



KOMPARATIVNE PRAKSE U PROIZVODNJI, REGISTRACIJI I DISTRIBUCIJI LJEKOVA I MEDICINSKIH SREDSTAVA





KOMPARATIVNE PRAKSE U PROIZVODNJI, REGISTRACIJI I DISTRIBUCIJI LJEKOVA I MEDICINSKIH SREDSTAVA

Osnovni pregled regulative EU i SAD

Podgorica, septembar 2016. godine

KOMPARATIVNE PRAKSE U PROIZVODNJI, REGISTRACIJI I DISTRIBUCIJI LJEKOVA I MEDICINSKIH SREDSTAVA

Izdavač:

Centar za monitoring i istraživanje

Tel/fax: +382 (0) 20 511 424

e-mail: cemi@t-com.me

www.cemi.org.me

Za izdavača:

mr Zlatko Vujović

Autor:

Marko Savić

NAPOMENA: Izveštaj je izrađen u okviru projekta „Liječenje zdravstvenog sistema Crne Gore“ koji je podržan kroz program „Criminal justice civil society program (CJCSP)“ i finansiran od strane ambasade Sjedinjenih Američkih Država u Podgorici.

Mišljenja, nalazi i zaključci u ovom dokumentu predstavljaju stavove autora i ne odražavaju neophodno stavove United States Department of State.

UVOD

Uslovi i načini proizvodnje lijekova u Crnoj Gori propisani su pravilnicima o bližim uslovima i načinu utvrđivanja ispunjenosti uslova za obavljanje proizvodnje lijekova (“Službeni list CG”, br. 72/15) i o bližim uslovima i dokumentaciji potrebnoj za odobravanje i sprovođenje kliničkih ispitivanja lijekova za upotrebu u humanoj medicini (“Službeni list CG” br. 2/14). Tim pravilnicima, koje je izradila Agencija za lijekove, određeni su principi dobre proizvođačke prakse, koja propisuje da se lijekovi i medicinska sredstva konstantno proizvode i kontrolišu u skladu sa standardima kvaliteta odgovarajućim za njihovu namjenu, što znači da se kontrolišu kako tehnički uslovi proizvodnje tako i profesionalni. Preciznije, to znači da je uređeno ko, u kakvim prostorijama i na kakvim uređajima može proizvoditi lijekove, kako ih mora pakovati, a kako skladištiti medicinski otpad i dr.

Važeći propisi u ovoj oblasti u Crnoj Gori predstavljaju smjernice dobre proizvođačke prakse i samo prevedeni uvodni dio većeg korpusa EU propisa, a ostatak se očekuje da bude preveden u trećem kvartalu 2016. Zakonodavstvo koje uređuje ovu oblast ne poznaje Pravilnik o načinu razvrstavanja i upisa u registar medicinskih sredstava, ta oblast se uređuje samo Zakonom o medicinskim sredstvima (“Sl.list RCG” br.79/04 i “Sl.list CG” br.53/09), kojim se, propisuje da bliže uslove o pojedinim postupcima iz navedenog zakona utvrđuje nadležno Ministarstvo zdravlja. Tokom registracije trebalo bi da se procjenjuje kvalitet, bezbjednost i efikasnost lijeka, ali i kontroliše da li je lijek upravo ono što se u dokumentaciji tvrdi, tj. da li zaista posjeduje ta svojstva i da li je tog porijekla.

U studiji CeMI-ja iz 2013. godine koja se bavila korupcijom u zdravstvenom sistemu kao jedna od glavnih primjedbi istaknuta je činjenica da je tada važeća regulativa u oblasti lijekova i medicinskih sredstava bila djelimično usklađena sa međunarodnim i propisima Evropske unije. U proteklom periodu su usvojeni “Pravilnik o bližim uslovima i načinu upisa lijeka u Registar homeopatskih lijekova” (Sl. list CG, br. 6/2015), “Pravilnik o bližim uslovima i načinu upisa lijeka u Registar tradicionalnih biljnih lijekova” (Sl. list CG, br. 4/2015), kao i “Pravilnik o bližim uslovima u načinu utvrđivanja ispunjenosti uslova za obavljanje prometa lijekova na veliko” (Sl. list CG, br. 72/2015). Očekuje se

da će oblast novih terapija biti regulisana i novim Zakonom o lijekovima, koji je planiran da bude usvojen u prvom kvartalu 2017. Korak naprijed u odnosu na period prije tri godine, napravljen je i u smislu usvajanja Smjernica dobre kliničke prakse(objavljene 28.01.2014.), kao i smjernica za Kliničko ispitivanje lijekova u pedijatrijskoj populaciji (objavljene 28.01.2014.). U narednom periodu se očekuje donošenje dokumenata dobre proizvođačke i dobre apotekarske prakse (koja je u završnoj fazi usvajanja).

U ovoj studiji ćemo predstaviti ključne propise (jer je ova oblast i na nivou EU i na nivou SAD regulisana ogromnim brojem direktiva, pravilnika, zakona) Evropske unije u ovoj oblasti, kao i propise koji važe u Sjedinjenim Američkim Državama. Cilj je napraviti kratak pregled načina na koji su uređene oblasti proizvodnje, registracije i distribucije lijekova i medicinskih sredstava u EU i SAD, sa naznakom da ovu oblast uređuje veliki broj direktiva i propisa u oba odabrana slučaja za komparaciju. Agencija za lijekove i medicinska sredstva u svojim aktima direktno referiše na pravni akt EU, koji predstavlja izvor informacija, a sve zbog nemogućnosti kompletnog prevoda direktiva koje se kontinuirano mijenjaju i dopunjuju.

1. REGULACIJA MEDICINSKIH APARATA U SJEDINJENIM AMERIČKIM DRŽAVAMA I U EVROPSKOJ UNIJI

Milioni pacijenata širom svijeta zavise od stalne proizvodnje i distribucije niza medicinskih uređaja za uspostavljanje dijagnoze i upravljanje raznim bolestima. U Sjedinjenim Američkim Državama, Administracija za hranu i lijekove (FDA)¹ je institucija koja je zadužena za

provjere kvaliteta, načina proizvodnje, proizvođačavisoko rizičnih aparata. Iako je ova oblast regulisana detaljnim procedurama, neki eksperti, kao što su eksperti na Institutu za medicinu, predložili su da aktuelne procedure prije izlaska na tržište medicinskog aparata treba dodatno pojačati, kako

