

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANA LAMPRET

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANA LAMPRET

**PROCES UPRAVLJANJA SPREMEMB V FARMACEVTSKI
INDUSTRIJI PRI POGODBENIH PARTNERJIH**

**THE PROCESS OF CHANGE MANAGEMENT IN
PHARMACEUTICAL INDUSTRY FOR CONTRACT
MANUFACTURERS**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravila pod mentorstvom prof.dr.dr.h.c. Stanka Srčiča in s pomočjo somentorice dr. Anje Fic.

Zahvala

Mentorju prof. dr. Stanku Srčiču in somentorici dr. Anji Fic se iskreno zahvaljujem za strokovno pomoč in vzpodbudo med pisanjem magistrske naloge.

Posebna zahvala gre mojim staršem, ki so mi omogočali pot do univerzitetne izobrazbe ter me podpirali.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. dr.h.c. Stanka Srčiča in somentorstvom dr. Anje Fic.

Ana Lampret

Ljubljana, 2017

Kazalo

POVZETEK.....	IV
ABSTRACT	V
SEZNAM KRATIC.....	VII
1 UVOD.....	1
1.1 KAKOVOST V FARMACEVTSKI INDUSTRIJI	1
1.1.1 KAKOVOST.....	1
1.2 GxP SMERNICE V FARMACEVTSKI INDUSTRIJI.....	6
1.2.1 DOBRA PROIZVODNA PRAKSA	6
1.2.2 DOBRA REGULATORNA PRAKSA.....	7
1.3 REGULATIVA V FARMACEVTSKI INDUSTRIJI.....	9
1.3.1 REGISTRACIJA NOVEGA ZDRAVILA.....	9
1.4 KAKOVOSTNO UPRAVLJANJE SPREMEMB	12
1.5 POGODBENA PROIZVODNJA	13
2 NAMEN NALOGE	15
3 MATERIALI IN METODE.....	16
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	17
4.1 UPRAVLJANJE SPREMEMB V FARMACEVTSKI INDUSTRIJI.....	17
4.1.1 SPLOŠNI OPIS POSTOPKA	19
4.1.2 VREDNOTENJE PREDLOGA ZA SPREMEMBO	21
4.1.3 ODOBRITEV	22
4.1.4 UVEDBA SPREMEMBE	22
4.2 OBRAVNAVA SPREMEMB Z REGULATORNGA VIDIKA	23
4.2.1 VLAGANJE DOKUMENTACIJE NA ZDRAVSTVENE OBLASTI	24
4.2.2 KLASIFIKACIJA IN RAZLOGI ZA SPREMEMBO	26
4.2.3 EVROPSKE SMERNICE ZA SPREMEMBE	26
4.2.4 SMERNICE ZA SPREMEMBE V ZDA	30
4.3 KOORDINACIJA IN USKLAJEVANJE PROCESOV	31
4.4 SPREMEMBE PRI POGODBENIH PARTNERJIH	32
5 SKLEP	37
6 VIRI IN LITERATURA.....	38

Kazalo slik

Slika 1: Slikovna predstavitev stalnega izboljševanja Prirejeno po [10].....	4
Slika 2: Celovito obvladovanje kakovosti TQM (Prirejeno po [6]).	5
Slika 3: Slikovna predstavitev CTD dokumenta. Prirejeno [19].	11
Slika 4: Splošen postopek za upravljanje sprememb. Povzeto po [28].	20
Slika 5: Interni oddelki, ki pomagajo pri pripravi dokumentacije za spremembo [29].	26
Slika 6: Prikaz splošnega poslovnega modela.	35
Slika 7: Nekatere aktivnosti, ki jih lahko izvajajo pogodbeni partnerji. Pozveto po [37]... ..	36

Kazalo tabel

Tabela 1: Dobre prakse. Povzeto po viru [1].	1
Tabela 2: Seznam nekaterih možnih sprememb. Povzeto po [27].	19
Tabela :3Tabela evropskih smernic za regulatorno vrednotenje sprememb [30].	24

POVZETEK

Farmacevtska industrija je ena najbolj nadzorovanih industrijskih panog. Zakonodaja v Evropski uniji kot v drugih regijah po svetu zahteva visoke standarde zagotavljanja kakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil. Zato je bil vpeljan sistem marketinške avtorizacije, ki zagotavlja, da so vsi produkti, ki preidejo na trg, pregledani in odobreni s strani pristojnih zdravstvenih oblasti [1].

Z razvojem farmacevtske industrije se je razvijala tudi kakovost. Zahteve po kakovosti nenehno naraščajo in z njimi naraščajo tudi stroški. Podjetja so bila zato prisiljena opustiti razumevanje kakovosti iz preteklosti, ki je temeljila le na končni kontroli kakovosti. Vpeljala se je nova miselnost, ki izvira iz sodobne japonske filozofije in daje poudarek na zagotavljanju kakovosti skozi celoten proizvodni proces. Kakovost naj bi tako bila skrbno načrtovana in vgrajena v produkt [2].

Smernice in standardi narekujejo nenehne izboljšave, kar predstavlja glavno silo in gonilo napredka na vseh področjih farmacevtske industrije. Farmacevtska panoga nenehno išče različne načine ohranitve dosedanje uspešnosti in konkurenčnosti v poslovanju, hkrati pa je izpostavljena vedno večjim pritiskom za zmanjševanje stroškov. Tako se zaradi naraščajočih finančnih pritiskov, potreb po zmanjšanju stroškov in izboljševanju učinkovitosti, farmacevtska industrija vedno bolj usmerja v pogodbeno proizvodnjo [3]. Prav tako pa ima imetnik dovoljenja za promet po prihodu zdravila na tržišče tudi vse obveznosti, ki izhajajo iz podeljenega dovoljenja za promet. Zaradi znanstvenega in tehničnega napredka med življenjsko dobo zdravila, spremljanja tekočih stabilnostnih študij ter možnih sprememb v proizvodnji, je imetnik dovoljenja zadolžen, da spremlja, dokumentira in, kadar je potrebno, poroča o vsaki manjši spremembi. Te morajo biti ocenjene s strani odgovornega osebja za kakovost, regulative in drugih strokovnjakov različnih področij v industriji, ki predlagajo ukrep, ustrezen za posamezno spremembo [4–6]. Upravljanje sprememb procesov, produkta in registracijske dokumentacije je kompleksen proces, ki vključuje veliko različnih oddelkov v farmacevtski industriji, zunanje dobavitelje in zdravstvene oblasti.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry is one of the most regulated among other industries. The law in European Union as well as in other regions in the world requires high standards for maintaining high quality, high efficiency and high safety products. This is why a system of gaining marketing authorizations was introduced. The system provides products which are reviewed and approved by the competent health authorities before they enter the market [1].

With the evolution of the pharmaceutical industry, quality also developed throughout the years. Quality requirements are constantly increasing, and so do the costs. Companies have therefore been forced to abandon quality understanding of the past, which was based only on the final quality control. A new mentality that follows the modern Japanese philosophy was introduced. This mentality emphasis on maintaining quality throughout the entire production process. Such quality needs to be carefully designed and built into the product [2].

Guidelines and standards dictate continuous improvement, which is the main driving force for progress in all areas of the pharmaceutical industry. The pharmaceutical industry is constantly looking for different ways of maintaining current performance and competitiveness in business, but is under increasing pressure to reduce costs. Due to rising financial pressures, the need to reduce costs and improve efficiency, the pharmaceutical industry started focusing on contract manufacturing [3].

