и податке, у папирној или електронској форми. Документација је доступна и лака за проналажење. Документација је довољно свеобухватна у погледу обима активности и на језику који запослени разумеју. Написана је јасним, недвосмисленим језиком и без грешака. Свака промена у документацији потписује се и датира, а измена омогућава читање оригиналних података. По потреби се евидентира и разлог за промену. Сви запослени имају лак приступ документацији потребној за обављање њихових задатака.

Обрада личних података запослених, подносилаца жалби или других физичких лица и слободно кретање тих података врши се у складу са законом. Лични подаци се бришу или чине анонимним чим њихово чување више није потребно у сврху дистрибуције.

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

Дистрибутер обезбеђује одговарајући ниво следивости медицинског средства које дистрибуира. Дистрибутер води одговарајућу евиденцију, укључујући и евиденцију купаца и испоручилаца, односно од кога су медицинска средства дистрибуирана. Евиденција садржи најмање: име, односно код медицинског средства, број серије или лота, количину и датум испоруке. Ове информације су нарочито важне у случају повраћаја или повлачења медицинског средства са тржишта. Ако је захтеван повраћај одређене серије или лота медицинског средства, неуспешно евидентирање броја серије или лота може да има за последицу да се захтева потпуни повраћај са тржишта.

Дистрибутер сарађује са произвођачем, односно овлашћеним представником произвођача да би постигао одговарајући ниво следивости медицинског средства. Дистрибутер је у могућности да за потребе Министарства идентификује следеће податке за период од десет година:

1) кога је директно снабдевао медицинским средством, укључујући здравствене раднике и здравствене установе;

2) ко је њега директно снабдевао медицинским средством.

Евиденција о медицинским средствима коју води и одржава дистрибутер укључује:

1) примерке доставница у вези са пријемом и снабдевањем;

2) примерке наруџбеница у вези са пријемом и снабдевањем;

3) листу одобрених испоручилаца и податке о том медицинском средству;

4) листу привредних субјеката, здравствених установа и здравствених радника са контакт подацима оних којима је медицинско средство испоручено;

5) евиденцију спроведених провера (нпр. проверавање да ли је обележено знаком усаглашености) и одобрење да медицинско средство буде у залихама за продају.

Евиденције се чувају најмање десет година од када је последње усаглашено медицинско средство стављено на тржиште, а за имплантабилна медицинска средства најмање 15 година од када је последње усаглашено медицинско средство стављено на тржиште. Документација је доступна Министарству.

IX. ПРИЈЕМ, СКЛАДИШТЕЊЕ И СНАБДЕВАЊЕ МЕДИЦИНСКИМ СРЕДСТВОМ

1. Увођење новог медицинског средства

Сврха процедуре пријема медицинског средства је да се обезбеди да је испорука која стиже исправна, да медицинско средство потиче од одобреног испоручиоца и да нема видљивих оштећења насталих приликом транспорта.

Медицинско средство које захтева посебне услове складиштења или мере безбедности има приоритет приликом пријема и када су спроведене одговарајуће провере одмах се пребацује у одговарајући простор за складиштење.

Серија медицинског средства премешта се на продајне залихе пре него што се обезбеди да је одобрена за дистрибуцију, у складу са писаном процедуром.

Успостављање и одржавање усвојеног система одобравања новог испоручиоца медицинског средства је кључна компонента за превенцију уласка фалсификованих медицинских средстава у ланац снабдевања. Дистрибутер успоставља процедуру у вези са увођењем новог медицинског средства у своје продајне залихе. Документују се захтевани услови складиштења и транспорта за медицинска средства. Ако је потребно појашњење у односу на класификацију медицинског средства, дистрибутер се консултује са испоручиоцима. Документација за ревизију у односу на увођење сваког новог медицинског средства је доступна. Специфична документација захтевана за стављање медицинског средства у продајне залихе дата је у тачки 2. овог поглавља.

Дистрибутер медицинског средства има технички или уговорни споразум са својим испоручиоцем. Технички споразум служи као база за дефинисање

поделе одговорности између страна. Сваки дистрибутер задржава одговорност да се све операције спроводе у складу са прописаним захтевима. Технички споразум између дистрибутера и његовог испоручиоца укључује, али није ограничен на:

- 1) однос страна и релевантне контакт податке;
- 2) медицинска средства покривена споразумом и све посебне захтеве (нпр. услове складиштења);
- 3) спецификације транспорта;
- 4) захтеве следивости;
- 5) обавезе и процедуралне аспекте у односу на процедуре повраћаја или повлачења са тржишта, руковање враћеним медицинским средствима, рекламације (у вези са дистрибуцијом, односно сигурношћу и перформансама);
- 6) одредбе које обезбеђују да споразум задржи релевантност за текуће операције.

