

PRAVILNIK O NAČINU KONTROLE KVALITETA LEKOVA I MEDICINSKIH SREDSTAVA

Sl. glasnik RS, br. 64/2011 i 63/2013

I UVODNE ODREDBE

1. Sadržina pravilnika

Član 1

Ovim pravilnikom propisuje se način kontrole kvaliteta lekova i medicinskih sredstava.

2. Značenje izraza

Član 2

Izrazi upotrebljeni u ovom pravilniku, ako nije drugačije određeno, imaju sledeće značenje:

1) farmaceutsko ispitivanje leka, odnosno medicinskog sredstva je fizičko-hemijsko, biološko, odnosno mikrobiološko ispitivanje kojim se utvrđuje kvalitet leka, odnosno medicinskog sredstva (u daljem tekstu: analitičko ispitivanje);

2) serija je definisana količina polaznih materijala (polaznih supstanci ili materijala za pakovanje) ili proizvoda izrađenih tokom jednog procesa proizvodnje, odnosno izrade ili u seriji procesa proizvodnje, a koja zbog toga treba da bude homogena. Serija leka podrazumeva ukupnu količinu leka (finalnog farmaceutskog oblika) koja je proizvedena, odnosno izrađena od iste početne količine polaznih materijala, izrađena tokom jednog procesa proizvodnje, odnosno izrade ili jednog postupka sterilizacije, a u slučaju kontinuirane proizvodnje, odnosno izrade, ukupna količina leka koja je proizvedena, odnosno izrađena u određenom periodu;

3) specifikacija predstavlja parametre kvaliteta sa granicama prihvatljivosti (specifikacijske granice) za svaki pojedinačni parametar, sa navedenom metodom ispitivanja, odnosno, pozivom na metode;

4) dokumentaciona kontrola kvaliteta uvezenog leka je postupak ocene sertifikata analize kvaliteta leka, koji izdaje proizvođač ili stručno telo za kontrolu kvaliteta lekova zemlje Evropske unije ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve za izdavanje dozvole za stavljanje leka u promet (u daljem tekstu: dozvola za lek), kao i leka koji nema dozvolu za lek (neregistrovan lek), odnosno leka koji je uvezen na osnovu odobrenja Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (u daljem tekstu: Agencija);

Dokumentaciona kontrola kvaliteta obuhvata i procenu usklađenosti spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka (u daljem tekstu: pakovanje) i uputstva za lek u odnosu na podatke iz dozvole za lek.

5) laboratorijska kontrola kvaliteta je postupak analitičkog ispitivanja leka, odnosno medicinskog sredstva, koje se vrši prema propisima evropske farmakopeje, nacionalne farmakopeje, drugim priznatim farmakopejama ili proverenim metodama analize, kao i prema analitičkim postupcima prihvaćenim od strane Agencije, odnosno u skladu sa priznatim standardima i metodama za oblast medicinskih sredstava;

6) prvom serijom leka smatra se serija leka, 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;

7) sistematska kontrola je kontrola kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva na slučajnim uzorcima leka, odnosno medicinskog sredstva uzetim iz prometa na veliko i prometa na malo (u daljem tekstu: sistematska kontrola);

8) vanredna kontrola je kontrola kvaliteta koja se vrši u cilju rešavanja identifikovanih problema u kvalitetu leka, odnosno medicinskog sredstva (u daljem tekstu: vanredna kontrola);

Vanredna kontrola obuhvata i kontrolu kvaliteta koja se vrši u slučaju prijave sumnje u kvalitet leka, odnosno medicinskog sredstva, odnosno odstupanja od standarda kvaliteta leka odnosno medicinskog sredstva, kao i u slučaju sumnje da se radi o lažnom leku, odnosno medicinskom sredstvu.

9) lažni lek, odnosno medicinsko sredstvo je lek, odnosno medicinsko sredstvo koji se proizvode, odnosno izrađuju, odnosno stavljaju u promet, odnosno nalaze u prometu s namerom da se obmanu lica koja ih upotrebljavaju ili na bilo koji način rukuju lekom, odnosno medicinskim sredstvom, koji imaju lažne podatke o identifikaciji (proizvođaču, mestu proizvodnje, nosiocu dozvole za lek, odnosno nosiocu upisa u registar koji vodi Agencija, sertifikatu o analizi, kao i druge podatke i dokumentaciju koja se odnosi na lek, odnosno medicinsko sredstvo), odnosno koji mogu da sadrže ispravne ili pogrešne sastojke u odnosu na deklarisan sastav, odnosno da ne sadrže aktivne supstance, odnosno da ne sadrže dovoljnu količinu aktivnih supstanci, odnosno da imaju lažno pakovanje, kao i drugi lek odnosno medicinsko sredstvo koji se smatraju lažnim lekom, odnosno medicinskim sredstvom prema standardima zemalja Evropske unije ili Svetske zdravstvene organizacije;

10) 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 (u daljem tekstu: posebna kontrola);

11) referentna supstanca je dobro definisana supstanca koja se koristi kao osnova za poređenje svojstava ili dejstava ispitivane supstance u postupku laboratorijske kontrole kvaliteta (u daljem tekstu: referentni standard);

12) sertifikat o izvršenoj kontroli kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva je potvrda kojom se utvrđuje da lek, odnosno medicinsko sredstvo odgovaraju, odnosno ne odgovaraju propisanim standardima kvaliteta (u daljem tekstu: sertifikat analize);

Sertifikatom analize, u smislu ovog pravilnika smatraju se sertifikat o laboratorijskoj kontroli kvaliteta, sertifikat o dokumentacionoj kontroli kvaliteta i sertifikat o puštanju serije leka u promet od strane Agencije (*batch release* sertifikat).