1 The Food and Drug administration (FDA)

bi se napravile razlike i izbjegla poređenja sa aparatima koji se već nalaze na tržištu, a sa kojima novi mogu imati samo određene sličnosti. Poređenje regulisanja uređaja u SAD sa načinom regulisanja u Evropi je česta pojava. Izvještaji navode da pacijenti u Evropi imaju pristup nekim visoko rizičnim medicinskim uređajima prije nego pacijenti u SAD, kao što su koronarni stent² i zamjena zglobova. Političari u SAD i EU, odmjeravaju ove kritike i to je prilika da uporede ova dva sistema i uzmu u obzir argumente za poboljšanje oba sistema.³

1.1 Sjedinjene Američke Države

Pravni akti koji uređuju proizvodnju i distribuciju medicinskih uređaja iz 1976. daju FDA primarnu nadležnost da reguliše proizvodnju i ditribuciju medicinska sredstava kroz neophodno dobijanje "razumnog uvjerenja o bezbjednosti i efikasnosti" prije njihovog izaska na tržište. Ovaj zakon je izmijenjen nekoliko puta, uključujući izmjene vezane za naknade za korisnike medicinskih proizvoda i one vezane za „modernizaciju“ zakona iz 2012. godine kroz usvajanje Zakona o troškovima za korisnike za medicinskih proizvoda i modernizaciju (The Medical Device User Fee and Modernization Act) koji je odredio da kompanije koje proizvode medicinske uređaje plaćaju nadoknade FDA-u kada plasiraju novi uređaj na tržište.

Svaki tip uređaja se odobrava od strane FDA koja ih postavlja u jednu od tri regulatorneklase na osnovu svog rizika i neophodneprocjene koja ukazuje na bezbjednost i efikasnost. Većina uređaja koji pripadaju prvoj klasi npr.stetoskopi⁴, su nisko rizični i predstavljaju predmet „opšte kontrole“. Uređaji druge klase (kompjuterizovana tomografija, skener) ispunjavaju opštu kontrolu, kao i „posebne kontrole“, kao što su dodatni zahtjevi za etiketiranje. Uređajima treće klase pripadaju dubinski stimulatori mozga i određeni složeni implantati, koji iziskuju kliničke studije koje ocjenjuju sigurnost i efikasnost uređaja.

2 Koronarni stent – Cjevčica od metalne mrežice koja se postavlja u suženi ili zatvoreni dio koronarne arterije s ciljem otvaranja i uspostavljanja normalnog protoka krvi.

3 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMhle1113918#t=article>

4 Stetoskop – Drvena ili metalna slušalica koja služi za ispitivanje plućnih promjena.

Mjesta na kojima se koriste odobreni uređaji moraju prijaviti ozbiljne neželjene događaje FDA-u i proizvođačima. Pored toga, FDA može sprovesti inspekciju, i zahtijevati od proizvođača visokorizičnih uređaja da sprovedu studije odobrenja i pokrenu opoziv.⁵

1.2 Evropska unija

Do 1990.godine svaka zemlja je imala svoj pristup evaluaciji uređaja. Za regulaciju neujednačenog i složenog tržišta, zemlje članice usvajaju Conformité Européenne (CE)6putem čega su medicinski uređaji , kao i ostala komercijalna roba u prometu, regulisani. Ove direktive kategorizuju uređaje u četiri klase (I, IIa, IIb i III) na osnovu povećanja rizika koji je povezan sa njihovom primjenom.

U zemljama Evropske unije nadležni organi vrše nadzor nad odobrenim uređajima, kao što su npr. Regulatorne agencije lijekova i zdravstvenih proizvoda u Velikoj Britaniji i Francuska agencija za bezbjednost zdravstvenih proizvoda. Nad uređajima sa najnižom stopom rizika koji su proglašeni od strane nadležnih organa, može se sprovesti inspekcijau cilju potvrde proizvodnih standarda i razmatranja tehničke dokumentacije za uređaj.

U fazi nakon izlaska na tržište, proizvođači su dužni da prijave sva ozbiljna, neželjena dejstva nadležnim organima. Još od 1998.godine, svaki nadležni organ (ali ne i javnost) je imao pristup Evropskoj banci podataka o medicinskim uređajima (EUDAMED)⁷. Ova baza podataka skladišti informacije o proizvođačima, podatke koji se odnose na odobrenja i kliničke studije, kao i detalje odogađajima nakon stavljanja uređaja na tržište.⁸

5 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMhle1113918#t=article>

6 Conformité Européenne- CE je oznakakojase koristizabilježenjeproizvodakoji se prodaju u okviruEvropskogekonomskogprostora (EEA).

7 European Databank on Medical Devices

8 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMhle1113918#t=article>

2. KAKO SEREGULIŠE PROIZVODNJA, REGISTRACIJAI DISTRIBUCIJA LJEKOVAU SJEDINJENIM AMERIČKIM DRŽAVAMA?

Zadatak Centra za ispitivanje i istraživanje lijekova (CDER)⁹ koji radi u okviru FDA, jeste da obezbijedi i osigura da lijekovi koji se prodaju u ovoj zemlji budu sigurni i djelotvorni. CDER se ne bavi testiranjem lijekova, mada kancelarija ovog centra nadležna za testiranje i istraživanje sprovodi ograničena istraživanja u oblasti kvaliteta lijekova, njegove uspješnosti i sigurnosti.

CDER je najveći centar od svih FDA centara kojih ima ukupno šest. Ima odgovornost kako nad propisanim i nepropisanim lijekovima, tako i nad samim izdavanjem istih. CDER obavlja najvažniji zadatak u oblasti zdrastva, a to je da vodi računa o sigurnosti lijekova koji se prodaju na teritoriji SAD-a.

Kompanije mogu podnijeti zahtjev za uvođenjem novog lijeka (NDA) na tržište SAD-a. Odgovornost za testiranje i dostavljanja dokaza o sigurnosti i efikasnosti lijeka je na proizvođaču. Tim ljekara, statističara, hemičara, farmaceuta i drugih naučnika iz CDER, razmatra dostavljene dokaze. Nalaz tima na kraju sadrži sve podatke o lijeku i predloženo etiketiranje.