Кад је дистрибутер у саставу произвођача или испоручиоца, задаци и обавезе се дефинишу у оквиру процедура заједничког система управљања квалитетом.

Дистрибутер који прима медицинска средства директно од привредног субјекта из државе која није чланица ЕЕА има додатне обавезе као увозник у односу на дистрибутера у складу са Законом.

Кад дистрибутер обавља одређене активности, одређене обавезе произвођача примењују се на њега у складу са Законом и подзаконским актом којим се уређују обавезе произвођача медицинског средства које се примењују на увознике, велепродаје и друга лица.

2. Стављање медицинског средства у продајне залихе

Провера испоруке врши се на пријему, укључујући и проверу оштећења (укључујући свако нарушавање стерилног паковања) и одговарајућег преосталог животног века медицинског средства.

Успоставља се систем који омогућава дистрибутеру да испуни прописане захтеве за чињење доступним на тржишту медицинског средства. Пре него што се медицинско средство учини доступним за тржиште, дистрибутер проверава да ли су испуњени прописани захтеви. То укључује проверу да ли је медицинско средство обележено знаком усаглашености и да ли је сачињена исправа о усаглашености. У спровођењу ове верификације, дистрибутер примењује одговарајући метод узорковања да обезбеди да су изабрани узорци репрезентативни за медицинско средство којим врши снабдевање тржишта. Сваки примењени метод узорковања је прописан и базиран на процени ризика.

Датум истека животног века медицинског средства проверава се да би се обезбедило да се не изврши снабдевање тржишта медицинским средством истеклог животног века. За повећање следивости евидентира се број серије или лота медицинског средства. Провере се евидентирају.

Дистрибутер проверава да ли су испуњени захтеви у погледу обележавања медицинског средства и упутства за употребу. За ову проверу користи се приступ узорковања базиран на процени ризика.

Верификације провера такође се евидентирају.

Поступак руковања са неусаглашеним медицинским средством на пријему описује се у процедури која укључује податак о томе где је медицинско средство ускладиштено, која документација је комплетна и како је залиха контролисана у систему управљања складиштем (ако је примењиво).

Проверава се да ли су сва медицинска средства примљена од одобреног испоручиоца. Да би се то обезбедило запосленима на пријему обезбеђује се приступ листи одобрених испоручилаца у оквиру система квалитета. Може да се користи и систем управљања залихама који дозвољава да се медицинска средства евидентирају у систему залиха само ако је испоручилац одобрен да снабдева дистрибутера тим медицинским средством.

Специфичне провере се изводе ако медицинско средство захтева чување на хладном месту. Те провере укључују, али нису ограничене на проверавање да су услови хладног ланца одржани током транспорта и да је испорука примљена у валидираном времену транспорта, ако је примљена од квалификованог достављача за хладни ланац.

Ако је медицинско средство примљено у статусу карантина, успостављају се системи и процедуре да се не пусти у продајне залихе до испуњавања прописаних захтева.

Ако дистрибутер сумња или је закључио да медицинско средство није усаглашено у складу са захтевима прописаним Законом и прописима донетим за његово спровођење, обезбеђује да се то медицинско средство усагласи пре чињења доступним на тржишту. У том случају дистрибутер информише произвођача, односно овлашћеног представника произвођача и увозника.

Ако дистрибутер сумња или је закључио да медицинско средство представља озбиљан ризик по здравље и сигурност пацијената или је фалсификовано обавештава Агенцију и Министарство. Дистрибутер успоставља документовани систем за идентификацију озбиљних ризика или фалсификованих медицинских средстава.

Евиденције су доступне за све провере, као и за потребе Министарства.

3. Испорука

Успостављају се контроле које обезбеђују припрему испоруке правог производа. Када се припрема за испоруку медицинско средство је одговарајућег животног века.

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

Испоруке се врше на адресу наведену на доставници или у просторије примаоца, а на његову одговорност. Медицинска средства се не остављају у алтернативним просторијама. За хитне испоруке ван уобичајеног радног времена, одређују се за то задужена лица и процедуре.

4. Следивост медицинског средства

Следивост медицинског средства постиже се успостављањем и одржавањем адекватних детаљних евиденција у вези са пореклом и снабдевањем медицинским средством. У случају повраћаја или повлачења медицинског средства са тржишта може да буде неопходно да се идентификују корисници који поседују медицинско средство које је обухваћено поступком повраћаја или повлачења са тржишта. У том случају, одржавање система који укључује праћење броја серије или лота медицинског средства је најзначајније за помоћ и обезбеђивање брзог спровођења повраћаја или повлачења и његовог ограничавања на погођену серију или лот. Други доступни системи који обезбеђују следивост медицинског средства и повраћај или повлачење са тржишта могу да буду оправдани (нпр. ако медицинском средству није додељен број серије или лота). Систем који одржава следивост медицинског средства тестира се периодично како би се обезбедило да је способан да одреди локацију залихе. Дистрибутер за период задржавања медицинског средства идентификује следеће:

- 1) купце или привредне субјекте које је директно снабдео медицинским средством;
- 2) испоручиоце или привредне субјекте који су га директно снабдели медицинским средством;
- 3) сваку здравствену установу или здравственог радника кога је директно снабдео медицинским средством.