13) odstupanje od standarda kvaliteta leka je svaka razlika u izgledu, fizičko-hemijskim, mikrobiološkim i farmaceutsko-tehnološkim osobinama između leka i podataka iz dozvole za lek.

Odstupanje od kvaliteta je i svaka neusklađenost spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka (u daljem tekstu: pakovanje) i uputstva za lek u odnosu na podatke iz dozvole za lek;

14) odstupanje od standarda kvaliteta medicinskog sredstva je svaka razlika u izgledu, fizičko-hemijskim, mikrobiološkim i tehničko-tehnološkim osobinama medicinskog sredstva kao i svaka neusklađenost spoljnog i unutrašnjeg pakovanja medicinskog sredstva (u daljem tekstu: pakovanje) i uputstvu za upotrebu medicinskog sredstva sa podacima iz rešenja o upisu medicinskog sredstva u Registar medicinskih sredstava (u daljem tekstu: Registar);

15) odstupanje od standarda kvaliteta klase I obuhvata odstupanja od standarda kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva koje može da prouzrokuje opasnost po život ili predstavlja ozbiljnu opasnost po zdravlje ljudi i životinja;

16) odstupanje od standarda kvaliteta klase II obuhvata odstupanje od standarda kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva koje može da prouzrokuje stanje bolesti ili neodgovarajuće lečenje, a nije obuhvaćeno odstupanjem od standarda kvaliteta klase I;

17) odstupanje od standarda kvaliteta klase III obuhvata odstupanje od standarda kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva koje ne može da izazove ozbiljne posledice po zdravlje ljudi i životinja, ali lek može da se povuče iz prometa iz drugih razloga;

18) podnosilac zahteva za kontrolu kvaliteta radi izdavanja sertifikata analize za lek, odnosno medicinsko sredstvo je nosilac dozvole za lek, odnosno nosilac upisa medicinskog sredstva u Registar ili od njih ovlašćeno pravno lice koje je nosilac dozvole za promet na veliko lekova, odnosno medicinskih sredstava (u daljem tekstu: podnosilac zahteva);

19) uzorak serije leka, odnosno medicinskog sredstva je količina leka, odnosno medicinskog sredstva potrebna za dva analitička ispitivanja prema metodama ispitivanja prihvaćenim u postupku dobijanja dozvole za lek, izmena i dopuna dozvole (u daljem tekstu: varijacije), kao i obnove dozvole, odnosno upisa u medicinskog sredstva u Registar;

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

21) mreža OMCL je Evropska mreža kontrolnih laboratorija za ispitivanje lekova (Official Medicines Control Laboratories).

II KONTROLA KVALITETA LEKOVA I MEDICINSKIH SREDSTAVA

Član 3

Kontrola kvaliteta leka, bez obzira na vrstu dozvole za lek, odnosno medicinskog sredstva u skladu sa rešenjem o upisu u Registar vrši se:

- 1) laboratorijskom kontrolom kvaliteta,
- 2) dokumentacionom kontrolom kvaliteta.

Pre početka laboratorijske kontrole kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva, Agencija vrši dokumentacionu kontrolu kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva.

1. Laboratorijska kontrola kvaliteta

a) Laboratorijska kontrola kvaliteta leka

Član 4

Laboratorijska kontrola kvaliteta leka vrši se prilikom:

- 1) kontrole prve serije;
- 2) posebne kontrole;
- 3) sistematske kontrole;
- 4) vanredne kontrole;
- 5) kontrole kvaliteta svake serije leka uvezene iz zemlje van Evropske unije, odnosno zemlje koja nema iste ili slične zahteve za izdavanje dozvole za lek;
- 6) kontrole magistralnih i galenskih lekova.

Izuzetno od stava 1. tačka 2) ovog člana, prilikom posebne kontrole serije leka 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.

b) Laboratorijska kontrola kvaliteta medicinskog sredstva

Član 5

Laboratorijska kontrola kvaliteta medicinskog sredstva vrši se prilikom:

- 1) kontrole kvaliteta svake serije medicinskog sredstva koje nije usaglašeno sa propisima Evropske unije ili sa propisima zemalja koje imaju iste ili slične zahteve za stavljanje u promet medicinskih sredstava;
- 2) sistematske kontrole;
- 3) vanredne kontrole.

v) Laboratorijska kontrola kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva

Član 6

Laboratorijska kontrola kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva iz čl. 4. i 5. ovog pravilnika vrši se u skladu sa specifikacijama i analitičkim postupcima prihvaćenim u postupku izdavanja dozvole za lek, postupku izmene i dopune dozvole za lek (u daljem tekstu: varijacije), odnosno obnove dozvole za lek, kao i kod upisa, izmene i dopune upisa, odnosno obnove upisa medicinskog sredstva u Registar.