Novi lijekovi, a ujedno i novi proizvodi često su pod strogom zaštitom u procesu razvoja. Kada istekne period zaštite i period drugih ekskluzivnosti na ime brenda tog lijeka, proizvođači mogu da zatraže od FDA da proda „osnovnu“ verziju lijeka.¹⁰

U okviru sistema koji reguliše proizvodnju, distribuciju i registraciju lijekova rade i dvije kancelarije nadležne za praćenje ovih procesa. **Kancelarija za kvalitet proizvodnje** prati kvalitet proizvodnje lijekova, sadržine recepata, kao i kvalitet procesa izdavanja lijekova bez recepta. Zahtjevi kojima se rukovodi ova Kancelarija je da lijekovi moraju biti proizvedeni u skladu sa uslovima dobre proizvođačke prakse. Usklađenost sa ovim zahtjevima Kancelarija određuje preko inspekcije i na osnovu procjene usklađenosti. Nakon odobrenja, rutinske

9 Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

10 <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/default.htm>

inspekcije FDA procjenjuju stanje kontrole procesa i postrojenja, na osnovu procedura i kriterijuma inspeksijske procedure koju je razvila ova kancelarija u sklopu FDA. Kancelarija za farmaceutski kvalitet (eng. *OPQ*), je nova kancelarija u okviru CDER, i to je jedinica u organizaciji koja je posvećena kvalitetu farmaceutskih proizvoda. Otpočela je sa radom u januaru 2015. godine, u cilju omogućavanja bolje usklađenosti svih funkcija u određivanju kvaliteta lijekova u okviru CDER, uključujući pregled, inspekciju i istraživanje. OPQ kombinuje sve ove funkcije u jednu „super kancelariju“, stvarajući jedan kvalitetan glas u poboljšanju nadzora nad kvalitetom tokom životnog ciklusa proizvodnje lijeka. OPQ stvara jedinstveni program za određivanje kvaliteta lijeka u svim fazama njegove proizvodnje, bez obzira da li se proizvodi u zemlji ili inostranstvu, u svim oblastima - novi lijekovi, generički lijekovi, i lijekovi koji se izdaju bez recepta.

2.1 Dobra proizvođačka praksa SAD

Glavni regulatorni standard za obezbjeđivanje kvaliteta farmaceutskih proizvoda je *trenutno stanje dobre proizvođačke prakse* (eng. *CGMPs*) u FDA za ljudsku primjenu farmaceutskih proizvoda. Potrošači očekuju da svaka serija lijekova koje koriste ispuni standard kvaliteta i da stoga lijekovi budu sigurni i efektivni. Većina ljudi, međutim, nije svjesna kriterijuma dobre proizvođačke prakse, kao ni aktivnosti koje sprovodi FDA. Činjenica je da su ovakve ekspertske agencije izuzetno dobro organizovane, pa tako i Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS). Međutim, šira javnost je slabo upoznata sa svim aktivnostima ovih agencija, koje su više bazirane na sprovođenje svojih stručnih aktivnosti. Nedavno je FDA najavila da je preduzet veliki broj regulatornih akcija protiv proizvođača lijekova na osnovu nedostatka u poštovanju kriterijuma dobre proizvođačke prakse.

Šta su *CGMPs*? *CGMP* je regulacija trenutnog stanja dobre proizvođačke prakse koju podržava FDA. *CGMP* obezbjeđuje sisteme koji osiguravaju odgovarajući dizajn, monitoring, i kontrolu procesa proizvodnje i postrojenja. Privrženost *CGMP*-u obezbjeđuje identitet, snagu, kvalitet, i čistoću lijekova tako što se zahtijeva od proizvođača lijekova da adekvatno kontrolišu procese proizvodnje. Ovo uključuje uspostavljanje čvrstih i kvalitetnih sistema menadžmenta

(upravljanja), dobavljanje sirovina odgovarajućeg kvaliteta, uspostavljanje snažnih operativnih procedura, otkrivanje i istragu odstupanja od kvaliteta proizvoda i održavanje pouzdane laboratorije za testiranje.

Ovaj formalni sistem kontrole u farmaceutskoj kompaniji, ukoliko se pravilno izvede u praksi, pomaže da se spriječe slučajevi zagađivanja, miješanja, odstupanja, neuspjeha i grešaka. Ovo garantuje da lijekovi ispune standarde kvaliteta.

Zahtjevi CGMP su napravljeni fleksibilnim kako bi dozvolili svakom proizvođaču posebno da odluči koji je najbolji način da primijeni neophodne kontrole tako što koriste ispravan naučni dizajn, metode proizvodnje i procedure testiranja. Fleksibilnost u ovim regulacijama dopušta kompanijama da koriste moderne tehnologije i inovativne pristupe kako bi postigli bolji kvalitet kroz neprestano poboljšanje. Prema tome, "C" u CGMP predstavlja "current" (trenutno), što obavezuje kompanije da koriste tehnologije i sisteme koji su savremeni kako bi bili u skladu sa zahtjevima. Sistemi i oprema koji su bili najbolji za sprečavanje zagađenja, miješanja i grešaka prije 10 ili 20 godina, danas su ispod svih standarda.

Važno je primijetiti da su CGMP minimalni zahtjevi. Mnogi proizvođači farmaceutskih proizvoda već sada primjenjuju složene, moderne i kvalitetne sisteme i pristupaju rješavanju rizičnih situacija na način koji prevazilazi ove minimalne standarde.

Korisnik uglavnom ne može da uoči (putem mirisa, dodira ili pogleda) da li je lijek siguran za upotrebu i da li će biti efikasan. Dok CGMP zahtijeva testiranje, samo testiranje nije dovoljno da bi se obezbijedio kvalitet. U većini slučajeva testiranje se vrši na uzorku iz serije (npr. proizvođač testira 100 tableta iz serije koja ima 2 miliona tableta), tako da se većina tableta može pustiti u prodaju, a da nijesu sve podlegle testiranju. Stoga je važno da su lijekovi proizvedeni pod odgovarajućim uslovima i procedurama koje CGMP zahtijeva kako bi se obezbijedilo da je kvalitet ugrađen u proces dizajna i proizvodnje prilikom svakog koraka proizvodnje. Ustanove koje su u dobrom stanju, oprema koja je ispravno održavana i korištena, zaposleni koji su kvalifikovani i u potpunosti obučeni, i procesi koji su pouzdani i reproduktivni, su samo par primjera kako CGMP zahtjevi doprinose obezbjeđivanju sigurnosti i efikasnosti medicinskih lijekova.

FDA provjerava ustanove za proizvodnju farmaceutskih proizvoda, uključujući ustanove koje proizvode aktivne sastojke kao i one koje proizvode finalni proizvod. Inspekcija se vrši prema standardnoj proceduri i sprovodi ih veoma obučeno osoblje FDA. FDA se takođe oslanja na izvještaje javnosti i industrije o potencijalno neispravnom proizvodu. FDA često koristi ove izvještaje kako bi odredila mjesto na kojem je inspekcija ili istraga neophodna.