After entering the market the marketing authorization holder has certain obligations. Due to scientific and technical progress during the lifecycle of the product, monitoring ongoing stability studies, and possible changes in production, the license holder is responsible to monitor, document and when necessary report every minor change. These changes need to be evaluated by the departments responsible for quality and regulation and other experts in pharmaceutical industry. These departments propose actions appropriate for each change [4–6].

Managing changes of process, product and registration dossiers is a complex process that involves many different departments of the pharmaceutical industry, external suppliers and health authorities.

SEZNAM KRATIC

Kratica	Prevod, pojasnilo
ACTD	ASEAN Skupni tehnični dokument, angl. <i>ASEAN Common Technical Dossier</i>
AR	angl. <i>Annual Report</i>
ASEAN	Zveza držav Jugovzhodne Azije angl. <i>Association of Southeast Asian Nations</i>
BRS	Izvajalec sproščanja končnih izdelkov, angl. <i>Batch Release Site</i>
CP	Centraliziran postopek, angl. <i>Centralised procedure</i>
CTD	Skupni tehnični dokument, angl. <i>Common Technical Document</i>
DCP	Decentraliziran postopek, angl. <i>Decentralised Procedure</i>
DNA	Deoksiribonukleinska kislina, angl. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DRA	angl. <i>Drug Regulatory Affair, Regulatorni oddelek</i>
EC	Evropska komisija, angl. <i>European Commission</i>
EMA	Evropska agencija za zdravila, angl. <i>European Medicines Agency</i>
ESO	angl. <i>External Supply Organization</i>
EU	Evropska unija, angl. <i>European Union</i>
GMP	Dobra proizvodna praksa , angl. <i>Good Manufacturing Practice</i>
GRP	Dobra regulatorna praksa , angl. <i>Good Regulatory Practice</i>
GxP	Dobra praksa (regulatorna, proizvodna, laboratorijska, klinična, idr.), angl. <i>Good practice</i>
HA	Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, angl. <i>Health Authority</i>

ICH	angl. <i>International Conference on Harmonisation</i>
ID	angl. <i>Identification</i>
ISO	angl. <i>International Organization for Standardization</i>
MA	Dovoljenje za promet z zdravilom, angl. <i>Marketing Authorization</i>
MRP	Postopek medsebojnega priznavanja, angl. <i>Mutual Recognition Procedure</i>
NP	Nacionalni postopek, angl. <i>National Procedure</i>
Q10	angl. <i>ICH Q10 Guideline</i>
QA	Zagotavljanje kakovosti, angl. <i>Quality Assurance</i>
QC	Kontrola kakovosti, angl. <i>Quality Control</i>
QbD	Kakovost v razvoju, angl. <i>Quality by Design</i>
QM	upravljanje kakovosti, angl. <i>Quality Management</i>
PIC/S	angl. <i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
TQM	Celovito upravljanje s kakovostjo, angl. <i>Total Quality Management</i>
WHA	angl. <i>World Health Assembly</i>
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija, angl. <i>World Health Organization</i>
ZDA	Združene države Amerike
ZU	Zdravilna učinkovina
ZVO	Zdravje in varstvo okolja

1 UVOD

1.1 KAKOVOST V FARMACEVTSKI INDUSTRIJI

Farmacija je ena najbolj nadzorovanih panog, ki postavlja poleg varnosti in učinkovitosti tudi kakovost na prvo mesto. Postopki in delo v industriji potekajo pod strogim nadzorom, saj morajo ustrezati vsem mednarodnim farmacevtskim zahtevam za zagotavljanje varnosti, učinkovitosti in kakovosti zdravila. Vsa zdravila, medicinski pripomočki in prehranska dopolnila so regulirana z zahtevami, ki so namenjena zaščititi javnega zdravja. Te zahteve pa se med posameznimi državami lahko razlikujejo. Potreba po regulativi izvira iz dejstva, da uporabniki ne morejo sami preveriti varnosti, kakovosti in učinkovitosti. Zato so se razvila regulatorna varovala in smernice, ki spremljajo zdravilo skozi vse faze razvoja in proizvodnje ter se nadaljujejo tudi po prihodu zdravila na trg. Z drugimi besedami, v življenjski dobi zdravila ni faze, ki ne bi bila regulirana in dokumentirana [1].

Tabela 1: Dobre prakse. Povzeto po viru [1].

Življenjski cikel	Smernice
Razvoj zdravila (dokumentacija)	Dobra regulatorna praksa
Klinične študije	Dobra klinična praksa
Proizvodna zdravila	Dobra proizvodna praksa
Distribucija	Dobra distribucijska praksa
Marketinški nadzor	Farmakovigilanca

Zagotovitev teh zahtev za končni produkt pa je mogoča le z natančnim poznavanjem in upoštevanjem predpisov farmakopej, zakonov in smernic ter z usmerjenim sistemom upravljanja kakovosti.

1.1.1 KAKOVOST

Kakovost je zelo pogosto uporabljena beseda in je ni enostavno definirati [2]. V literaturi zasledimo veliko definicij, ki skušajo opredeliti in definirati pojem kakovosti. Veliko

število definicij pa je po svoje tudi posledica številnih avtorjev, ki so se in se še vedno ukvarjajo z reševanjem tega problema [2, 7].

Mednarodna organizacija za standardizacijo ISO, angl. *International Organization for Standardization*, opredeljuje kakovost kot: »**Skupek karakteristik predmeta obravnave, ki se nanašajo na njegovo sposobnost, da zadovolji izražene in pričakovane potrebe** [8].«

Rečemo lahko, da ima kakovost dva vidika:

- skupek lastnosti izdelka ali storitve, ki izpolnjujejo potrebe uporabnika, in
- odsotnost pomanjkljivosti izdelka [2].

Tako se z učinkovitim sistemom zagotavljanja kakovosti stremi k temu, da bi bile izpolnjene zahteve zakonov, predpisov, standardov, strank in podjetja. Za doseganje teh ciljev je potrebno postaviti jasne zahteve, ki naj bi jim izdelek oziroma storitev ustrezala. V primeru zdravil so te zahteve postavljene v postopku registracije oziroma izhajajo iz pridobljenega dovoljenja za promet.

Z razvojem farmacevtske industrije se je razvijala tudi kakovost. Zahteve po kakovosti nenehno naraščajo in z njimi naraščajo tudi stroški. Podjetja so bila zato prisiljena opustiti razumevanje kakovosti iz preteklosti, ki je temeljila le na končni kontroli. Vpeljala se je nova miselnost, ki izvira iz sodobne japonske filozofije in daje poudarek na zagotavljanju kakovosti skozi celoten proces. Kakovost naj bi tako bila skrbno načrtovana in vgrajena v končni produkt [2].

1.1.1.1 KONTROLA KAKOVOSTI

Kontrola kakovosti je najbolj osnoven proces pregleda izdelkov na koncu proizvodnje. S kontrolo kakovosti preverjamo, ali končni produkt ustreza zahtevam, ki so potrebne za sprostitvev izdelka na trg [9].

Osnovo za kontrolo kakovosti predstavljajo specifikacije oziroma standardi, ki postavljajo cilje, ki jim mora izdelek ustrezati [9].

Kontrola v farmacevtski industriji je del dobre proizvodne prakse. Nanaša se na vsoto fizikalnih, kemijskih in drugih metod, s pomočjo katerih poskuša dokazati želeno

kakovost. Vloga kontrole kakovosti je zgolj preverjanje oziroma dokazovanje kakovosti, ne pa tudi zagotavljanje, da se napake v proizvodnji ne bodo ponovile [9].