Laboratorijska kontrola kvaliteta leka vrši se u skladu sa evropskom ili nacionalnom farmakopejom ili sa drugim priznatim farmakopejama ili proverenim metodama analize, odnosno magistralnim formulama.

Laboratorijska kontrola kvaliteta leka koja obuhvata kontrolu prve serije, sistematsku kontrolu i vanrednu kontrolu leka koji ima dozvolu za lek, vrši se na osnovu specifikacije u roku trajanja leka ("*shelf life*") odobrene u postupku izdavanja dozvole za lek.

Laboratorijska kontrola kvaliteta medicinskog sredstva vrši se i u skladu sa priznatim standardima, metodama, kao i drugim proverenim metodama za oblast medicinskih sredstava.

g) Sadržaj zahteva za laboratorijsku kontrolu kvaliteta leka

Član 7

Uz zahtev za laboratorijsku kontrolu kvaliteta leka Agenciji se dostavlja:

- 1) uzorak serije leka;
- 2) sertifikat analize za tu seriju leka, koji izdaje proizvođač ili stručno telo za kontrolu kvaliteta leka iz zemlje Evropske unije ili zemlje koja ima iste ili slične zahteve za izdavanje dozvole za lek;

3) referentni standardi sa odgovarajućim sertifikatima;

3a) dokaz o plaćenju tarifi;

4) druga dokumentacija, na zahtev Agencije.

d) Sadržaj zahteva za laboratorijsku kontrolu kvaliteta medicinskog sredstva

Član 8

Uz zahtev za laboratorijsku kontrolu kvaliteta medicinskog sredstva Agenciji se dostavlja:

1) uzorak serije medicinskog sredstva;

2) sertifikat analize za tu seriju medicinskog sredstva, koje izdaje proizvođač medicinskog sredstva;

3) referentni standardi sa odgovarajućim sertifikatima;

3a) dokaz o plaćenju tarifi;

4) druga dokumentacija, na zahtev Agencije.

đ) Specifična laboratorijska kontrola kvaliteta

Član 9

Agencija može, u skladu sa Zakonom, za specifične laboratorijske kontrole koje ne vrši, da zaključi ugovor o obavljanju ovih kontrola sa drugim pravnim licem, s tim da sertifikat analize izdaje Agencija.

Ugovor iz stava 1. ovog člana Agencija zaključuje radi izdavanja sertifikata laboratorijske kontrole kvaliteta leka iz člana 4. tač 1)-5) i člana 5. ovog pravilnika.

e) Kontrola kvaliteta magistralnih i galenskih lekova

Član 10

Kontrola kvaliteta magistralnih i galenskih lekova vrši se prema propisima nacionalne farmakopeje, magistralnih formula i drugim proverenim metodama kontrole kvaliteta leka.

2. Dokumentaciona kontrola kvaliteta

a) Dokumentaciona kontrola kvaliteta leka

Član 11

Dokumentaciona kontrola kvaliteta leka obuhvata:

- 1) kontrolu kvaliteta svake serije leka uvezene iz zemalja Evropske unije ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve za izdavanje dozvole za lek,
- 2) kontrolu kvaliteta svake serije uvezenog leka, koji nema dozvolu za lek i za koji je Agencija izdala odobrenje za uvoz u skladu sa članom 141. stav 1. Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima.

b) Dokumentaciona kontrola kvaliteta medicinskog sredstva

Član 12

Dokumentaciona kontrola kvaliteta medicinskog sredstva je postupak ocene sertifikata analize izdatog od strane proizvođača medicinskog sredstva koje nije upisano u Registar i za koje je Agencija izdala odobrenje za uvoz na osnovu člana 195. stav 1. Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima.

Član 13

Ako Agencija u postupku dokumentacione kontrole kvaliteta leka i medicinskog sredstva oceni da je neophodno izvršiti i laboratorijsku kontrolu kvaliteta, podnosilac zahteva dostavlja Agenciji dodatne uzorke, kao i referentne standarde.

v) Podaci u sertifikatu analize proizvođača ili stručnog tela za kontrolu kvaliteta

Član 14

U oceni sertifikata analize iz člana 7. tačka 2) i člana 8. tačka 2) ovog pravilnika Agencija proverava podatke koji se odnose na:

- 1) broj, odnosno, oznaku sertifikata analize leka, odnosno medicinskog sredstva;
- 2) ime leka, odnosno medicinskog sredstva;
- 3) farmaceutski oblik, jačinu i veličinu pakovanja leka;
- 4) broj serije leka, odnosno medicinskog sredstva;
- 5) veličinu serije leka, odnosno medicinskog sredstva;

- 6) datum proizvodnje leka, odnosno medicinskog sredstva;
- 7) rok upotrebe (mesec, godina) leka, odnosno medicinskog sredstva;
- 8) ime i adresu proizvođača leka, odnosno medicinskog sredstva;
- 9) podatke o izvršenoj laboratorijskoj kontroli kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva koja sadrži:
 - a) ispitivane parametre specifikacije za lek, odnosno medicinsko sredstvo;
 - b) specifikacijske granice;
 - v) rezultate ispitivanja;
 - g) zaključak da lek, odnosno medicinsko sredstvo odgovara standardu kvaliteta;
- 10) ime i potpis lica odgovornog za puštanje serije leka, odnosno medicinskog sredstva u promet.