Успоставља се процедура која описује систем контроле и следивости за промотивне узорке и одржавање узорака од представника продаје. Подаци и количине медицинских средстава испоручених представницима продаје евидентирају се и укључени су у активности повраћаја и повлачења са тржишта који могу да се појаве.

5. Складиштење медицинских средстава

Дистрибутер обезбеђује да су услови складиштења и транспорта усаглашени са условима одређеним од произвођача док су медицинска средства под његовом одговорношћу. Медицинска средства се складиште у складу са условима наведеним на обележавању, укључујући услове релативне влажности. Ако услови нису одређени нема ограничења температуре на којој медицинско средство може да се чува.

Медицинским средствима се рукује и складиште се на начин који спречава просипање, ломљење, контаминацију и замену. Не складиште се директно на поду, осим ако је паковање дизајнирано тако да омогући такво складиштење. Пристигли контејнери се чисте, по потреби, пре складиштења.

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

који захтевају посебан режим складиштења. Оперативним поступцима обезбеђује се одржавање одговарајућих услова складиштења и омогућава одговарајућа безбедност залиха.

Континуирано праћење температуре спроводи се и документује да се обезбеде и одрже одговарајући услови, ако је примењиво. То се односи на просторе где се медицинска средства чувају (нпр. складиштење полупроизвода (bulk), палета, области или простора за повраћај и карантин). Најмање је обавезно коришћење калибрисаних термометара за евидентирање максималне и минималне температуре простора у коме се медицинска средства складиште. Максимално и минимално достигнуте температуре евидентирају се сваког дана и термометри се ресетују након читавања.

Евиденција праћења температуре ревидира се и редовно одобрава да обезбеди усаглашеност са прописаним захтевима. Температурна одступања без одлагања се истражују и документују. Разматра се могући утицај одступања на медицинска средства ускладиштена у том временском периоду. У случају да се догоди више температурних одступања у одређеном периоду, разматра се утицај тих одступања на медицинска средства. Произвођач медицинског средства се консултује да потврди ефекат сваког одступања од услова складиштења наведених на обележавању или паковању. Метод истраживања одступања описује се у процедури.

Дистрибутер периодично ревидира сертификате о калибрацији уређаја за праћење температуре да би прецизност уређаја била прихватљива. Документација која приказује да се извршила таква ревизија доступна је Министарству. Температура се такође прати током периода када су уређаји који се уобичајено користе рекалибрисани. Ово може да значи да су потребни помоћни уређаји за мерење температуре. И ти уређаји се калибришу.

Примењује се адекватна ротација залиха (правило да прва излази серија којој првој истиче рок употребе, FEFO – „first expiry, first out” или други адекватан систем) који обезбеђује снабдевање медицинским средствима са адекватним животним веком.

Залихе у карантину складиште се одвојено од одобрених залиха. Успоставља се систем који обезбеђује да залихе у карантину нису доступне и да се не могу нехотично вратити у продајну залиху. Попис залиха у карантину одржава се у систему управљања складиштем. Дистрибутер обезбеђује да када се одвајање залиха у карантину постиже искључиво коришћењем електронског система, тај систем буде једнако ефикасан као и када је медицинско средство физички одвојено. На тај начин обезбеђује се да су медицинска средства означена као неодговарајућа за продајну залиху (нпр. фалсификовано, повучено или медицинско средство са дефектом).

Сваки узорак добијен од представника продаје складишти се и транспортује у складу са условима наведеним на обележавању.

Температурне вредности складиштења

Наведено на обележавању	Температура
-------------------------	-------------

Врло хладно (замрзивач)	Температура се термостатски контролише између $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$
Хладно (фрижидер)	Температура се термостатски контролише између $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $8\text{ }^{\circ}\text{C}$
Хладно место	Температура не прелази $8\text{ }^{\circ}\text{C}$
Свеже место	Температура је између $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $15\text{ }^{\circ}\text{C}$
Собна температура	Температура је између $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $30\text{ }^{\circ}\text{C}$
Топло	Температура је између $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $40\text{ }^{\circ}\text{C}$
Прекомерна топлота	Температура је преко $40\text{ }^{\circ}\text{C}$
Не чувати преко $30\text{ }^{\circ}\text{C}$	Температура је између $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $30\text{ }^{\circ}\text{C}$
Не чувати преко $25\text{ }^{\circ}\text{C}$	Температура је између $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $25\text{ }^{\circ}\text{C}$
Не чувати преко $15\text{ }^{\circ}\text{C}$	Температура је између $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $15\text{ }^{\circ}\text{C}$
Не чувати преко $8\text{ }^{\circ}\text{C}$	Температура је између $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $8\text{ }^{\circ}\text{C}$
Не чувати испод $8\text{ }^{\circ}\text{C}$	Температура је између $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $25\text{ }^{\circ}\text{C}$