Ako rad kompanije nije u skladu sa zahtjevima CGMP, svaki lijek koji se proizvede smatra se “krivotvornim” pred zakonom. Ova vrsta krivotvorenja znači da lijek nije proizveden pod uslovima koje CGMP zahtijeva. Mada to ne znači da nešto nije u redu sa lijekom. Potrošačima koji trenutno koriste lijekove koje proizvode kompanije koje nisu u skladu sa regulacijama, FDA preporučuje da ne prestanu sa upotrebom lijeka, jer bi to moglo imati loše posljedice na njihovo zdravlje. Korisnici tih lijekova bi trebalo da se konsultuju sa zdravstvenim radnicima prije nego što promijene ili prestanu da koriste lijek. Regulatorne aktivnostiprema kompanijama sa slabim CGMP često imaju za cilj da spriječe mogućnost dolaska na tržište nepouzdanih ili neefektivnih lijekova. Uticaj kršenja ovih zahtjeva zavisi od prirode tih kršenja i od lijekova na koje se to kršenje odnosi. Lijek proizveden kršenjem pravila ipak može ispuniti svoje označene specifikacije i rizik da je lijek nepouzdan ili neefektivan može biti minimalan. Stoga, savjet FDA će biti specifičan za te određene okolnosti, i zdravstveni radnici će biti u mogućnosti da na najbolji način balansiraju rizike i pogodnosti i naprave najbolji izbor za svoje pacijente.

Kompanija može povući taj lijek, ukoliko iz bilo kojih razloga nije uspjela da zadovolji ove predviđene standarde prilikom distribucije lijeka koji ne nudi pogodnosti koje su naznačene, jer na primjer ima premalo aktivnih sastojaka. Ovo štiti javnost od dalje štete tako što se lijek iz prodaje. Kompanije često samostalno ili na „zahtjev“ FDA povuku lijek sa tržišta. Ukoliko kompanija odbije da to uradi, *FDA može da upozori javnost i oduzme lijek*. FDA takođe može *iznijeti slučaj oduzimanja i zabrane lijeka na sudu* kako bi se riješilo kršenje dobre proizvođačke prakse, čak i kada nema neposrednih dokaza oštećenja koje utiče na učinak lijeka. Kada FDA iznese slučaj oduzimanja, ona se *obraća sudu* za dopust koji dozvoljava federalnim zvaničnicima da preuzmu “neispravan” lijek. Kada FDA iznese slučaj zabrane, onda sud može da donese odluku i naredi kompaniji da prestane da krši pravila. Oba slučaja, i oduzimanja i zabrana, često vode do *odluke suda koja treba da odredi kom-*

panijama koje korake treba da preduzmu kako bi ispravili kršenja, što može uključiti popravljanje stanja i opreme, poboljšanje sanitarnih uslova i čistoće, izvršavanje dodatnih testova kako bi se verifikovao kvalitet i poboljšanje obuke za zaposlene. FDA takođe može iznijeti krivične slučajeve zbog kršenja ovih pravila i tražiti kazne i pritvor.

FDA je usvojila i vodič za proizvođače kojim detaljno objašnjava sve aspekte i zahtjeve kvaliteta koji se moraju ispoštovati prilikom proizvodnje i distribucije lijekova. Vodič takođe predviđa i sklapanje *Sporazuma o kvalitetu* između stranaka uključenih u ovaj posao. Pod proizvodnjom se podrazumijevaju procesi pakovanja, držanja, etiketiranja, testiranja. Prava i obaveze ugovornih strana utvrđeni su Federalnim zakonom o hrani, lijekovima i kozmetičkim sredstvima (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the FD&C Act)). Neki od uspostavljenih zahtjeva su: Prije nego što otpočnu sa proizvodnim djelatnostima, vlasnik treba da sprovede *pregled rizika* kojim procjenjuje stepen kontrole koji je potreban za određenog isporučioaca i određeni proizvod ili usluge koju pokriva sporazumom, a na osnovu tog rizika, *procijeniodgovarajući nadzor* nad sprovođenjem ugovora o kvalitetu, kao i da *sprovede aktivnosti* (npr, revizije, materijalne procjene, kvalifikacije). Ugovorne strane treba da definišu odgovornosti i komunikacione procese za aktivnosti vezane za dostizanje određenog stepena kvaliteta, kao i način dokumentovanja pisanih tragova o svakom segmentu poštovanja ugovora.¹¹ Ovaj dokument opisuje i niz mjera koje pomažu Agenciji da procijeni kvalitet prostora i procedura koje proizvođač koristi kako bi napravio lijekove i biološka sredstva koje FDA reguliše. Ovo uključuje propisivanje lijekova i određenih bioloških proizvoda. Ove smjernice takođe ohrabruju proizvođače da sami sprovedu opsežne mjere kvaliteta svojih proizvoda. Pomenuti *Sporazum o kvalitetu* predstavlja okosnicu funkcionisanja ovog sistema, i ima detaljno postavljene zahtjeve koji se moraju ispoštovati.

1. *Odgovornosti*. Ugovorne strane mogu da odaberu format ugovora – matrice, grafike, narativni ugovor ili kombinacija svih ovih. Ono što je važniji dio ovog dijela procesa je određivanje odgovorne strane za sprovođenje kriterijuma dobre proizvođačke prakse. Važno je istaći da podjela odgovornosti ne oslobađa bilo koju stranu od usklađenosti

11 Guidance for Industry, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM353925.pdf>

sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse koji ne moraju biti posebno navedeni u ugovoru. Posebno, ovaj dio Sporazuma treba da bude jasan u pogledu odgovornosti za distribuciju proizvoda. Sporazum treba da sadrži i jasnu komunikacionu strategiju za sprovođenje i komuniciranje sa ugovornim stranama i javnostima, redovne revizije poštovanja kriterijuma kvaliteta, kao i revizija koje se sprovode za konkretne slučajeve.

2. *Postrojenja i oprema.* Ugovorne strane treba da identifikuju konkretne lokacije na kojima će se vršiti proizvodni procesi zajedno sa adresama i određenim uslugama. Ovim dijelom Sporazuma treba da se ukaže koja stranka će biti odgovorna za sprovođenje validacije, kvalifikacije i aktivnosti održavanja opreme, sistema, kao što su informacione tehnologije i automatizovani kontrolni sistem, monitoring uticaja na životnu sredinu, komunalije, i bilo koje druge opreme i objekata koji se moraju održavati da bi se izvršile ugovorene proizvodne operacije.
3. *Upravljanje materijalima.* U ovom dijelu, stranke treba da ukažu koja je odgovorna za postavljanje specifikacije za sirovine; reviziju, kvalifikaciju, i praćenje dobavljača tih materijala; i sprovođenje potrebnog uzorkovanja i ispitivanja. Sporazum o kvalitetu bi trebalo da obuhvati kako će stranke da osiguraju odgovarajuće upravljanje zalihama, uključujući i procedure za obilježavanje, štampanje etiketa, i pomirenje, kao i procedure za karantin i prevenciju miješanja i unakrsne kontaminacije. Osim toga, u Sporazumu treba izdvojiti odgovornosti između stranaka u pogledu skladištenja materijala pod označenim uslovima, uključujući i održavanje traženih uslova skladištenja do prenosa materijala sa jednog mjesta na drugo (da li od postrojenja sa kojim je sklopljen ugovor, vratiti proizvod vlasniku ili poslati drugom ugovorenom postrojenju za dalji rad).
4. *Specifični uslovi za proizvode.* Sporazum o kvalitetu je sveobuhvatan. U tom smislu treba da sadrži i posebne uslove koji se odnose na određeni proizvod ili proizvode koji su uključeni u ugovor. Ugovorne strane mogu odlučiti da uključe ove informacije u dodatku, ili direktno u tijelu Sporazuma. Koji god način odabrali, ovaj dio Sporazuma treba da sadrži specifikacije proizvoda/komponenti; definisane proizvodne operacije, uključujući proces serijske numeracije; odgovornosti za