g) Dodatni podaci

Član 15

Agencija može, ako je to potrebno, od podnosioca zahteva da traži dodatne podatke, i to:

- 1) o kvalitetu materijala za pakovanje;
- 2) o uslovima čuvanja i transporta;
- 3) kopiju važeće dozvole za lek.

d) Sadržaj zahteva za dokumentacionu kontrolu leka i medicinskog sredstva

Član 16

Uz zahtev za dokumentacionu kontrolu kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva Agenciji se dostavlja:

- 1) uzorak serije leka, odnosno medicinskog sredstva;
- 2) sertifikat analize za tu seriju leka, odnosno medicinskog sredstva;
 - 2a) dokaz o plaćenju tarifi;
- 3) druga dokumentacija, na zahtev Agencije.

3. Usaglašenost pakovanja leka i medicinskog sredstva

Član 17

Agencija u postupku kontrole kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva iz čl. 4, 5, 11. i 12. ovog pravilnika vrši i ocenu usklađenosti pakovanja kao i uputstva za lek, sa dokumentacijom odobrenom u postupku izdavanja dozvole za lek, odnosno ocenu usklađenosti pakovanja kao i uputstva za upotrebu medicinskog sredstva sa dokumentacijom prihvaćenom u postupku upisa medicinskog sredstva u Registar.

4. Dostavljanje uzorka termolabilnog leka

Član 18

U slučaju kontrole kvaliteta leka koji zahteva poseban temperaturni režim skladištenja i transporta, podnosilac zahteva dostavlja:

- 1) uzorak leka i referentne standarde u odgovarajućem kontejneru sa temperaturnim monitoringom;
- 2) zapis o kontinuiranom temperaturnom monitoringu u toku skladištenja i transporta uzorka leka i referentnih standarda;
- 3) odgovarajuću dokumentaciju o obezbeđenju posebnog temperaturnog režima, u toku skladištenja i transporta leka van mesta proizvodnje.

5. Kontrola kvaliteta prve serije leka

Član 19

Podnosilac zahteva, nakon dobijanja dozvole za lek, a pre puštanja u promet tog leka podnosi zahtev Agenciji za kontrolu kvaliteta prve proizvedene, odnosno uvezene serije leka.

a) Sadržaj zahteva za kontrolu kvaliteta prve serije leka

Član 20

Uz zahtev za kontrolu prve serije leka koji podleže posebnoj kontroli kvaliteta u skladu sa ovim pravilnikom, podnosilac zahteva, pored podataka iz člana 7. ovog pravilnika dostavlja i proizvodnu dokumentaciju te serije leka i podatke o kontroli kvaliteta - sumarni protokol i sertifikat o puštanju navedene serije leka u promet od ovlašćene laboratorije Evropske unije ili zemlje proizvođača, kao i zapis o temperaturnom monitoringu iz člana 18. ovog pravilnika.

Uz zahtev za kontrolu prve serije veterinarskog leka, koji podleže posebnoj kontroli kvaliteta, Agencija može da prihvati dokaz nadležnog organa zemlje porekla da se za taj lek ne izdaje sertifikat o puštanju navedene serije gotovog leka u promet od strane ovlašćene laboratorije zemlje proizvođača ili Evropske unije.

Ukoliko postoji potreba kontrole kvaliteta polaznih materijala podnosilac zahteva mora dostaviti detaljne podatke o polaznim materijalima, izveštaj o sprovedenim ispitivanjima i dovoljan broj uzoraka polaznih materijala.

Član 21

Agencija u kontroli kvaliteta prve serije leka ocenjuje usaglašenost pakovanja i uputstva za lek.

Ukoliko podaci na pakovanju leka i uputstvu za lek nisu u skladu sa Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima i propisima donetim za njegovo sprovođenje koji se odnose na obeležavanje, Agencija o tome obaveštava podnosioca zahteva i nadležno ministarstvo.

Član 22

Agencija, u postupku kontrole kvaliteta prve serije leka, može da zatraži od podnosioca zahteva dodatnu količinu uzoraka i referentnih standarda.

Član 23

U slučaju kontrole kvaliteta prve serije novog imunološkog leka ili imunološkog leka koji se proizvodi primenom novih ili izmenjenih vrsta tehnologija, odnosno tehnologija koje su nove za određenog proizvođača, a za koji je dozvola za promet na teritoriji Evropske unije izdata po centralizovanom postupku, Agencija može u postupku laboratorijske kontrole kvaliteta da dokumentaciono proceni pojedine parametre iz specifikacije proizvođača, ako je to stručno opravdano.

Količinu uzoraka i referentnih standarda, koje je potrebno dostaviti prilikom kontrole kvaliteta iz stava 1. ovog člana određuje Agencija u saradnji sa nosiocem dozvole.