1.1.1.2 ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI

Obsežna in uspešna proizvodnja varnih, učinkovitih in kakovostnih zdravil ne more obstajati samo na podlagi kontrole kakovosti. Kakovost izdelka je potrebno skrbno načrtovati in jo vgraditi v produkt. To so ugotovili že v 60-ih letih, ko so začeli spoznavati, da samo končna kontrola ne more zagotoviti kakovosti procesa in končnega produkta. Tako se je začel razvoj zagotavljanja kakovosti, ki za razliko od kontrole kakovosti kakovost načrtuje in jo vključuje v celoten proces [9].

Temelji na preprečevanju neustrezne kakovosti in na pristopu, da mora vsak oddelek, funkcija oziroma zaposleni v podjetju skrbeti za svoj prispevek h kakovosti proizvoda [9].

Z drugimi besedami je zagotavljanje kakovosti koncept, ki pokriva vsa področja, ki bi lahko imela kakršenkoli vpliv na kakovost izdelka:

- načrtovanje in razvoj produkta,
- dobavo in uporabo vhodnih materialov,
- izvajanje validacij procesov,
- pregledi dokumentacij proizvodnje,
- odobritev serij,
- kakovost skladiščenja in transport,
- notranje presoje in stalno izboljševanje kakovosti.

Tako razvit sistem kakovosti naj bi poskrbel, da so vse aktivnosti, ki so povezane s kakovostjo proizvoda, sistematično načrtovane, dokumentirane, izvajane in nadzorovane [9].

1.1.1.3 STALNO IZBOLJŠEVANJE KAKOVOSTI

Farmacevtska industrija predstavlja z razvojem, proizvodnjo in distribucijo zdravil velik delež zdravstvenega sistema. Zaradi tega bi slaba kakovost pomenila ne samo izgubo kapitala, ampak tudi nevarnost za javno zdravje. Zato je pomembno, da se kakovost stalno vzdržuje in izboljšuje [2].

Zaradi globalizacije trga se je v 90-ih letih pričelo gledati na problematiko kakovosti skozi procese. Pozornost se je prenesla na izboljševanje vseh procesov v organizaciji, saj so vsi procesi odgovorni za kakovost končnega produkta [2].

Koncept nenehnih izboljšav je privedel do vzpostavitve številnih sistemov nenehnega izboljševanja procesov v podjetju. Z večjim vključevanjem zaposlenih v procese, timskim delom in dvigovanjem kulture zaposlenih naj bi pomagal izboljšati zadovoljstvo kupca, zniževati stroške poslovanja in tako izboljšati uspešnost organizacije [2].

Koncept vključuje vrsto načel, ki so poznani kot celovito obvladovanje kakovosti TQM (angl. *Total Quality Management*). Celovito upravljanje kakovosti je vsota dejavnosti, ki so povezane s kontrolo, zagotavljanjem in izboljševanjem kakovosti [2] (slika 1).



Slika 1: Slikovna predstavitev stalnega izboljševanja (Prirejeno po [10]).

1.1.1.4 CELOVITO OBVLADOVANJE KAKOVOSTI

TQM predstavlja sistem za celovit pristop k dolgotrajnemu vzdrževanju in zagotavljanju kakovosti [11].

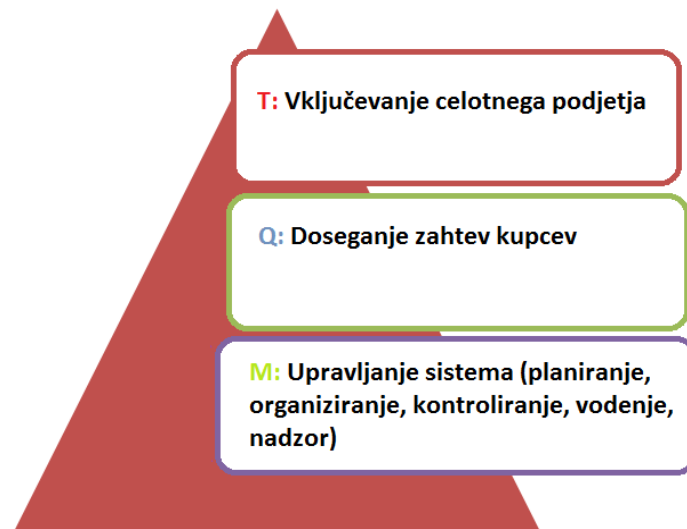
TQM stremi k postavitvi procesa, ki bi zagotovil popoln izdelek. Za postavitev takega procesa ter preprečitev in eliminacijo napak pa je potrebno organizirano prizadevanje celotnega podjetja. Tako se je pojem kakovosti začel širiti iz proizvodnje tudi v druge dele in dejavnosti podjetja [2].

Trije ključni elementi TQM so:

- osredotočenost na kupca,
- vključevanje vseh zaposlenih,
- stalno izboljševanje procesov [2].

Zagotavljanje kakovosti se tako prenese na vse zaposlene in vključuje vse procese v podjetju, ki vplivajo na kakovost izdelka. S TQM dosegamo večje zadovoljstvo kupcev in zaposlenih ob nižjih stroških, večjem dobičku in stalnem izboljševanju vseh aktivnosti v podjetju. Deluje na vseh nivojih in funkcijah podjetja, od vodstva do delavcev, ki opravljajo najnižja dela, do dobaviteljev in odjemalcev [2] (Slika 2).

TQM tako predstavlja dejavnost, ki se izvaja konstantno, in zato ni le enkratna naloga.



Slika 2: Celovito obvladovanje kakovosti TQM (Prirejeno po [6]).

1.2 GxP SMERNICE V FARMACEVTSKI INDUSTRIJI

1.2.1 DOBRA PROIZVODNA PRAKSA

Dobra proizvodna praksa GMP, angl. *Good Manufacturing Practice*, so smernice, ki predstavljajo minimalne standarde, potrebne za pridobitev dovoljenja za izdelavo zdravil [1]. Pomagajo pri doseganju konstantne homogene kakovosti med in znotraj serij ter preprečujejo napake in tako ščitijo končnega uporabnika. Je zelo pomemben del zagotavljanja kakovosti v farmacevtski industriji, ki določa pogoje v proizvodnji in kontroli proizvodnje zdravil. To omogoča izdelavo zdravila v skladu s specifikacijo kakovosti izdelka, ki je definirana v dovoljenju za promet z zdravilom [12].

Prvi osnutek dobre proizvodne prakse je bil pripravljen leta 1967 na dvajsetem WHA, (angl. *World Health Assembly*), ki pa je bila leta 1968 sprejeta kot prva verzija GMP s strani svetovne zdravstvene organizacije WHO, angl. *World Health Organization*. Uvedena je bila zaradi potrebe po zaščiti uporabnikov in nadzoru nad proizvodnjo zdravil zaradi številnih napak in nesreč, ki so se zgodile v praksi. Najbolj znane so nesreča s talidomidom in nesreča z sulfonamidnim eliksirjem [13].

S postopno globalizacijo farmacevtskega trga so se te smernice uveljavile na mednarodnem nivoju [1]. Tako so bili leta 1991 GMP standardi poenoteni tudi na evropskem trgu.

GMP je sistematična pot vodenja in nadzorovanja proizvodnih operacij, ki zagotavlja, da so vse uporabljene metode in meje skladne z uradnimi zahtevami. Po svetu veljajo številne verzije GMP (EU, ZDA, WHO, PIC/S), ki pa imajo kljub različni formulaciji podobne principe.