istek roka, skladištenja i transporta; odgovornosti za proces validacije, uključujući projektovanje, kvalifikacije, i tekuću verifikaciju i praćenje; i odredbe za prisustvo osoblja ugovorne strane ("lice u fabrici") u kako je dogovoreno od strane stranaka.

5. *Laboratorijske kontrole.* Jedinica određena za kvalitet svake strane koja učestvuje u Sporazumu, treba da ima adekvatne laboratorije na raspolaganju za testiranje i odobrenje (ili odbijanje) proizvoda lijekova (na osnovu akta 21 CFR 211.22 (b)¹²). Kvalitet laboratorijskih poslova koje vrši bilo koja strana u Sporazumu u cilju završnih farmaceutskih poslova treba biti u skladu sa trenutnim stanjem dobre proizvođačke prakse na svakoj lokaciji na kojoj se vrše ove vrste radnji. Postupci koji prikazuju kontrolu nad uzorkovanjem i ispitivanjem uzoraka trebaju biti dio ovog Sporazuma. Sve strane u ugovoru (vlasnik i laboratorija) su odgovorne da su metode koje se koriste potvrđene i da su korišćene na odgovarajući način (ukoliko razvoj, kvalifikacija, i validacija nijesu rađene na licu mjesta). Laboratorijska oprema koja se koristi za obavljanje ovih poslova bi trebala da bude kvalifikovana, kalibrisana, i kontrolisana što je primarnom odgovornost laboratorije. Međutim, vlasnik treba da obezbjedi da se ugovor laboratorija iz ugovora poštuje kriterijume dobre proizvođačke prakse, kroz rutinske revizije. Stranke bi takođe trebalo da ukažu ko će biti odgovoran za istragu povodom odstupanja, neusaglašenosti, propusta.
6. *Dokumentacija.* Sporazum treba da sadrži i postupke za vlasnika u cilju pregleda i odobravanja dokumenata i bilo kakve promjene i dopune, kao što su Standardne operativne procedure, proizvodni podaci, specifikacije, laboratorijske evidencije, validacije dokumentacije, istražni podaci, godišnje izvještaje, kao i svim ostalim dokumentima/podacima koji se odnose na proizvod proizveden ili uslugama između ugovorenih strana.

U ovom dijelu cilj je bio predstaviti i pojasniti standarde kvaliteta i dobru proizvođačku praksu, kao i dijelove Sporazuma o kvalitetu, koji mogu biti putokaz za donošenje sličnih dokumenata u Crnoj Gori, u koje se mogu uključiti i neki gore pojašnjeni kriterijumi.

12 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.22>

3. REGULATORNI SISTEM LJEKOVA U EVROPSKOJ UNIJI I EVROPSKA AGENCIJA ZA LJEKOVE

Cilj kojem se teži je dosljedan pristup regulaciji lijekova širom Evropske unije (EU). U ovom dijelu opisaćemo način na koji su lijekovi odobreni i kontrolisani u EU i kako regulatorna mreža lijekova u Evropi, koja obuhvata saradnju između Evropske komisije, organa koji su zaduženi za regulaciju lijekova u zemljama članicama EU i Evropske ekonomske zone (EEA¹³) i Evropska agencije za lijekove (EMA¹⁴), ima za cilj obezbjeđivanje pacijentima pristupa što sigurnijim i efikasnijim lijekovima.

3.1 Regulatorni sistem lijekova u Evropskoj uniji

Regulatorni sistem lijekova u EU zasniva se na mreži regulatornih tijela za lijekove od strane zemlja članica EEA kojih ima ukupno 31, Evropske komisije i EMA. Ovakva mreža čini regulatorni sistem u Evropi jedinstvenim.

Od samog početka stvaranja mreže prepoznata je važnost uključivanja eksperata. Mreža je podržana od strane nekoliko hiljada eksperata širom Evrope, što omogućava najbolje moguće naučne ekspertize i obezbjeđuje naučne savjete najvišeg kvaliteta. Raznolikost eksperata koji su uključeni u regulaciju lijekova u EU podstiče razmjenu znanja, ideja i najbolje prakse između naučnika koji streme najvišim standardima za regulaciju lijekova. Ovim se osnažuje i edukativna strana čitavog procesa, uključuju se mladi naučnici koji kasnije „održavaju“ mrežu potrebnom ekspertizom.

U velikom broju aspekata kada je u pitanju regulacija lijekova, zemlje članice se oslanjaju jedna na drugu za razmjenu informacija, na primjer informisanje o posljedicama konzumiranja određenog lijeka na osnovu podataka dobijenih svoje nacionalne mreže, zatim pregled kliničkih ispitivanja i nadgledanje proizvođača lijekova od strane inspekcije i saglasnost sa Dobrom kliničkom praksom (GCP), Dobrom proizvođačkom praksom (GMP), Dobrom praksom

13 European Economic Area (EEA)

14 The European Medicines Agency (EMA)

distribucije (GDP) i Dobrom praksom farmakovigilance (GVP). Ovakav sistem funkcionise zahvaljujući zahtjevima EU da svaka zemlja članica radi na osnovu istih pravila i, u istim uslovima u svakom segmentu procesa proizvodnje, čuvanja i distribucije lijekova.

Oslanjajući se na nadležnosti drugih država članica umanjuje se dupliranje napora, dijeli se posao i osigurava efikasno i efektivno regulisanje lijekova širom EU. Poseban IT sistem, koji je osnova mreže, omogućava lakše funkcionisanje i praćenje rada svih dijelova mreže.

Transparentnost je jedna od glavnih crta regulatornog sistema lijekova u EU. Potpuno je otvoren i dostupan način funkcionisanja i donošenja odluka.