6. Sistematska kontrola lekova i medicinskih sredstava

Član 24

Sistematska kontrola lekova i medicinskih sredstava vrši se na osnovu plana sistematske kontrole za svaku kalendarsku godinu, u čijoj pripremi učestvuje Agencija. Plan sistematske kontrole za humane lekove priprema se na osnovu podataka dobijenih metodom analize rizika, kao i na osnovu drugih stručnih podataka.

Podaci dobijeni metodom analize rizika iz stava 1. ovog člana obuhvataju podatke koji se odnose na farmaceutske osobine leka (stabilnost, kvalitet, generički ili referentni lek), obim potrošnje leka i podatke vezane za bezbednost leka (način primene, uska terapijska širina, dugotrajna primena, ugroženost ciljne populacije).

Stručni podaci iz stava 1. ovog člana odnose se na nalaze inspektora za lekove i medicinska sredstva, izveštaje o proceni dokumentacije o leku, rezultate prethodnih laboratorijskih kontrola lekova, informacije o farmakovigilanci, podatke o aktivnim supstancama i lažnim lekovima.

Član 25

Uzorkovanje lekova i medicinskih sredstava iz prometa u svrhu sistematske kontrole vrše inspektori za lekove i medicinska sredstva nadležnog ministarstva u saradnji sa zaposlenima iz Agencije.

Član 26

Sistematska kontrola kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva obuhvata i proveru usaglašenosti podataka na pakovanju, uputstvu za lek, odnosno uputstvu za upotrebu medicinskog sredstva.

Član 27

Agencija, u postupku sistematske kontrole kvaliteta leka odnosno medicinskog sredstva, može da zatraži referentne standarde od nosioca dozvole za lek, odnosno nosioca upisa medicinskog sredstva u Registar.

Član 28

Sertifikate analize sistematske kontrole Agencija dostavlja nadležnom ministarstvu, nosiocu dozvole za lek, odnosno nosiocu upisa medicinskog sredstva u Registar.

7. Posebna kontrola lekova

Član 29

Podnosilac zahteva za posebnu kontrolu blagovremeno, a najmanje 21 dan ranije, najavljuje Agenciji dostavljanje uzoraka, radi organizacije prijema i kontrole kvaliteta.

a) Sadržaj zahteva za posebnu kontrolu leka

Član 30

Uz zahtev za posebnu kontrolu podnosilac zahteva mora, pored podataka iz člana 7. ovog pravilnika dostaviti i proizvodnu dokumentaciju proizvođača i podatke o kontroli kvaliteta - sumarni protokol.

Za lekove za humanu upotrebu, proizvedene van teritorije Republike Srbije podnosilac zahteva mora pored podataka iz stava 1. ovog člana da dostavi 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.

Agencija može, u postupku izdavanja sertifikata veterinarskog leka koji podleže posebnoj kontroli kvaliteta da prihvati dokaz nadležnog organa zemlje porekla da se za taj lek ne izdaje sertifikat o puštanju navedene serije leka u promet od ovlašćene laboratorije zemlje proizvođača ili Evropske unije.

Agencija na svom sajtu objavljuje listu veterinarskih lekova za koje je, prilikom predavanja zahteva za posebnu kontrolu neophodno dostaviti sertifikat o puštanju navedene serije leka u promet od ovlašćene laboratorije zemlje proizvođača ili Evropske unije, prema spisku lekova, odnosno vakcina (*short list*) Evropskog direktorata za kvalitet (EDQM).

Za lekove proizvedene u Republici Srbiji podnosilac zahteva pored podataka iz stava 1. ovog člana dostavlja Agenciji i važeći sertifikat o usaglašenosti proizvodnje sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse 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.

Član 31

Za lekove koji zahtevaju posebni temperaturni režim, podnosilac zahteva dostavlja zapis o temperaturnom monitoringu iz člana 18. ovog pravilnika.

Član 32

Agencija, u postupku posebne kontrole kvaliteta leka, može da zatraži od podnosioca zahteva dodatnu količinu uzoraka i referentnih standarda.

Član 33

Agencija izdaje sertifikat analize o izvršenoj posebnoj kontroli kvaliteta leka (*batch release* sertifikat).

U postupku posebne kontrole leka radi izdavanja sertifikata o puštanju serije leka u promet Agencija može da vrši kontrolu i onih parametara kvaliteta, odnosno da vrši kontrolu i drugim analitičkim postupcima koji nisu navedeni u njihovim specifikacijama, ako za to postoje opravdani stručni razlozi.

8. Vanredna kontrola kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva

Član 34

Vanredna kontrola je kontrola kvaliteta koja se, na predlog inspektora za lekove i medicinska sredstva nadležnog ministarstva i Agencije, vrši u cilju rešavanja uočenih problema (prijava sumnje u kvalitet leka, odnosno medicinskog sredstva, odnosno uočeno odstupanje od standarda kvaliteta).

Član 35

Zahtev sa uzorkom za vršenje vanredne kontrole leka, odnosno medicinskog sredstva Agenciji dostavljaju inspektori za lekove i medicinska sredstva nadležnog ministarstva, sa obrazloženjem za njeno sprovođenje.