V Evropski uniji in v Sloveniji veljajo smernice EU GMP, ki je sestavljena iz treh delov in 19 dodatkov:

- **Osnovne zahteve za farmacevtske izdelke**

- Sistem zagotavljanja kakovosti
- Osebj
- Delovni prostori in oprema
- Dokumentacija
- Proizvodnja
- Kontrola kakovosti

- Pogodbena proizvodnja in analiza
- Reklamacije in odpoklic
- Notranja presoja
- **Osnovne zahteve za zdravilne učinkovine kot vhodne surovine**
- **GMP relevantni dokumenti**
- **19 dodatkov oziroma aneksov**
 - Proizvodnja sterilnih farmacevtskih izdelkov
 - Proizvodnja bioloških učinkovin in bioloških izdelkov za humano rabo
 - Proizvodnja radiofarmacevtikov
 - Proizvodnja veterinarskih izdelkov
 - Proizvodnja imunoloških izdelkov za veterino
 - Proizvodnja medicinskih plinov
 - Proizvodnja farmacevtskih izdelkov rastlinskega izvora
 - Vzorčenje vhodnih surovin in embalaž
 - Proizvodnja tekočih in poltrdnih farmacevtskih izdelkov
 - Proizvodnja farmacevtskih izdelkov pod tlakom za inhalacijo
 - Računalniško vodeni sistemi
 - Uporaba ionizirajočega sevanja pri proizvodnji farmacevtskih izdelkov
 - Proizvodnja zdravil za raziskovalne namene
 - Proizvodnja zdravil iz človeške krvi ali plazme
 - Kvalifikacija in validacija
 - Certificiranje serij s strani odgovorne osebe in sproščanje na trg
 - Parametrično sproščanje
 - Referenčni in zadržani vzorci [12].

1.2.2 DOBRA REGULATORNA PRAKSA

Smernice dobre regulatorne prakse GRP, angl. *Good Regulatory Practice*, nam pomagajo pri definiranju nalog in vloge regulative v industriji. Z njimi zagotavljamo, da je regulatorno delo učinkovito, pregledno, dokumentirano in arhivirano. Z uvedbo GRP tako pripomoremo k celovitemu zagotavljanju kakovosti izdelka [14].

Smernice GRP so se razvile zaradi slabega sodelovanja farmacevtske industrije z zdravstvenimi oblastmi v preteklosti. Odnos med njimi je bil nasprotujoč, saj so

farmacevtska podjetja hotela čim hitrejšo odobritev dokumentacije, ki pa je bila velikokrat neusklajena, nepopolna in nekakovostna. Z vpeljavo GRP so se tako določili cilji, opisi delovnih mest, zahteve in opisi, kako se regulatorno delo opravi [14].

GRP natančneje opisuje naslednje aktivnosti:

- razvoj produkta,
- registracija novega produkta,
- vzdrževanje že obstoječih registracij,
- regulatorna inteligenca [14].

1.3 REGULATIVA V FARMACEVTSKI INDUSTRIJI

Pomen regulative v industriji je zagotoviti, da so zdravila, ki pridejo na trg, kakovostna, varna, učinkovita in skladna s predpisi in zakoni tako na nacionalni kot evropski ravni.

Regulatorna skrb je vpeta v koncept celovite kontrole kakovosti, saj spremlja zdravilo že od samega razvoja, proizvodnje, marketinga, kliničnih raziskav in se nadaljuje tudi, ko je zdravilo že na trgu. Poleg vloge znotraj industrije pa deluje tudi kot vmesnik med industrijo in javnimi agencijami. Zaradi neprestanega spreminjanja in kompleksnosti regulatornih zahtev je za učinkovito delovanje zelo pomembna dobra organiziranost in definiranost oddelka. Regulatorni oddelek je povezan z ostalimi oddelki, saj je odgovoren za prenos informacij o razvoju zdravila in postopkih registracije [15].

Regulatorne funkcije so ključnega pomena za uspešen razvoj zdravila. Posamezniki s svojim strokovnim znanjem ter vodenjem in oblikovanjem strategije razvoja pripomorejo k temu, da končni produkt ustreza vsem zahtevam, ki so jih oblikovale zdravstvene oblasti in posamezne države s svojimi zakoni. Vse faze razvoja in proizvodnje morajo biti natančno dokumentirane, da jo lahko regulatorni organi pregledajo in potrdijo njihovo ustreznost za registracijo [15].

Med drugim je regulatorni oddelek zadolžen tudi za oblikovanje in vzdrževanje skupnega tehničnega dokumenta CTD, angl. *Common Technical Document*, oziroma registracijskega dosjeja za pridobitev dovoljenja za promet.

1.3.1 REGISTRACIJA NOVEGA ZDRAVILA

Vsako zdravilo, ki ga želimo uvesti na trg, mora v skladu z evropsko zakonodajo pridobiti dovoljenje za promet zdravila. S takšnim načinom postopka odobritve zmanjšujemo tveganja in nevarnosti za javno zdravje, hkrati pa zagotavljamo varnost, kakovost in učinkovitost zdravil na trgu [16].

Zakonodaja in registracijski postopek sta usklajena z zakonodajo Evropske unije (EU). Evropski sistem nam omogoča različne postopke pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom [16]:

- nacionalni postopek NP, angl. *National Procedure*,
- postopek z medsebojnim priznavanjem MRP, angl. *Mutual Recognition Procedure*,

- decentralizirani postopek DCP, angl. *Decentralised Procedure*,
- centralizirani postopek CP, angl. *Centralised Procedure* [16–18].

Z globalizacijo farmacevtske industrije v svetu se je povečala težnja k poenotenju registracije zdravil. Enotna dokumentacija za registracijo zdravil je predstavljala nujen korak za vzdrževanje rasti farmacevtske panoge. Tako se je razvil CTD, ki je od leta 2003 obvezen format za registracijo zdravil v humani medicini na vseh velikih trgih [19].

Dovoljenje za promet z zdravilom izdajo zdravstvene oblasti na podlagi popolne vloge, pozitivne ocene kakovosti, varnosti in učinkovitosti oziroma ugotovljenega ugodnega razmerja med koristjo in tveganjem [20]. Kot je bilo že omenjeno zgoraj, ima evropski sistem različne poti pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom [16].