3.1.1 Ovlašćenja vezana za promociju lijeka

Kako bi se omogućila garancija za zaštitu javnog zdravlja i osigurala dostupnost visokog kvaliteta, bezbjednih i efikasnih lijekova za stanovnike Evrope, svi lijekovi moraju biti odobreni prije nego se pojave na tržištu. Evropski sistem nudi različite vidove odobravanja lijekova.

Pod centralizovanom procedurom, farmaceutske kompanije moraju podnijeti aplikaciju jedinstvenog marketinškog ovlašćenja upućenu EMA. Komisija EMA za medicinske proizvode za ljudsku upotrebu (CHMP¹⁵) ili Komisija za medicinske proizvode za veterinarsku upotrebu (CVMP¹⁶) obavlja naučnu procjenu aplikacije i daje preporuku o tome da li lijek treba da bude odobren ili ne i da li treba da se stavi u promet. Na kraju, kada Evropska komisija jednom odobri, dozvola je validna u svim zemljama članicama EU.

Kada dobije ovlašćenje, nosiocu ovlašćenja se omogućava da promoviše lijek i da ga učini dostupnim svim pacijentima i zdravstvenim radnicima širom Evrope na osnovu pravila stavljanja lijeka u promet. Upotreba centralizovane procedure je obavezna, pa čak i lijekovi koji su dobijeni kao rezultat istraživanja na viskom nivou inovativnosti, moraju proći kroz ovu proceduru.

Kada kompanija želi dobiti odobrenje za lijek u nekoliko zemalja članica, može upotrijebiti neke od sljedećih procedura:

15 Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

16 Committe for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

- *Decentralizovana procedura*, gdje kompanije mogu da se prijave za istovremeno odobrenje lijeka u više od jedne zemlje članice, pod uslovom da on još uvijek nije odobreniti u jednoj zemlji EU i da ne potpada pod obavezni opseg centralizovanih procedura;
- *Procedura uzajamnog prepoznavanja*, gdje kompanije u kojima je lijek odobren u jednoj zemlji članici EU mogu se prijaviti da odobrenje bude prihvaćeno i u drugim državama EU. Ovaj proces omogućava zemljama članicama da se oslone na naučne procjene koje su sprovedene u drugoj državi članici, i time skrate vrijeme trajanja postupka.

Pravila i uslovi koji se primjenjuju od strane farmaceuta u EU su isti, bez obzira na cjelokupan put odobrenja lijeka.

Evropski izvještaj javnih procjena (EPAR¹⁷) se objavljuje za svaki humani ili veterinarski lijek koji je odobren ili odbijen nakon procjene EMA za stavljanje u promet. Detalji o procjeni lijeka su dostupni u javnom izvještaju procjene. Detalji za svaki lijek koji nije dobio ovlaštenje od strane nadležne institucije zemlje članicesu dostupni u javnom izvještaju procjene. Jednom kada se dobije ovlaštenje za promociju lijeka, odluke koje se tiču cijene i naknade odvijaju se na nivou država članica uzimajući u obzir potencijalnu ulogu i upotrebu lijekova u kontekstu nacionalnog zdravstvenog sistema te zemlje.

3.1.2 Uloga Evropske agencije za lijekove

EMA je odgovorna za naučnu procjenu, prvenstveno kada se radi o inovativnoj i visokoj tehnologiji za proizvodnju lijekova u razvijenim farmaceutskim kompanijama, za upotrebu u EU. Takođe, EMA nastoji da osigura korišćenje najboljih naučnih resursa širom Evrope za svaki segment procesa koji lijek treba da prođe.

Eksperti učestvuju u poslu EMA kao članovi naučnih komiteta, radnih tijela, naučnih savjetodavnih grupa i drugih ad hoc savjetodavnih grupa, ili kao članovi timova za procjenu koji sprovode evaluaciju lijekova. Eksperti se biraju na osnovu njihove naučne ekspertize i uglavnom su na raspolganju EMA od strane regulatornih organa država članica. EMA takođe daje naučne savjete kompanijama koje su uključene u razvojni proces lijekova. Naučni savjet je

¹⁷ European public assessment report (EPAR)

izuzetno važan instrument korišćen od strane EMA kako bi se olakšao razvoj i dostupnost visokog kvaliteta, efikasnost i sigurnost lijekova, za dobrobit pacijenata. Naučni savjet se može dobiti i od NCAs. EMA priprema naučne smjernice u saradnji sa ekspertima iz njihovih naučnih komiteta i radnih grupa. Ove smjernice odražavaju najnovija razmišljanja o naučnim dostignućima. Smjernice su dostupne svima koji žele da doprinesu poboljšanju regulacije lijekova širom svijeta, onima koji žele da podnesu prijavu za dobijanje ovlaštenja za promociju lijeka i njegov marketing u EU sa osnovnim ciljem da se osigura da se razvoj lijekova sprovodi dosljedno i jednoobrazno, uz poštovanje istih kriterijuma

3.1.3 Ovlaštenje i nadzor proizvođača

Proizvođači, uvoznici i distributeri lijekova u EU moraju imati dozvolu da bi mogli da obavljaju ovu djelatnost. Regulatorni organi svake zemlje članice se smatraju odgovornim za izdavanje dozvole u okviru svojih teritorija. Ovo se odnosi na lijekove koji se proizvode isključivo za izvoz. Sve dozvole proizvođača i uvoznika se nose u EudraGMDP¹⁸, to je Evropska baza podataka koja je javna i kojom upravlja EMA.

Svi proizvođači koji su navedeni u prijavnom dokumentu za lijek koji je odobren za tržište u EU su redovno kontrolisani od strane nadležnih organa EU, bez obzira na to da li se ti proizvođači nalaze u EU ili na teritorijama država koje nijesu njene članice. Ishod inspekcije je dostupan svim država članicama i postaje javno dostupan širom EU kroz EudraGMDP.

Kako bi bili uvezeni u EU, aktivni farmaceutski sastojci moraju imati pisanu potvrdu koju izdaje nadležni organ iz države gdje se lijek proizvodi i na taj način se potvrđuje GMP, koja je približno jednaka standardima koji se traže u EU. Serija lijekova koja se pojavi na tržištu EU mora imati sertifikat za kvalitet i GMP odobrenje. Ako se lijek proizvodi van EU i uvozi, mora da prođe punu proceduru testiranja kako bi se dobio sertifikat, osim ako se ne postigne uzajamni dogovor među državama. Jednom kada je serija potvrđena može da se koristi slobodno na čitavoj teritoriji EU.

18 http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do;jsessionid=W-IA6H-5kVMn_ia4zpoRntntYxz3y3Q7fLNfNELIx8TI-FuXLU2x-!1419559642

Poštovanje jednoobraznog postupanja od strane inspektorima se osigurava i održava na razne načine uključujući zajedničko zakonodavstvo, zajednički GMP, zajedničke procedure kojima se koriste inspektori, tehničku podršku, sastanke, obuke, unutrašnje i spoljašnje provjere.