Količina leka, odnosno medicinskog sredstva koju je potrebno dostaviti je najmanja količina kojom se može izvršiti vanredna kontrola kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva.

9. Prijavljivanje sumnje u kvalitet leka, odnosno medicinskog sredstva

Član 36

Pacijent, zdravstveni radnik, proizvođač leka, odnosno medicinskog sredstva, u prometu na malo, odnosno u prometu na veliko lekova, odnosno medicinskih sredstava, kao i nosilac dozvole za lek, odnosno nosilac upisa u Registar koji posumnja u kvalitet i bezbednost leka, odnosno medicinskog sredstva, prijavljuje sumnju nadležnom ministarstvu.

Na osnovu prijave sumnje u kvalitet i bezbednost leka, odnosno medicinskog sredstva nadležni inspektori dostavljaju Agenciji uzorke serije leka, odnosno medicinskog sredstva u čiji kvalitet se sumnja, radi vanredne kontrole kvaliteta.

Odstupanje od standarda kvaliteta može da bude prijavljeno nadležnom ministarstvu, odnosno Agenciji i putem međunarodnog sistema brzog obaveštavanja (RAN).

Obrazac prijave iz stava 1. ovog člana dat je u Prilogu 1. i Prilogu 2. koji su odštampani uz ovaj pravilnik i čine njegov sastavni deo.

10. Klasifikacija odstupanja od standarda kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva

Član 37

U zavisnosti od stepena rizika po pacijenta, odstupanje od standarda kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva može biti sledeće:

1) Klase I, odnosno takvo odstupanje od standarda kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva koje može da ugrozi život i zdravlje pacijenata.

Odstupanje od standarda kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva klase I nastaje u slučaju:

- kada je pogrešno upakovan lek, odnosno medicinsko sredstvo (neusaglašeni proizvod i etiketa u pogledu sadržaja);

- kada je pogrešno obeležena jačina leka, odnosno medicinskog sredstva koja može da dovede do ozbiljnih medicinskih posledica;

- mikrobiološke kontaminacije sterilnih, parenteralnih ili oftalmoloških lekova, odnosno medicinskih sredstava;

- hemijske kontaminacije, koja može da dovede do ozbiljnih medicinskih posledica;

- zamene leka, odnosno medicinskog sredstva (više od jednog pakovanja);

- kada je pogrešna aktivna supstanca upotrebljena za izradu, koja može da dovede do ozbiljnih medicinskih posledica.

2) Klase II, odnosno takvo odstupanje od standarda kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva koje može da prouzrokuje oboljenje ili može da dovede do izostanka lečenja.

Odstupanje od standarda kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva klase II nastaje u slučaju:

- kada je pogrešno obeležen lek, odnosno medicinsko sredstvo (pogrešan ili nedostaju reči ili cifre);

- kada nedostaju ili su pogrešni podaci u uputstvu za lek, odnosno medicinsko sredstvo;

- mikrobiološke kontaminacije leka, odnosno medicinskog sredstva koje ne pripada grupi parenteralnih ili oftalmoloških sterilnih lekova, sa medicinskim posledicama;

- hemijske ili fizičke kontaminacije (prisustvo nečistoća, unakrsna kontaminacija, čestična kontaminacija);

- zamene leka, odnosno medicinskog sredstva (pogrešno upakovan lek, odnosno medicinsko sredstvo);

- neusaglašenosti kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva sa specifikacijom (sadržaj, stabilnost, volumen punjenja);

- nesigurnog zatvaranja, koja može da dovede do ozbiljnih medicinskih posledica (citotoksični lekovi, grupa lekova sa jakim dejstvom).

3) Klase III, odnosno odstupanje od standarda kvaliteta koje ne pripada klasi I ili II, ali je potrebno povlačenje leka iz drugih razloga.

Odstupanje od standarda kvaliteta leka klase III nastaje u slučaju:

- kada je pogrešno obeležen lek, odnosno medicinsko sredstvo (pogrešan ili nedostaje broj serije ili rok trajanja);

- kada je neispravno zatvaranje;

- kontaminacije (mikrobiološka neispravnost ili kontaminacija, čestična kontaminacija).

11. Prijavljivanje sumnje u pojavu lažnog leka

Član 38

Na prijavi iz člana 36. stav 4. ovog pravilnika, nadležnom ministarstvu prijavljuje se bez odlaganja sumnja u pojavu lažnog leka.

III SERTIFIKAT ANALIZE AGENCIJE

Član 39

Agencija, u skladu sa Zakonom, izdaje sertifikat analize leka odnosno medicinskog sredstva o izvršenoj laboratorijskoj, odnosno dokumentacionoj kontroli kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva.