Услови у погледу влажности и светлости

Наведено на обележавању	Вредност
Штитити од влаге	Не више од 60% релативне влажности у нормалним условима складиштења; обезбеђује се кориснику у контејнеру отпорном на влагу
Штитити од светлости	Обезбеђује се кориснику у контејнеру отпорном на светлост

6. Сузбијање штеточина

Дистрибутер је дужан да обезбеди адекватне услове чувања медицинског средства. Складишне просторије треба да буду пројектоване и опремљене на начин који максимално спречава улазак инсеката или других штеточина. Из тог разлога препоручује се успостављање програма, односно мера за сузбијање штеточина који по потреби, где је применљиво, подразумева: мере за сузбијање уласка глодара, птица, других летећих и гмижућих животиња и инсеката и сл. у складишне просторије. Мере за сузбијање уласка штеточина могу да укључе електрична средства за сузбијање комараца, замке са лепком итд. Мера која се тиче сузбијања глодара покрива и унутрашњост складишних просторија и спољашњу средину. Овај програм се описује у процедури. Мапа мамаца приказује локације станица за праћење сузбијања штеточина и одобрава се од дистрибутера.

Спровode се и евидентирају све препоруке дате од лица које обезбеђује сузбијање штеточина. Ако препоруке нису спроведене, разлози се евидентирају. Све евиденције сузбијања штеточина одобравају се и одржавају од дистрибутера.

7. Одлагање медицинских средстава

Медицинска средства намењена за уништавање идентификују се и обележавају на одговарајући начин, чувају се одвојено и са њима се рукује у складу са процедуром. Одлагање медицинских средстава контролише се на начин који онемогућава њихово враћање у ланац снабдевања. Сва медицинска средства која су интерно одбијена, одбијена пошто су враћена од корисника или повучена са тржишта уништавају се на одговарајући начин у складу са прописима којима се уређује отпад и свим додатим упутствима произвођача обезбеђеним на паковању, обележавању или у упутству за употребу. Захтева се консултација са произвођачем. Одлука да се медицинско средство уништи документује се и евидентира.

Сачињава се попис медицинских средстава која су одложена и намењена уништавању. Одржавају се евиденције и потврде о уништавању.

Ова услуга може да се повери трећем лицу.

8. Валидација и квалификација

Подручје примене и обим квалификације, односно валидације (као што је складиштење, процеси преузимања и припреме за отпремање) одређују се на основу процене ризика која се документује.

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

Да би се обезбедила поуздана процедура и опрема за дистрибуцију медицинског средства најбоља је пракса да се системи квалификују и валидирају. Процедуре се валидирају када излазни резултат не може да се верификује или није верификован накнадним праћењем или мерењима. Валидација приказује способност ових процедура да константно достигну планиране резултате. Све валидационе методе документују се и циљ валидације се образлаже. Валидација се завршава пре употребе система или процедура у уобичајеној дистрибуцији и продаји медицинског средства (валидација за наредни период). У изузетним околностима, ако то није примењиво, неопходно је валидирати процедуре током уобичајене дистрибуције (истовремена валидација).

Валидација критичних процедура

У циљу валидације процедура дистрибутер прво јасно описује, односно мапира процедуру (укључујући употребу дијаграма или дијаграма тока). Дистрибутер идентификује критичне кораке у процедури. Ти кораци могу да укључе пријем, складиштење, наручивање и испоруку. Дистрибутер може даље да подели те кораке на критичне подкораци укључене у сваку појединачну процедуру. На пример пријем може да се подели на пријем на месту, проверу испоруке и прихватање, стављање у зону пријема, детаљну проверу медицинског средства, одобравање или одбијање и коначно лоцирање медицинског средства у складиште, палету или зону за одбијање.

Кад дистрибутер идентификује критичне кораке, доноси одлуку који кораци захтевају валидацију или да сви кораци захтевају валидацију. Користи се приступ управљања ризиком. Валидација процедура укључује анализу целог система од почетка до краја како би се обезбедило да свака индивидуална процедура нема негативан утицај на наредне процедуре. Евиденција резултата и закључака валидације и потребне мере настале после валидационих истраживања одржавају се.

Потреба за ревалидацијом након промене у систему се разматра. Процедуре у употреби одређено време такође се ревалидирају у дефинисаном, оправданом периоду да се докаже да су остале у валидираном стању.