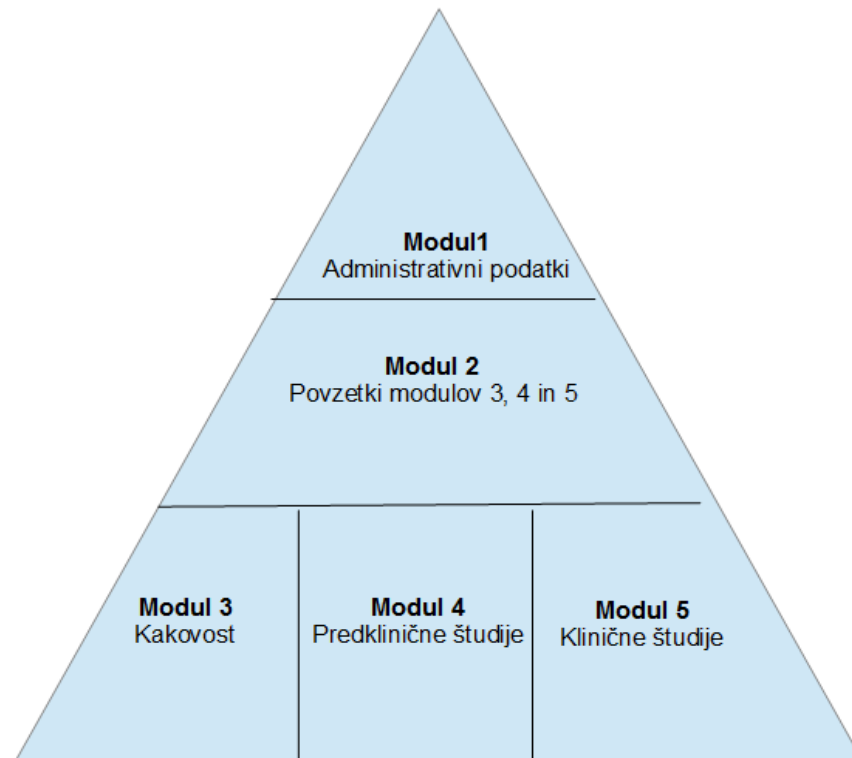
Nacionalni postopek je postopek za pridobitev dovoljenja za promet s tistimi zdravili, ki bodo pridobila dovoljenje za promet le v Republiki Sloveniji in za katera ni potreben centralizirani postopek [18].

Postopek z medsebojnim priznavanjem je obvezen za zdravila, ki se ne obravnavajo po CP ali DCP in ki bodo na trgu v več kakor eni državi članici EU. Zdravilo je dovoljenje za promet v EU že pridobilo, predlagatelj pa želi dobiti dovoljenje za promet v več kot eni državi članici [16–18].

Decentralizirani postopek je obvezen za zdravila, ki se ne obravnavajo po CP in še niso pridobila dovoljenja za promet z zdravilom v EU. Ta zdravila bodo na trgu v več kot eni državi EU. Izbere se ena država članica, ki deluje kot referenčna država. Ta poda začetno vrednotenje, ki mu lahko ostale zadevne države članice sledijo [16, 17].

Centralizirani postopek je postopek pridobitve dovoljenja za promet za zdravila v EU. Farmacevtsko podjetje vloži eno vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom MA, angl. *Marketing Authorization*, na Evropsko agencijo za zdravila EMA, angl. *European Medicines Agency*. EMA izda oceno in mnenje o odobritvi MA [15]. Obvezen je za zdravila, izdelana z biotehnološkimi postopki (tehnologija rekombinantne DNA, metode hibridomov in monoklonskih protiteles, kontrolirana ekspresija genov), za zdravila sirote, za nova zdravila, ki so v porabi za zdravljenje avtoimunih bolezni, imunske pomanjkljivosti, nevrodegenerativnih bolezni, raka, virusne in sladkorne bolezni ter zdravila za napredno zdravljenje (gensko zdravljenje, tkivno inženirstvo) [16–18].

Ne glede na postopek, ki bo uporabljen za registracijo, je vloga za pridobitev dovoljenja enaka. Vloga je v obliki CTD, ki ga je razvila ICH, angl. *International Conference on Harmonisation* z namenom uskladitve pogojev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v EU, ZDA in na Japonskem [19] (Slika 3).



Slika 3: Slikovna predstavitev CTD dokumenta. (Prirejeno [19]).

Dokument je sestavljen iz petih modulov:

- **modul 1:** administrativni podatki, vključno z informacijami o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo, označevanje zdravila)
- **modul 2:** povzetki modula 3, 4 in 5
- **modul 3:** podatki o kakovosti
- **modul 4:** podatki o predkliničnih študijah
- **modul 5:** podatki o kliničnih študijah [19, 20]

1.4 KAKOVOSTNO UPRAVLJANJE SPREMEMB

Sprememba je definirana kot kakršnakoli sprememba farmacevtskega produkta, na primer sprememba formulacije, metode in mesta proizvodnje, specifikacije končnega produkta, sestavin, pakiranja in informacije o produktu [21].

Spremembe predstavljajo kritično točko v zagotavljanju kakovosti [4]. V farmacevtski industriji so spremembe v proizvodnji neizogibne. Z uvajanjem sprememb industrija neprestano stremi k izboljševanju procesov, poslovne učinkovitosti in skladnosti z zakoni [22].

Preden je zdravilo sproščeno na trg, mora proizvajalec definirati vhodne surovine, zagotoviti in dokumentirati sistem zagotavljanja kakovosti, definirati minimalne pogoje za ponovljivo kakovost, učinkovitost in varnost zdravila ter dokazati, da so postopki in oprema kvalificirani in validirani, kar mora veljati za celoten čas proizvodnje zdravila. Če med proizvodnjo pride do kakšne spremembe, je proizvajalec dolžan pregledati že odobreno dovoljenje za promet, da ostane v okviru prvotno dokazane »stabilnosti proizvodnega sistema [5, 6].«

Upravljanje sprememb je tesno povezano z regulatorno skladnostjo. Farmacevtska podjetja so dolžna kontrolirati vse spremembe v proizvodnem procesu in med življenjsko dobo izdelka. Vsaka sprememba mora tako biti zabeležena, ocenjena in odobrena s strani oddelka za zagotavljanje kakovosti. Kakovostno upravljanje sprememb tako preprečuje neželene posledice, do katerih bi lahko prišlo ob uvedbi neke spremembe pri proizvodnji določenega produkta [4].

Za potrjevanje sprememb je odgovoren Oddelek za kakovost, saj je upravljanje sprememb element zagotavljanja kakovosti. Zaradi širokega področja, ki ga kontrola sprememb zajema, pa v praksi vidimo, da je v proces vključeno celotno podjetje. Na tak način lahko kontroliramo vse tipe sprememb, ki bi potencialno lahko vplivale na regulatorni status zdravila, GMP relevantne sisteme ali splošno kakovost, varnost in učinkovitost zdravila.

1.5 POGODBENA PROIZVODNJA

Smernice in standardi narekujejo nenehne izboljšave, kar predstavlja gonilo napredka na vseh področjih v farmacevtski industriji. Farmacevtska panoga nenehno išče različne načine ohranitve dosedanje uspešnosti in konkurenčnosti v poslovanju, hkrati pa je soočena z vedno večjim pritiskom za zmanjševanje stroškov. Tako se farmacevtska industrija zaradi naraščajočih finančnih pritiskov, potrebe po zmanjšanju stroškov in izboljševanja učinkovitosti vedno bolj usmerja v pogodbeno proizvodnjo [3].

Za ta korak se podjetja odločijo zaradi razlogov, kot so:

- znižanje stroškov,
- izboljšanje konkurenčne sposobnosti,
- ugodni nabavni viri,
- iskanje priložnosti za prenos poslovnih funkcij,
- sledenje ključnim odjemalcem v tujino,
- razvoj in rast [3, 23, 24].

Pogodbeniki so lahko podjetja, ki zagotavljajo kakršnokoli aktivnost med razvojem, izdelavo in testiranjem izdelka. Ponujajo lahko izdelavo končne farmacevtske oblike (zdravila), polizdelka, pakiranje zdravil ter prehranskih dopolnil in medicinskih pripomočkov, testiranje in mnoge druge aktivnosti [23].