Sertifikat analize iz stava 1. ovog člana sadrži sledeće podatke:

- 1) naziv dokumenta (npr. sertifikat analize);
- 2) jednoznačnu identifikaciju sertifikata analize (broj sertifikata) i identifikaciju svake strane kojom će se osigurati prepoznavanje da je ona deo sertifikata analize;
- 3) kontrolni broj uzorka;
- 4) naziv nosioca dozvole za lek, odnosno nosioca upisa medicinskog sredstva u Registar;
- 5) naziv podnosioca zahteva;
- 6) naziv proizvođača;
- 7) vrstu kontrole kvaliteta;
- 8) ime leka i internacionalni nezaštićeni naziv aktivne supstance ako postoji, odnosno generičko ili hemijsko ime, farmaceutski oblik, jačinu i veličinu pakovanja, odnosno vrstu i generički naziv medicinskog sredstva;
- 9) broj serije;
- 10) veličinu serije;
- 11) rok upotrebe;
- 12) datum dostavljanja uzorka;
- 13) datum dostavljanja dokumentacije;
- 14) datum izdavanja sertifikata;
- 15) potpis odgovornih lica o izvršenoj laboratorijskoj, odnosno dokumentacionoj kontroli kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva i potpis direktora Agencije.

1. Dodatni podaci na sertifikatu

Član 40

Dodatni podaci na sertifikatu analize odnose se na:

- 1) rezultate ocene usaglašenosti pakovanja leka, odnosno medicinskog sredstva i uputstva za lek, odnosno uputstva za upotrebu medicinskog sredstva;
- 2) ocenu dodatne opreme (npr. medicinska sredstva koja su sastavni deo leka);
- 3) naziv laboratorije sa kojom je podugovorena analiza;
- 4) 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;
- 5) druge podatke za koje je Agencija ocenila da treba da se nalaze na sertifikatu.

Član 41

Sertifikat analize za laboratorijsku kontrolu kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva, pored podataka iz člana 39. ovog pravilnika, sadrži rezultate o sprovedenom analitičkom ispitivanju (ispitivani parametri, upotrebljene metode, specifikacijske granice i rezultati ispitivanja), sa zaključkom da lek, odnosno medicinsko sredstvo odgovara, odnosno ne odgovara standardu kvaliteta.

Za izvršenu posebnu laboratorijsku kontrolu kvaliteta lekova Agencija izdaje sertifikat o puštanju serije leka u promet.

Sertifikat analize dokumentacione kontrole kvaliteta leka odnosno medicinskog sredstva pored podataka iz člana 39. ovog pravilnika, sadrži zaključak da lek odnosno medicinsko sredstvo odgovara, odnosno ne odgovara standardu kvaliteta.

Sertifikat analize iz st. 1. i 2. ovog člana, može da sadrži i podatke iz člana 40. ovog pravilnika.

Član 42

Sertifikat analize Agencija izdaje nosiocu dozvole za lek, odnosno nosiocu upisa medicinskog sredstva u Registar, kao i podnosiocu zahteva koji ima ovlašćenje nosioca dozvole za lek, odnosno nosioca upisa medicinskog sredstva u Registar za preuzimanje sertifikata od Agencije.

Agencija na svom sajtu objavljuje spisak izdatih sertifikata analize za dokumentacionu i posebnu kontrolu.

2. Sertifikat analize vanredne kontrole

Član 43

Za lekove, odnosno medicinska sredstva za koje je, u postupku vanredne kontrole kvaliteta, utvrđeno da odstupaju od standarda kvaliteta Agencija dostavlja sertifikat analize nadležnom ministarstvu sa predlozima da obustavi, zabrani promet ili povuče seriju tog leka, odnosno seriju medicinskog sredstva iz prometa.

Član 44

Za lekove, odnosno medicinska sredstva za koje je, u postupku bilo koje vrste kontrole kvaliteta, utvrđeno da odstupaju od standarda kvaliteta Agencija izdaje sertifikat analize, koji obeležava crvenom ili žutom linijom u zavisnosti od odstupanja od standarda kvaliteta i to:

1) crvena linija na sertifikatu analize leka, odnosno medicinskog sredstva znači da lek, odnosno medicinsko sredstvo ne odgovara standardu kvaliteta;

2) žuta linija na sertifikatu analize leka, odnosno medicinskog sredstva znači da lek, odnosno medicinsko sredstvo odgovara standardu kvaliteta ali da podaci na pakovanju i uputstvu za lek, odnosno uputstvu za upotrebu medicinskog sredstva nisu usaglašeni sa Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima i propisima donetim za sprovođenje tog zakona i da mogu da dovedu do nedoumica, zablude ili nepravilnosti pri upotrebi leka, odnosno primeni medicinskog sredstva.

O sertifikatu analize sa crvenom linijom Agencija obaveštava nadležno ministarstvo sa predlogom da obustavi, zabrani promet ili povuče seriju tog leka, odnosno seriju medicinskog sredstva iz prometa.

O sertifikatu analize sa žutom linijom Agencija obaveštava nadležno ministarstvo.

Agencija može da predloži nadležnom ministarstvu sprovođenje vanredne kontrole i drugih serija istog leka, odnosno medicinskog sredstva.

Ukoliko Agencija za tri serije leka, odnosno medicinskog sredstva utvrdi isto odstupanje od standarda kvaliteta navedenog u sertifikatu iz stava 2. ovog člana, Agencija predlaže nadležnom ministarstvu da obustavi, zabrani promet ili povuče taj lek, odnosno medicinsko sredstvo iz prometa.

Ukoliko Agencija za tri serije leka, odnosno medicinskog sredstva utvrdi iste nedostatke navedene u sertifikatu iz stava 3. ovog člana Agencija predlaže nadležnom ministarstvu da obustavi promet tog leka odnosno medicinskog sredstva.