Валидација информационих система

Пре увођења информационог система (у вези са процедурама дистрибуције) кроз одговарајуће валидационо или верификационо истраживање доказује се да је систем способан да прецизно, константно и репродуктивно постиже жељене резултате. Ниво захтеване валидације зависи од комплексности система, да ли је систем за наручивање или „систем директно са полице” (off-the-shelf) и нивоа спроведених прилагођавања система. Дистрибутер истражује свој систем и одлучује о нивоу потребне валидације коришћењем приступа управљања ризиком. Доступна је документација која описује информациони систем који се користи и ниво спроведених или планираних валидација. Примена софтвера валидира се пре иницијалне употребе и ако је примењиво након измена.

Квалификација опреме

Дистрибутер идентификује кључну опрему за коју је потребно извршити квалификацију, као и валидацију кључних процеса коју је потребно извршити у циљу правилне инсталације и рада опреме. Опрема и процеси се квалификују, односно валидирају пре почетка употребе и након било каквих значајних промена, на пример, поправке или одржавања.

У циљу квалификације поједине опреме, генерише се протокол који наводи како ће квалификација бити спроведена. Тај протокол описује појединачну опрему са њеним критичним функцијама и особинама. Протокол описује како се исправне операције ових критичних функција и атрибута проверавају у односу на критеријумиме за прихватање. Протокол се ревидира и одобрава од дистрибутера.

Након спроведене квалификације припрема се извештај који упућује на протокол квалификације, односно валидације, са резимеом добијених резултата, коментарима сваке примећене неусаглашености и са потребним закључцима, укључујући препоручивање измена потребних за исправљање недостатака.

X. УПРАВЉАЊЕ ВРАЋЕНИМ МЕДИЦИНСКИМ СРЕДСТВИМА

Свака рекламација, повраћај из промета, сумња на појаву фалсификованог медицинског средства и повлачење са тржишта евидентирају се и обављају у складу са процедуром. Записи о овим поступцима доступни су на захтев Министарства, односно Агенције. Поновно враћање на тржиште врши се само након претходне процене. Ради ефикасне борбе против појаве

фалсификованих медицинских средстава, сви учесници у ланцу дистрибуције имају уједначен приступ.

Медицинско средство сматра се враћеним ако је напустило простор дистрибутера испоручиоца и накнадно враћено у те просторије. То укључује следеће:

- 1) дистрибутер је снабдео купца погрешним медицинским средством, које је накнадно враћено;
- 2) купац враћа дистрибутеру медицинско средство које је грешком наручио;
- 3) медицинско средство је враћено у просторије дистрибутера, а да није примљено од купца (нпр. просторије су биле затворене);
- 4) медицинско средство са дефектом је враћено у просторије дистрибутера због измене или поправке.

Дистрибутер пажљиво процењује да ли враћено медицинско средство може да се врати у продајну залиху. Када се враћено медицинско средство врати у продајну залиху можда неће бити могуће да се направи разлика између враћеног и осталих медицинских средстава на залихи иако је број серије или лота враћеног медицинског средства евидентиран. Дистрибутер са сигурношћу утврђује да на сигурност и перформансе медицинског средства није утицано на било који начин док је било ван његовог надзора. Медицинска средства са дефектом одвајају се од других залиха и идентификују као таква.

Када је повраћај примљен ставља се у посебну зону како би се избегао ризик да се грешком врати у продајну залиху пре процене. Ова посебна зона јасно је одвојена од продајне залихе (физички или валидираним информационом системом).

Све фазе повраћаја производа документују се. Документација обезбеђује да се све фазе процедуре повраћаја прате, укључујући лице које спроводи сваку фазу.

Одговарајуће компетентно лице изводи проверу враћених медицинских средстава. Ако се медицинско средство одбија, ставља се у зону за одбијена медицинска средства.

Лица укључена у процедуре повраћаја одговарајуће се обучавају и имају довољно искуства у вези са руковањем медицинским средствима да би била способна да идентификују фалсификовано медицинско средство.

Дистрибутер обезбеђује да су испуњени прописани захтеви складиштења док медицинско средство није под његовим надзором. Не сме да постоји реална могућност да су услови складиштења који могу да имају за последицу ризик по перформансе, односно сигурност медицинског средства компромитовани током тог периода.

Успоставља се регистар повраћаја који укључује све податке о медицинском средству и разлоге за повраћај. Процена враћених медицинских средстава документује се и укључује финалну одлуку (нпр. одобрено за продају, одбијено или намењено за уништавање).