Za učinkovito delovanje in upravljanje dejavnosti so potrebne določene strategije in odločitve. Vodenje kakovosti zunanjih proizvajalcev in dobaviteljev je ključnega pomena, saj za zunanje pogodbenike veljajo ista GMP/ICH pravila in pravila podjetja kot za produkte in izdelavo znotraj podjetja. Obstaja tako veliko koristi kot tudi tveganj, ko pride do pogodbene proizvodnje. Vsakega novega pogodbenega partnerja je potrebno pred izbiro podrobno preučiti oziroma izvesti presojo ustreznosti proizvajalca. Z vsakim novim partnerjem je potrebno podpisati pisno pogodbo o zagotavljanju kakovosti. To je pisna pogodba, v kateri so jasno določene dolžnosti obeh strank, tako pogodbodajalca, »Contract Giver«, kot pogodbojemalca, »Contract Acceptor«. Pogodba jasno določa pogoje, ki morajo biti zagotovljeni, preden je izdelek sproščen na trg [3, 23, 24].

Pomembno je, da se spremljanje kakovosti nadaljuje skozi celotno obdobje veljavnosti pogodbe. To zagotovimo npr. s periodičnim izvajanjem presoj, obvladovanjem prenosa tehnologij, pregledov dokumentacije, letnih pregledov izdelkov ter spremljanjem in obravnavanjem sprememb, ki vplivajo na kakovost.

2 NAMEN NALOGE

V strogo nadzorovani farmacevtski industriji predstavljajo spremembe zaradi vedno novih tehnologij, opreme, tehnik in procesov, neprestanega izboljševanja procesov in poslovne učinkovitosti neizogiben pojav v življenjski dobi zdravila, prehranskega dopolnila ali medicinskega pripomočka [22].

Dobro definiran proces upravljanja sprememb je pomemben za zagotavljanje stalne kakovosti, varnosti in učinkovitosti izdelka na trgu. Glede na to, da je v proces vključenih veliko različnih funkcij podjetja, predstavljata komunikacija in prenos informacij med njimi ključno točko uspešnega upravljanja sprememb.

Namen magistrske naloge je s popisom procesa pokazati:

- kako pomembno, obsežno in zahtevno je učinkovito in kakovostno spremljanje sprememb po registraciji zdravila,
- izpostaviti točke, na katere je treba biti pozoren, ko upravljamo s spremembami pogodbenih partnerjev.

Magistrska naloga obsega dva dela. Prvi je teoretični del in je namenjen predstavitvi dobre proizvodne in regulatorne prakse, teorije in razvoja kakovosti, pogodbene proizvodnje, registracije zdravila in sprememb po registraciji.

Drugi del pa je namenjen splošni predstavitvi celotnega poteka upravljanja sprememb in pregledu odgovornosti različnih oddelkov, ki so vključeni v proces, ter izpostavitvi kritičnih točk, na katere moramo biti pozorni pri upravljanju sprememb pri pogodbenih partnerjih.

3 MATERIALI IN METODE

Magistrska naloga je razdeljena na dva dela, teoretični in raziskovalni del. V teoretičnem delu smo z metodo deskripcije povzeli material, zbran pred začetkom pisanja magistrskega dela. Material je obsegal spletne vire, znanstvene članke ter različne zakone o temi, ki je predmet magistrskega dela. Z metodo deskriptivne analize smo preučili pravno podlago, strokovno literaturo in interne postopke, ki opisujejo kakovost, regulativo in potek upravljanja sprememb.

Podatki v empiričnem delu naloge, ki se nanašajo na potek upravljanja sprememb, so bili pridobljeni s pomočjo smernic za upravljanje sprememb in intervjuja s strokovnjaki na področju sprememb, zaposlenimi v farmacevtski industriji in z neposrednim opazovanjem poteka upravljanja sprememb. Za ustno zbiranje informacij smo uporabili metodo delno strukturiranega intervjuja, ki je obsegal nekaj vnaprej pripravljenih odprtih vprašanj, ki so variirala glede na to, s katerega oddelka je bila intervjuvana oseba in kakšna je njena vloga v procesu upravljanja sprememb.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 UPRAVLJANJE SPREMEMB V FARMACEVTSKI INDUSTRIJI

Upravljanje sprememb je formalni sistem, ki omogoča, da strokovnjaki različnih področij v farmacevtski industriji pregledajo, ocenijo in podajo mnenje za predlagane spremembe. Namen upravljanja sprememb je prepoznati in zagotoviti, da so uvedeni vsi zahtevani pogoji, ki zagotavljajo varnost, učinkovitost in kakovost sistema ter produkta tudi po uvedbi spremembe [25].

Kontrola sprememb je kompleksen proces, ki zahteva vključevanje različnih oddelkov in funkcij v podjetju. Potrebno je zagotoviti, da je vsaka GxP relevantna sprememba, ki bi lahko imela vpliv na kakovost, regulatorno skladnost ali javno zdravje, primerno pregledana, ocenjena, uvedena in dokumentirana.

Za namen evidentiranja, vrednotenja, uvedbe in arhiviranja sprememb farmacevtska podjetja uporabljajo različno programsko opremo, ki omogoča sledljivost, vodenje in upravljanje sprememb ter programsko opremo, s pomočjo katere kreirajo dokumente za oddajo sprememb javnim agencijam za zdravila in medicinske pripomočke v posameznih državah. Ti sistemi omogočajo ustrezen nadzor, obvladovanje sprememb ter preglednost postopka vsem vključenim oddelkom. Vodijo se vse naloge in aktivnosti, ki jih mora posamezen oddelek opraviti od začetnega evidentiranja pa vse do zaključka.

Za kakovostno kontrolo sprememb je potreben pisni postopek, ki regulira vsaj naslednje točke:

- Katere vrste sprememb so obravnavane s pisnim postopkom?
- Kdo lahko predlaga oziroma odpre predlog za spremembo?
- Kakšen je postopek predlaganja spremembe (komunikacija, metode, obrazci)?
- Kako so spremembe ocenjene in kdo je za to odgovoren?
- Kdo je odgovoren za uvedbo spremembe in nadzor vseh aktivnosti ob uvedbi?
- Kako se sprememba dokumentira? [5]

V okolju, ki stremi k stalnemu izboljševanju sistemov, igra sistem upravljanja sprememb veliko vlogo, saj samo z dobro definiranim postopkom upravljanja lahko:

- preprečimo neželene, neodobrene in nenamerne spremembe,
- ustvarimo proces, ki zagotavlja, da so vse spremembe pravilno zasnovane, pregledane, ocenjene, odobrene in dokumentirane,
- preprečimo nepooblaščen spremembe,
- zagotovimo, da so vse spremembe pravilno uvedene in skladne z GMP zahtevami [25].

Spremembe so lahko potrebne v katerikoli fazi življenjskega cikla zdravila in se lahko nanašajo na katerikoli del razvoja, analitike, proizvodnje ali samega obrata. Možnih razlogov za spremembo je veliko, na primer (Tabela 2).

- planirane izboljšave kakovosti, varnosti in učinkovitosti produkta,
- izboljšave procesa za boljšo produktivnost,
- specifične zahteve kupca,
- regulatorne ali zakonske zahteve,
- ekonomski vidiki [26] [27] (Tabela 2).