3. Rok za izdavanje sertifikata analize

Član 45

Agencija je dužna da od dana dostavljanja potpunog zahteva, u skladu sa zakonom, izda sertifikat analize najkasnije:

- u roku od 30 dana za laboratorijsku kontrolu kvaliteta;
- u roku od osam dana za dokumentacionu kontrolu kvaliteta leka;
- u roku od 45 dana u slučaju da Agencija dostavlja uzorke leka ili medicinskog sredstva drugom pravnom licu koje će izvršiti laboratorijsku kontrolu kvaliteta.
- u roku od 60 dana u slučaju obavezne kontrole kvaliteta svake serije leka (za vakcine, serume, toksine, alergene, lekove iz krvi i krvne plazme).

Član 46

Agencija vrši kontrolu kvaliteta samo na osnovu potpunog zahteva, koji sadrži propisanu dokumentaciju, uzorke za analitičko ispitivanje, referentne standarde, kao i dokaz o plaćenim tarifama.

Ukoliko zahtev nije potpun, odnosno ne sadrži podatke iz čl. 7, 8, 16 i 18. Agencija pismeno obaveštava predlagača da zahtev dopuni traženim podacima u roku od 15 dana od dana prijema obaveštenja.

Rok iz člana 45. ovog pravilnika ne teče od dana kada Agencija od podnosioca zahteva zatraži dodatne podatke i nastavlja da teče od dana dostavljanja traženih podataka.

Ukoliko podnosilac zahteva ne dostavi traženu dokumentaciju u roku iz stava 2. ovog člana Agencija ne sprovodi kontrolu kvaliteta iz stava 1. ovog člana o čemu obaveštava podnosioca zahteva.

IV STUPANJE NA SNAGU

Član 47

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenom glasniku Republike Srbije".

Prilog 1.**PRIJAVA SUMNJE U KVALITET, ODNOSNO Odstupanja od standarda kvaliteta leka, odnosno medicinskog sredstva****HITNO**

		Broj prijave:					
Ministarstvo ul. Nemanjina 11000 Beograd	zdravlja 22-26	Tel:					
Klasa odstupanje od standarda kvaliteta (zaokružiti):	Tip proizvoda (zaokružiti): lek medicinsko sredstvo						
<table border="1"><tr><td>I</td><td>II</td><td>II</td><td>lažni lek</td></tr></table>	I	II	II	lažni lek			
I	II	II	lažni lek				
Naziv proizvoda:	Farmaceutski oblik:						
Jačina:	Vrsta i veličina pakovanja:						
Broj serije:	Rok upotrebe:						
Nosilac dozvole za lek, odnosno nosilac upisa medicinskog sredstva u Registar:							
Proizvođač:							
Opis uočenog odstupanja od standarda kvaliteta:							
Datum i vreme uočenog odstupanja od standarda kvaliteta:							
Ime, prezime i broj telefona lica koje je uočilo odstupanje od standarda kvaliteta, kao i naziv i adresa pravnog lica u kome je zaposleno to lice:							
Broj raspoloživih uzoraka:		Zdravstvena ustanova u kojoj je primenjen lek:					
Mere preduzete u odnosu na pacijenta:							
Ime, prezime i broj telefona lica koje prijavljuje odstupanje od standarda kvaliteta:							
Potpis lica koje je primilo prijavu:		Datum prijave:	Vreme prijave:				
		prijema	prijema				

Prilog 2**PRIJAVA SUMNJE U KVALITET, ODNOSNO OdstUPANJA OD STANDARDA KVALITETA LEKA, ODNOSNO MEDICINSKOG SREDSTVA****HITNO**

		Broj prijave:					
Ministarstvo poljoprivrede, trgovine, šumarstva i vodoprivrede ul. Nemanjina 22-26 11000 Beograd		Tel:					
Klasa odstupanje od standarda kvaliteta (zaokružiti): <table border="1"><tr><td>I</td><td>II</td><td>II</td><td>lažni lek</td></tr></table>		I	II	II	lažni lek	Tip proizvoda (zaokružiti): lek medicinsko sredstvo	
I	II	II	lažni lek				
Naziv proizvoda:		Farmaceutski oblik:					
Jačina:		Vrsta i veličina pakovanja:					
Broj serije:		Rok upotrebe:					
Nosilac dozvole za lek, odnosno nosilac upisa medicinskog sredstva u Registar:							
Proizvođač:							
Opis uočenog odstupanja od standarda kvaliteta:							
Datum i vreme uočenog odstupanja od standarda kvaliteta:							
Ime, prezime i broj telefona lica koje je uočilo odstupanje od standarda kvaliteta, kao i naziv i adresa pravnog lica u kome je zaposleno to lice:							
Broj raspoloživih uzoraka:		Veterinarska organizacija u kojoj je primenjen lek:					
Mere preduzete u odnosu na pacijenta:							
Ime, prezime i broj telefona lica koje prijavljuje odstupanje od standarda kvaliteta:							
Potpis lica koje je primilo prijavu:		Datum prijave:	Vreme prijave:				