Посебна пажња посвећује се повраћају медицинских средстава која захтевају складиштење на ниским температурама и стерилним медицинским средствима. Ако дистрибутер одлучи да прихвати медицинска средства која захтевају складиштење на ниским температурама, придржава се критеријума за њихово прихватање који су јасно описани у процедури. Дистрибутер документује доказе доступне за ревизију који потврђују да је одржан хладни ланац током читавог периода у ком медицинско средство није било под његовим надзором.

Сматра се најбољом праксом да се залиха стерилних медицинских средстава враћа у продајну залиху само ако нема реалног ризика да је стерилност компромитована. Ако постоји било каква сумња у погледу њиховог складиштења, не враћају се у продајну залиху. Залихе стерилних медицинских средстава које су отпечаћене, паковање је оштећено или постоји сумња да су контаминирани не враћају се у продајну залиху.

Дистрибутер је информисан о могућности појаве фалсификованих медицинских средстава у ланцу снабдевања кроз поступак повраћаја. Сва релевантна запослена лица упозната су и обучена о могућности појаве и начину поступања са фалсификованим медицинским средствима.

XI. ФАЛСИФИКОВАНА МЕДИЦИНСКА СРЕДСТВА

Од највећег је значаја да дистрибутер функционише користећи добро управљање и приказујући свесност о потреби спречавања промета или стављања на тржиште фалсификованих медицинских средстава у сарадњи са другим дистрибутерима. Дистрибутер успоставља поступак и релевантну процедуру који се прате у случају идентификовања фалсификованог медицинског средства или сумње да је примљено фалсификовано медицинско средство и организује обуке за запослене.

У циљу спречавања уласка фалсификованих медицинских средстава у ланац снабдевања дистрибутер:

- 1) је информисан о могућности снабдевања фалсификованим медицинским средством омашком преко легитимних извора или легалног ланца снабдевања;
- 2) има чврст систем којим обезбеђује легитимитет својих испоручилаца и који се редовно ревидира;
- 3) одржава листу одобрених испоручилаца и обезбеђује да су медицинска средства добијена искључиво директно од њих. Процедура одобравања укључује процену ланца снабдевања и где је изводљиво овлашћење испоручиоца да врши снабдевање нпр. медицинско средство се не прима директно од произвођача, тражи се потврда произвођача о званичном ланцу дистрибуције;
- 4) је упознат са историјом ланца снабдевања за примљено медицинско средство и испитује претходне фазе у ланцу снабдевања, ако је потребно;
- 5) спроводи обуку запослених како би били свесни појаве фалсификованих медицинских средстава и на шта да обрате пажњу;

- 6) обезбеђује да процедура пријема укључује детаљну инспекцију примљеног медицинског средства, која је може да идентификује промене или да су изглед и паковање медицинског средства неубичајени;
- 7) је упознат са тржишном ценом медицинског средства и нормалним флукуацијама цене. Понуде испод очекиваних флукуација третирају се са опрезом и истражују како би се обезбедило да су истините;
- 8) је пажљив и не дозвољава да буде искоришћен од фалсификатора за „прање” фалсификованих медицинских средстава;
- 9) је свестан могућности да фалсификована медицинска средства доспеју у ланац снабдевања кроз повраћај;
- 10) је упознат која медицинска средства су ризична за фалсификовање и обезбеђује набавку од дистрибутера који су такође упознати са тим.

Дистрибутер у чијем поседу је медицинско средство које је фалсификовано (или постоји сумња) одговоран је за повлачење из продајне залихе и карантин тог медицинског средства. Ако дистрибутер сумња да је медицинско средство које му је понуђено или које је примио фалсификовано, о томе обавештава Министарство, Агенцију и произвођача, односно овлашћеног представника произвођача.

XII. ПОВЛАЧЕЊЕ МЕДИЦИНСКОГ СРЕДСТВА СА ТРЖИШТА

Ефикасност поступка повлачења медицинског средства са тржишта редовно се процењује, а најмање на сваких 12 месеци. Поступак повлачења са тржишта започиње без одлагања и у било које време. Дистрибутер прати инструкције, односно меру повлачења медицинског средства са тржишта, коју је наложило Министарство.

Дистрибутер успоставља процедуру повлачења са тржишта која омогућава брзо и ефикасно повлачење са тржишта медицинског средства са дефектом, односно потенцијално штетног медицинског средства. У случају повлачења, одговорност дистрибутера зависи од тога где се медицинско средство налази у ланцу снабдевања. Процедура повлачења са тржишта дефинише најмање следеће:

- 1) улогу менаџмента;
- 2) да су одређене одговорности за координацију повлачења;
- 3) контакт телефон компаније (најмање три лица) и контакт телефон лица у Министарству и Агенцији;
- 4) захтеве који се разматрају са произвођачем и споразум о мерама које се предузимају у сарадњи са Министарством и Агенцијом пре повлачења, као и начин комуникације са купцима;
- 5) опис система следивости серије или лота и метод идентификације прималаца медицинског средства у ланцу снабдевања;
- 6) метод поступања са повученим и медицинским средством враћеним са тржишта које је код дистрибутера;
- 7) начин обезбеђивања одвајања повученог медицинског средства од медицинских средстава за продају;

8) начин враћања повученог медицинског средства произвођачу и уништавања;

9) извештаје о истраживању и усаглашавању;

10) процедуре које се прате у случају да се дефект медицинског средства открије у просторијама дистрибутера.