Proizvodnja	<ul style="list-style-type: none"> • Sprememba lokacije proizvodnje • Sprememba opreme • Sprememba medprocesnih parametrov • Sprememba velikosti serije
Inženiring	<ul style="list-style-type: none"> • Sprememba kakršnekoli opreme ali dela opreme • Sprememba načrta prostora
Raziskave in razvoj	<ul style="list-style-type: none"> • Sprememba specifikacije • Dodatek ali odstranitev surovine v produktu • Sprememba v količini surovine v produktu • Dodaten korak v proizvodnji • Sprememba v roku uporabe • Sprememba v pogojih shranjevanja • Sprememba v analiznem postopku ali postopku vzorčenja • Sprememba analiznih instrumentov ali programov • Sprememba v stabilnostnih protokolih
Materiali	<ul style="list-style-type: none"> • Sprememba v surovinah produkta ali pakim tega materiala
Čistilni postopki	<ul style="list-style-type: none"> • Sprememba v postopkih in sredstvih za čiščenje

Tabela 2: Seznam nekaterih možnih sprememb. (Povzeto po [27].)

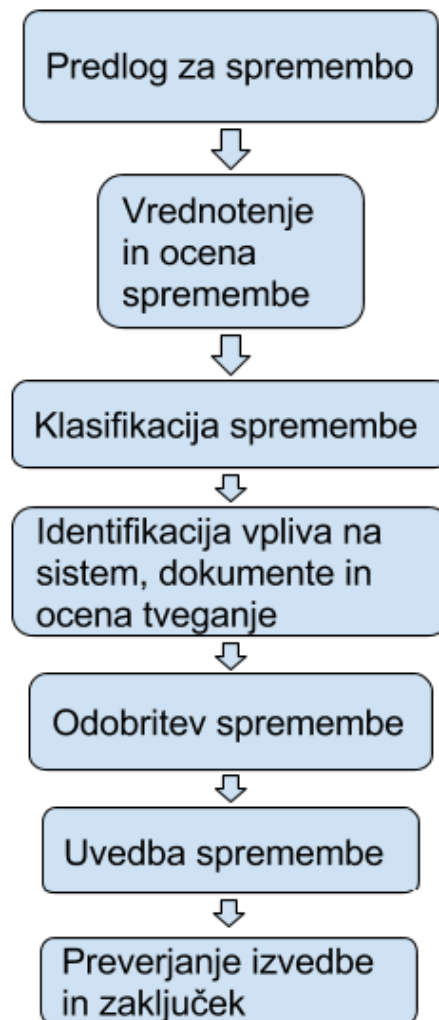
4.1.1 SPLOŠNI OPIS POSTOPKA

Organizacija upravljanja sprememb in deljenja odgovornosti pri delu lahko variira od podjetja do podjetja, saj je odvisna od same velikosti podjetja in notranje organizacije. Ne glede na to pa mora biti vsak sistem natančno definiran, saj lahko podjetje samo na tak način dosega in dokazuje regulatorno skladnost. Definirani morajo biti vsi koraki, kot so:

- začetno evidentiranje,
- vrednotenje in klasifikacija,
- odobritev,
- uvedba,
- sistem shranjevanja zgodovine sprememb [4].

Uspešen potek upravljanja sprememb omogoča točno določena skupina ljudi. Njihova naloga je, da spremembo ocenijo, planirajo, koordinirajo, odobrijo in uvedejo [28] (Slika 4). To skupino običajno sestavljajo:

- predstavnik zagotavljanja kakovosti,
- predstavnik proizvodnje,
- predstavnik nabave,
- predstavnik regulatornega oddelka,
- po potrebi še predstavniki drugih oddelkov [5].



Slika 4: Splošen postopek za upravljanje sprememb. (Povzeto po [28].)

Celoten postopek se začne z identifikacijo spremembe oziroma z željo po uvedbi spremembe v sistem ali produkt. Do spremembe lahko pride zaradi različnih razlogov, ki so posledica stalnega izboljševanja sistema in produkta ali zaradi identifikacije in potrebe po odpravljanju nekega tveganja. Vsaka sprememba se začne z evidentiranjem oziroma s prošnjo za spremembo, ki vsebuje opis, razlog in utemeljitev potrebe po spremembi [4].

Pri procesu uvajanja sprememb je zelo pomembno planiranje. Vsaki spremembi je v začetnih korakih potrebno oceniti tveganje oziroma njen vpliv na že postavljen in odobren proces in dokumentacijo. Zaradi kompleksnosti uvajanja spremembe je potrebno natančno definirati potrebne korake, ki pomagajo pri uspešni uvedbi. V zgoraj omenjenem postopku igrata zelo veliko vlogo oddelek, ki je odgovoren za kakovost in oddelek, ki je odgovoren za regulatorno skladnost in pripravljanje registracijske dokumentacije [29].

Predlagatelj spremembe je odgovoren za zagotovitev osnovnih informacij o predlagani spremembi. Njegova naloga je, da zagotovi čim več informacij, kot so:

- kratek opis spremembe (trenutno in predlagano stanje, na kateri produkt se nanaša),
- tip spremembe (analitični, proizvodni, proizvajalec, ...),
- ali sprememba vpliva na produkt,
- za katere trge je namenjen produkt,
- razlog za spremembo in utemeljitev (cena, pogoste reklamacije, ...),
- regulatorna obveza (ali je bila sprememba zahtevana s strani HA),
- ali je produkt licenčni (laboratorij, dobavitelj, proizvajalec) [5].

4.1.2 VREDNOTENJE PREDLOGA ZA SPREMEMBO

Med fazo planiranja je potrebno ugotoviti, kakšen je obseg spremembe. Potrebno je oceniti, na katere predhodno odobrene interne dokumente ima sprememba vpliv, kakšne korake je potrebno narediti pred uvedbo spremembe in kakšne po uvedbi.

V fazi vrednotenja igra glavno vlogo oddelek, ki je zadolžen za regulatorno skladnost dokumentacije, saj morajo oceniti, ali ima sprememba vpliv na trenutno dovoljenje za promet z zdravilom oziroma registracijski dosje. Vrednotenja spremembe pa opravijo tudi druge funkcije oziroma eksperti posameznih področjih z namenom vrednotenja spremembe iz njihovega področja [29].

Za vsako spremembo, ki ima vpliv na GxP, je potrebno vrednotenje s strani odgovornih regulatornih oddelkov. Strokovni sodelavec za regulativo mora na podlagi opisa spremembe podati regulatorno oceno spremembe. Pregledati je potrebno, če je predmet spremembe omenjen v registrirani dokumentaciji, pri čemer pa se je potrebno osredotočiti tudi na sledeče:

- ali ima sprememba regulatorni vpliv,
- na katere trge vpliva,
- tip spremembe,
- ali je potrebna odobritev pristojnih zdravstvenih organov,
- potreben čas za odobritev,
- ocena regulatornih stroškov,
- dodatne zahteve, ki jih predpisujejo smernice, kot so na primer nova stabilnost, nove validacije procesa in analiznih metod [29].

4.1.3 ODOBRITEV

Po prejetju vseh potrebnih vrednotenj z odgovornih oddelkov je potrebna odobritev predstavnika oddelka kakovosti, saj je ta odgovoren, da bo z uvedbo spremembe še vedno zagotovljena kakovost, varnost in učinkovitost ter regulatorna skladnost. Odobritev je podana glede na oceno tveganja, ki se nanaša na točke, ocenjene v fazi vrednotenja.

Potrebno je pripraviti plan uvedbe spremembe, ki obsega:

- časovne okvirje,
- seznam vseh potrebnih aktivnosti v fazah uvedbe spremembe,
- ocena stroškov uvedbe spremembe,
- predviden datum za zaključek [29].

4.1.4 UVEDBA SPREMEMBE

Ko je postopek planiranja spremembe končan, nastopi čas za uvedbo spremembe v sistem kakovosti in proizvodnjo. Faza uvedbe se začne, ko dobi zahteva za spremembo vse potrebne odobritve.