3.1.4 Nadgledanje pouzdanosti lijekova

Sve moguće nuspojave koje pacijenti i zdravstveni radnici prijave moraju se unijeti u EudraVigilance¹⁹ – informacijski sistem EU koji prikuplja, rukovodi i analizira izvještaje mogućih nuspojava koji se javljaju usljed korišćenja određenih lijekova. EMA omogućava javni pristup izvještajima o mogućim nuspojavama za sve lijekove koji su odobreni i nalaze se u Evropskoj bazi podataka o sumnjivim reakcijama na lijek. Ovaj sajt dopušta korisnicima da vide ukupan broj pojedinačnih izvještaja o mogućim nuspojavama podnesenih EudraVigilance-u.

EMA ima odbor koji je posvećen pouzdanosti lijekova za ljudsku upotrebu – the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Ukoliko postoji problem sa pouzdanošću lijeka koji je odobren u više od jedne države članice, pacijentima i zdravstvenim radnicima u svim državama članicama se daju iste smjernice od strane odbora i preduzimaju se iste mjere širom EU. PRAC ima širok spektar rada koji pokriva sve aspekte farmakovigilance. Osim njegove uloge u procjeni rizika ovaj odbor obezbjeđuje savjete i preporuke evropskoj mreži regulacije lijekova o upravljanju u rizičnim situacijama, kao i postmarketingovsku procjenu mogućih rizika i pogodnosti lijekova.

3.1.5 Klinička ispitivanja

Autorizacija i nadzor kliničkih ispitivanja je odgovornost države članice u kojoj se ispitivanje sprovodi. Svako ispitivanje mora biti odobreno od strane zemlje članice u kojoj je zahtjev za protokol podnesen. Evropska baza o kliničkim ispitivanjima (EudraCT²⁰) prati koja su klinička ispitivanja odobrena u EU. Koristi se od strane NCAs i sponzora kliničkih ispitivanja kako bi pristupili informacijama vezanim za protokol i rezultate kliničkih istraživanja. Dio ovih informacija je dostupan javnosti u registru kliničkih istraživanja u EU.

19 <https://eudravigilance.ema.europa.eu/Decommissioned/Decommissioned.html>

20 <https://eudract.ema.europa.eu/>

3.1.6 Međunarodna saradnja

Evropska komisija i EMA u saradnji sa državama članicama rade na jačanju veza sa partnerskim organizacijama širom svijeta. Ove aktivnosti imaju za cilj da podstaknu razmjenu regulatorne i naučne ekspertize na vrijeme i da razviju najbolji vid prakse na polju regulacija na svijetu.

EMA saraduje sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom (WHO) na raznim problemima, uključujući i lijekove koji se izvoze na tržište van EU (član 58), kvalitet lijekova i razvoj internacionalnih imena koji im nisu u vlasništvu.

Jedan od glavnih foruma EU za multilateralnu međunarodnu saradnju je Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju lijekova koji su namijenjeni za ljudsku upotrebu (ICH²¹) koja okuplja zajedno sve organe koji se bave regulacijom lijekova i farmaceutske industrije Evrope, Japana i Sjedinjenih Američkih Država. ICH je privržena bezbjednoj, kvalitetnoj i efikasnoj harmonizaciji kao ključni kriterijum za odobravanje i davanje ovlašćenja novim lijekovima. Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarskih lijekova (VICH²²) je ekvivalentan forum za lijekove koji se koriste u veterini.

Regulatorna saradnja i razmjena informacija sa međunarodnim regulatorima obezbijeđena je preko Međunarodnog farmaceutskog regulatornog foruma.

Takođe postoje i bilateralni sporazumi o povjerljivosti koji nastoje da olakšaju razmjenu važnih informacija o lijekovima između regulatora unutar i izvan EU.

Evropska Unija (EU) radi kroz sistem nadnacionalnih, nezavisnih institucija i međunarodnih ugovora koji su donešeni od strane zemalja članica. EU je pravno lice i može da pregovara o međunarodnim sporazumima u ime država članica.

21 The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

22 The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH)

3.2 Osnovne karakteristike sistema EU u ovoj oblasti

Dobra klinička praksa (GCP²³) je međunarodni etički i naučni standard kvaliteta koji se odnosi na projektovanje, monitoring i izvještavanje procesa koji podrazumijeva učešće ljudi. Usaglašenost sa ovim standardima obezbjeđuje javnu potvrdu da su prava, bezbjednost i dobrobit subjekata procesa zaštićeni i da su podaci o kliničkim procesima kredibilni.

EMA igra važnu ulogu kada je u pitanju usklađivanje i upravljanje aktivnostima povezanim sa GCP na nivou EU. Ovo uključuje:

- Kordinisanje inspekcijom GCP za centralizovane procedure;
- Pripreme uputstava o temama GCP kroz inspeksijske aktivnosti radnih grupa GCP;
- Koordinisanje Savjetom za interpretaciju GCP-a, kao i zahtjevima i srodnim tehničkim pitanjima;
- Izradu Evropskih smjernica za inspekciju GCP-a, kao i slične aktivnosti koje obezbjeđuju centralizovane procedure.²⁴

Dobre prakse u distribuciji (GDP²⁵). Cjelokupna isporuka medicinskih proizvoda predstavlja snažnu aktivnost u organizovanom lancu snabdijevanja. Na kvalitet i integritet medicinskih proizvoda može uticati nedostatak adekvatne kontrole. U tom cilju, Evropska komisija je izdala uputstva o dobroj praksi u distribuciji medicinskih proizvoda za ljudsku upotrebu u formi smjernica Komisije²⁶.

Dobra proizvođačka praksa (GMP). Prvo izdanje uputstva za dobru praksu proizvodnje objavljeno je 1989. godine koje je podrazumijevalo i dodatak o proizvodnji sterilnih medicinskih proizvoda. Sistem osigurava da svi proizvodi na evropskom tržištu su uvezeni ili proizvedeni samo od strane ovlašćenih proizvođača čije se aktivnosti redovno kontrolišu od strane nadležnih orga-

23 Go/od clinicalpractice (GCP)

24 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000072.jsp

25 Good distribution practice (GDP)

26 http://ec.europa.eu/health/human-use/good_distribution_practice/index_en.htm

na, koristeći principe upravljanja rizikom kvaliteta. Od svih farmaceutskih proizvođača u EU zahtijevaju se ovlaštenja za proizvodnju lijekova bez obzira na to da li se lijekovi prodaju unutar EU ili van nje. Principi GMP-a i detaljna uputstva su primjenljiva u svim postupcima koji se zahtijevaju u skladu sa ovlaštenjima koji se nalaze u članu 40 Direktive 2001/83/EC, u članu 44 Direktive 2001/82/EC i članu 13 Direktive 2001/20/EC.²⁷ GMP je onaj dio garancije kvaliteta koji osigurava konstantu proizvodnju lijekova i kontrolira standarde kvaliteta. Principi i smjernice su navedene u Direktivi 2003/94/EC za ispitivanje lijekova i lijekova za ljudsku upotrebu.