Сви поступци у току повлачења медицинског средства са тржишта евидентирају се у тренутку њиховог извршења. Записи о овим поступцима доступни су на захтев Министарства. Записи о повлачењу доступни су и лицу одговорном за поступак повлачења и садрже довољно информација, односно података о учесницима у ланцу дистрибуције и директним купцима (са адресом, бројем телефона, односно факса доступним у радно време и ван радног времена, број серије и испоручена количина) укључујући и податке о извезеним количинама и узорцима. О спровођењу процеса повлачења медицинског средства са тржишта води се евиденција ради сачињавања финалног извештаја који се доставља Министарству.

Успоставља се ефикасан метод идентификације купаца који су снабдевени медицинским средством које се повлачи. Процедура повлачења редовно се проверава, а најмање једном у 12 месеци, како би се обезбедило да је ефикасна и способна да пронађе све купце и медицинска средства у одговарајућем периоду. Провера укључује идентификовање појединих серија медицинског средства и усаглашавање примљених количина са оним у залихама и дистрибуираних купцима. Пробно повлачење не мора да се спроводи ако је компанија учествовала у стварном повлачењу у ком се користио исти систем следивости током претходних 12 месеци.

XIII. ПОВЕРЕНЕ АКТИВНОСТИ

Свака активност на коју се односе смернице добре праксе у дистрибуцији, а која је поверена, правилно се дефинише, усаглашава и контролише, како би се избегла неусаглашеност која може да утиче на интегритет, сигурност и перформансе медицинског средства. Закључује се уговор којим се јасно дефинишу обавезе наручиоца и извођача активности.

Успостављају се технички или уговорни споразуми за све поверене активности у вези са дистрибуцијом медицинског средства. Технички споразуми описују најмање улоге и одговорности обе стране укључујући детаље који се примењују на транспорт, аранжмане, пријем, документацију, повраћаје, повлачења, рекламације корисника, поступање у случају сумње на фалсификовано медицинско средство и управљање неусаглашеностима и модификацијама. Технички споразум је база за дефинисање активности и одговорности између страна.

Важно је нагласити да дистрибутер задржава крајњу одговорност за обезбеђивање да су спроведене операције у складу са прописаним захтевима. Технички споразуми и процедуре који покривају поверене активности могу да се ревидирају, односно Министарство у поступку инспекцијског надзора може да констатује неусаглашености у раду и наложи одговарајуће мере у складу са законом.

1. Наручилац

Наручилац (давалац уговора) је одговоран за поверене активности.

Наручилац је одговоран за процену способности извођача да успешно изврши тражени посао и да одредбама уговора или одитом обезбеди поштовање начела и смерница добре праксе у дистрибуцији медицинских средстава. Одит извођача спроводи се пре поверавања активности и сваки пут када дође до измена. Учесталост одита дефинише се на основу ризика у зависности од природе поверених активности. Одит је дозвољен у било које време. Наручилац доставља извођачу све информације потребне за спровођење уговорених активности у складу са релевантним захтевима.

2. Извођач

Извођач (прималац уговора) има одговарајуће просторије, опрему, процедуре, знање и искуство и запослене стручне за извршавање посла нарученог од наручиоца.

Извођач не преноси на треће лице било који посао који му је поверен без претходне процене и одобрења тог аранжмана од стране наручиоца и одита над трећим лицем од стране наручиоца или извођача. Аранжмани између извођача и било ког трећег лица обезбеђују да информације о дистрибуцији медицинског средства буду доступне на исти начин као и између оригиналног наручиоца и извођача.

Извођач не обавља активност која може неповољно да утиче на интегритет, сигурност и перформансе медицинског средства којим рукује за наручиоца. Извођач прослеђује наручиоцу све информације које могу да утичу на интегритет, сигурност и перформансе медицинског средства у складу са захтевима уговора.

XIV. ТРАНСПОРТ

Дистрибутер који врши испоруку медицинског средства одговоран је за заштиту од ломљења, фалсификовања и крађе, као и за обезбеђивање одржавања температурних услова у оквиру прихватљивих граница током транспорта. Без обзира на начин транспорта, обезбеђује се доказ да медицинско средство није било изложено условима који могу да доведу у питање његов интегритет, сигурност и перформансе. Код планирања начина и услова транспорта користи се приступ заснован на анализи ризика. Транспорт медицинских средстава је одговарајући и усаглашен са захтевима на обележавању и процедурама.

Када је ова услуга поверена, дистрибутер је информисан о оперативним процедурама те стране (нпр. путем одита). Ова процена укључује истраживање метода и рута транспорта. Дистрибутер је у потпуности информисан и сагласан са сваком повереном операцијом која је подговорена трећем лицу које обезбеђује ову услугу. Уговорени аранжмани за транспорт се документују на нивоу споразума о пружању услуга и укључују податке о сваком подуговарачу.

Дистрибутер обезбеђује да медицинска средства нису изложена дуготрајном складиштењу током транспорта. Ако транспортна рута укључује истовар или претовар или транзитно складиштење у транспортном центру, посебна пажња поклања се праћењу температуре, чистоћи и безбедности свих објеката за складиштење у транзиту. Обезбеђује се да се на најмању меру смањи привремено складиштење у очекивању следеће фазе транспортне руте.

Ако током транспорта дође до одступања у погледу температуре или до оштећења, то се пријављује дистрибутеру и примаоцу. Успоставља се процедура за истраживање и поступање у случају температурног одступања.

Дистрибутер је одговоран да обезбеди да возила и опрема који се користе за дистрибуцију, складиштење и руковање буду погодни за њихову намену и одговарајуће опремљени за спречавање изложености медицинског средства условима који би могли неповољно да утичу на његов интегритет, сигурност и перформансе. Сачињавају се процедуре за употребу и одржавање свих возила и опреме укључених у процес дистрибуције, укључујући чишћење и мере предострожности.

Процена ризика путева испоруке спроводи се како би се утврдило где су потребне контроле температуре. Опрема која се користи за праћење температуре током транспорта у возилима, односно контејнерима одржава се и калибрише у редовним временским размацима, а најмање једном у 12 месеци.

Користе се наменска возила и опрема кад год је то могуће. Ако се користе ненаменска возила и опрема успостављају се процедуре за обезбеђивање да интегритет, сигурност и перформансе медицинског средства не буду угрожени.

XV. ИНТЕРНИ ОДИТИ

У циљу одређивања ефикасности и усаглашености пословања са прописима и системом квалитета, успостављају се интерни одити или програми самоинспекције. У том циљу, припрема се интерни план одита базиран на процени ризика који покрива све поједине операције које се спровode у оквиру пословања током одређеног времена. Сваки план треба да буде реалан и способан да постигне своје циљеве. Интерни одити могу да покривају поједину операцију (и да се чешће спровode) или више операција у оквиру истог циља.

Сваки одит или самоинспекција успоставља се тако да евидентира циљ и опсег сваког спроведеног интерног одита, његове резултате и мере (корективне и превентивне) настале из спроведеног интерног одита. Дневник са таквим подацима је користан у односу на одређивање ефикасности система квалитета и садржаја будућих планова самоинспекције. За све спроведене интерне одите или самоинспекције припрема се детаљан извештај и све идентификоване неусаглашености благовремено се решавају.

XVI. СИГУРНОСНА КОРЕКТИВНА МЕРА НА ТЕРЕНУ

Извештај о инциденту може да води до предузимања сигурносне корективне мере на терену (Field Safety Corrective Action – FSCA). Сигурносна корективна мера на терену је мера коју предузима произвођач, односно овлашћени представник произвођача како би смањио ризик од смрти или озбиљног погоршања здравственог стања повезаног са употребом медицинског средства које је стављено на тржиште. Та мера, без обзира да ли је повезана са директном или индиректном штетом, пријављује се и евидентира путем Сигурносног обавештења на терену. Сигурносно обавештење на терену (Field safety notice – FSN) је обавештење за купце, односно кориснике послато од произвођача, односно овлашћеног

представника произвођача у вези са Сигурносном корективном мером на терену (нпр. када медицинско средство није више на тржишту или је повучено али може да буде у употреби, као у случају импланта или када постоји промена у аналитичкој осетљивости или специфичности дијагностичког средства).

Дистрибутер евидентира да модификација медицинског средства може да укључи трајну или привремену измену обележавања или упутства за употребу, надоградњу софтвера укључујући оне спроведене даљинским приступом и савете у вези са изменама у коришћењу медицинског средства (нпр. када произвођач *in vitro* дијагностичког медицинског средства саветује процедуру ревизије контроле квалитета као што је коришћење контроле трећег лица или чешћу калибрацију или модификацију контролних вредности *in vitro* дијагностичког медицинског средства). Успоставља се документована процедура за управљање FSCA коју одобрава произвођач, односно овлашћени представник произвођача. Успостављени систем је способан да управља извештавањем о FSCA. Документ јасно наводи различите одговорности у односу на планирање, спровођење и извештавање о предузетим корективним мерама.