Uz pomoć pravila monitoringa od strane inspekcije, istaknutih u članu 111 Direktive 2001/83/EC i uz aktivnosti inspekcije koje se odnose na član 15 Direktive 2001/20/EC, zemlje članice treba da osiguraju da svaki proizvođač poštuje pravila i smjernice dobre proizvođačke prakse propisane od strane ove direktive. Zemlje članice će takođe uzeti u obzir kompilaciju objavljenu od strane Komisije, proceduredobijene na osnovu ranijih inspeksijskih nadzora i kroz stalnu razmjenu informacija. Za tumačenje pravila i smjernica dobre proizvođačke prakse, proizvođači kao i nadležni organi uzimaju u obzir detaljne smjernice istaknute u članu 47 Direktive 2001/83/EC, objavljene od strane Komisije u vodiču „za dobru proizvođačku praksu medicinskih proizvoda i ispitivanja lijekova.“²⁸ Nosioci dozvole moraju obezbijediti prostorije, uslove i opremu koja je istaknuta u članu 5, i koje će biti dostupne u svakom trenutku osobama koje vrše inspeksijski nadzor. Takođe, oni moraju dostaviti lijekove isključivo licima koja posjeduju potrebne dozvole predviđene članom 3 ili koji su ovlašćeni i imaju pravo da obezbijede lijekove za javnost u zemljama članicama. Svakako da moraju imati i plan za vanredne situacije, bilo da se radi o povlačenju sa tržišta na osnovu zahtjeva nadležnih organa, ili o saradnji sa proizvođačem ili nosiocem dozvole lijeka.²⁹

27 http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_intro_en.pdf

28 http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_en.pdf

29 <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31992L0025:EN:HTML>

ZAKLJUČAK I PREPORUKE

Ovaj izvještaj predstavlja pregled regulative i dobrih praksi u proizvodnji, distribuciji i regulaciji lijekova u sistemima Evropske unije i Sjedinjenih Američkih Država. Za potrebe njegove izrade analizirane su glavne direktive i smjernice oba sistema, kako bi se na što jednostavniji način došlo do informacija koje mogu poslužiti za poboljšanje ovog sistema u Crnoj Gori. Uočen je veliki stepen usklađenosti našeg sa sistemom EU. Veliki broj direktiva je već implementiran u naše zakonodavstvo, iako ostaje da se završe procesi **usvajanja dovre proizvođačke i dobre apotekarske prakse**. Pregled sistema SAD može poslužiti kao primjer iz kojeg se mogu izvući elementi za poboljšanje određenih dijelova ove oblasti u Crnoj Gori, pogotovo onih vezanih za dobru proizvođačku praksu.

- Završiti proces donošenja dokumenata Dobre proizvođačke i Dobre apotekarske prakse;
- Obezbjediti punu implementaciju usvojenih propisa.

Takođe, pregledom različitih stručnih analiza oba sistema uočena je zamjerka na slabu prezentaciju rada nadležnih agencija laičkoj javnosti. Smatramo da taj problem ima i Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, čiji rad je skromno prezentovan javnosti. Praksa iz SAD-a u dijelu Sporazuma o kvalitetu može biti putokaz za takve slične sporazume i u sistemu u Crnoj Gori.

- Omogućiti prezentaciju aktivnosti Agencije za lijekove i medicinska sredstva, kako bi se građani što bolje upoznali sa pravilima i procedurama koje se primjenjuju od strane Agencije. Takođe, ovo je jako važno i zbog jačanja svijesti građana o kvalitetu lijekova i sredstava koja se nalaze na tržištu.

Analiza oba sistema je pokazala i vrlo snažne inspekcijske aktivnosti koje ima FDA u SAD-u, ali i EMA i nadležni organi država članica, koje su dodatno pojačane i osnivanjem posebnih tijela unutar agencija koje se bave inspekcijskim nadzorom. U slučaju FDA vidjeli smo i ovlašćenja za pokretanje krivičnih prijava i slučakeva pred nadležnim sudom za nepoštovanje uspostavljenih zahtjeva za proizvodnju, registraciju i distribuciju lijekova i medicinskih sredstava.

- Potrebno je ojačati inspeksijski nadzor i u smislu kapaciteta zdravstveno-sanitarne inspekcije (posebno kroz zapošljavanje inspektora farmaceutske struke) i u smislu proširenja obima inspeksijskog nadzora.
- Potrebno je uzeti u razmatranje formiranje posebnog tijela (kancelarija, posebni odbor) pri Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, koje bi sprovodilo nadzor nad primjenom usvojenih propisa, i imalo jače nadležnosti u pogledu pokretanja postupaka pred nadležnim sudovima po uzoru na sistem u SAD-u.
- Voditi online registar svih sprovedenih inspeksijskih nadzora i rezultata tih nadzora.

BIBLIOGRAFIJA

- Daniel B. Kramer, M.D., Shuai Xu, M.Sc., and Aaron S. Kesselheim, M.D., J.D., M.P.H. “*Regulation of Medical Devices in the United States and European Union*”, dostupnna: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMhle1113918#t=article>
- Službeni list Crne Gore

Elektornski izvori:

- How Drugs are Developed and Approved, dostupnna: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/default.htm>
- Guidance for Industry, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM353925.pdf>

- Code of Federal Regulations Title 21, dostupanna: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.22>
- EudraGMDP, dostupnona: http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do;jsessionid=W-IA6H5kVMn_ia4zpoRntntYx-z3y3Q7fLNfNELIx8TI-FuXLU2x-!1419559642
- EudraVigilance, dostupnona: <https://eudravigilance.ema.europa.eu/Decommissioned/Decommissioned.html>
- EudraCT, dostupnona: <https://eudract.ema.europa.eu/>
- European Medicines Agency, dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000072.jsp
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, dostupnona: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_intro_en.pdf
- COMMISSION DIRECTIVE 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use, dostupnona: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_en.pdf
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, dostupnona: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31992L0025:EN:HTML>
- Agencija za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS), https://www.calims.me/Portal/faces/glavna.jspx?_afLoop=15736611958041475&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=-19jlxap9e_4