V postopku evalvacije lahko ocenimo, da je spremembo pred uvedbo potrebno posredovati določenim pristojnim organom oziroma agencijam za nadzor zdravil in medicinskih

pripomočkov. V takem primeru spremembe ne smemo uvesti, dokler niso izpolnjeni vsi pogoji, specifični za neko državo.

Ko je sprememba, ki je potrebovala predhodno odobritev, odobrena v neki državi, se lahko začne faza uvedbe v sistem kakovosti in proces proizvodnje. Odobritev spremembe pa ne pomeni konca postopka. Šele ko so uvedeni vsi novi dokumenti, ko je razprodana vsa stara zaloga in ko se v proizvodnjo uvede izdelek z odobreno spremembo, se celoten postopek zaključí [29].

4.2 OBRAVNAVA SPREMEMB Z REGULATORNEGA VIDIKA

Regulatorni oddelki so zadolženi za upravljanje z registracijsko dokumentacijo v času celotne življenjske dobe izdelka. Ti oddelki nam pomagajo zagotavljati, da spremembe, ki jih želimo uvesti, ustrezajo vsem zahtevam javnih agencij za nadzor zdravil in medicinskih pripomočkov v posameznih državah.

Po začetku oziroma evidentiranju prošnje za spremembo je regulatorni oddelek odgovoren za pregled trenutnega stanja dovoljenja za promet oziroma regulatorne dokumentacije.

Poznavanje trenutnega stanja dovoljenja za promet v določeni državi je osnovna zahteva za vsako planiranje spremembe. Potrebno je narediti nabor informacij trenutnega stanja registrirane dokumentacije za države, v katerih želimo uvesti spremembo. Natančneje, potrebno je pregledati, na katero dokumentacijo bi imela zelena sprememba vpliv in na katero ne, saj nimajo vse države enakih zahtev za registracijo. Z drugimi besedami, nekatere države tretjega sveta imajo mogoče manj stroge zahteve in bolj ohlapno dokumentacijo, zaradi tega pa je posledično sprememba lahko regulatorno nerelevantna [29].

Vsako spremembo je potrebno klasificirati. Pri procesu si pomagajo z internimi smernicami za posamezne države in dokumentacijo »EU Variation Guidelines«, v kateri je zapisano [30]

- v katero skupino spada sprememba (IA, IB ali II) (Slika 5),
- kakšni so pogoji, ki jih je potrebno izpolniti pred uvedbo (dodatna stabilnost, revalidacije, ...)

- katere dokumente in katere dele dosjeja je potrebno oddati na zdravstvene oblasti v procesu odobritve.

B.I.c.3 Change in test procedure for the immediate packaging of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Minor changes to an approved test procedure	1, 2, 3,	1, 2	IA
b) Other changes to a test procedure (including replacement or addition)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Deletion of a test procedure if an alternative test procedure is already authorised	5	1	IA
Conditions			
1. Appropriate validation studies have been performed in accordance with the relevant guidelines and show that the updated test procedure is at least equivalent to the former test procedure.			
2. The method of analysis should remain the same (e.g. a change in column length or temperature, but not a different type of column or method).			
3. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way			
4. The active substance/ finished product is not biological/immunological.			
5. There is still a test procedure registered for the specification parameter and this procedure has not been added through a IA/IA(IN) notification.			
Documentation			
1. Amendment of the relevant section(s) of the dossier (presented in the EU-CTD format or NTA volume 6B format for veterinary products, as appropriate), including a description of the analytical methodology, a summary of validation data.			
2. Comparative validation results or if justified comparative analysis results showing that the current test and the proposed one are equivalent. This requirement is not applicable in case of an addition of a new test procedure.			

Tabela: 3: Tabela evropskih smernic za regulatorno vrednotenje sprememb [30].

4.2.1 VLAGANJE DOKUMENTACIJE NA ZDRAVSTVENE OBLASTI

Regulatorni oddelki so odgovorni za pripravo, shranjevanje in oddajanje registracijske dokumentacije javnim agencijam za nadzor zdravil in medicinskih pripomočkov v posameznih državah. Odgovorni so za upravljanje z dovoljenji za promet in za dosjeje skozi celoten življenjski cikel zdravila.

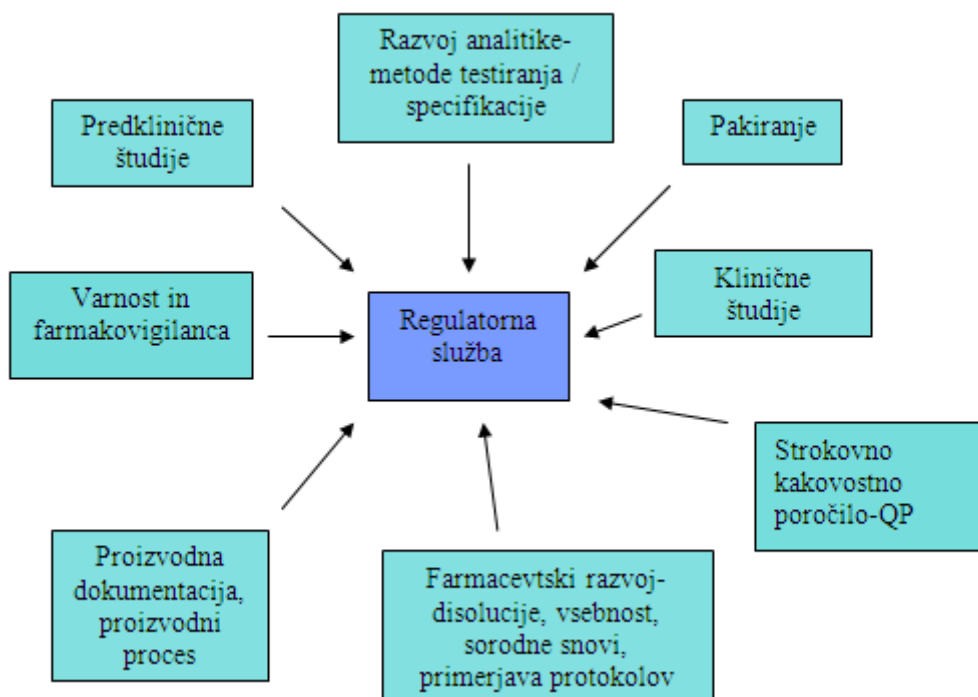
Za vsako državo, v kateri je sprememba relevantna in ima vpliv na registracijsko dokumentacijo, je potrebno pripraviti individualen dokumentacijski paket. Poseben primer so manj razvite države, v katerih sprememb kljub vplivu na registracijsko dokumentacijo ni potrebno prijaviti zaradi manj stroge zakonodaje. Obstaja več različnih načinov zbiranja in oddajanja paketov dokumentacije, ki so odvisni od zmožnosti držav, v katerih se sprememba vlaga, in od same politike in strategije podjetja. Dokumentacijski paket se lahko oddaja tako v elektronski kot v papirnati obliki. Danes večina držav razvitega sveta že zahteva elektronsko obliko vloge, kar pa ni vedno možno za manj razvite države, ki še vedno zahtevajo papirnato obliko vloge. Glede na državo, v katero se vlaga sprememba, pa je potrebno prilagoditi tudi strukturo dosjeja in upoštevati različne formate in zahteve za dokumentacijo. Najbolj pogosta oblika dosjeja je CTD, ki je bila sprejeta v vseh državah članicah ICH in v mnogih drugih zunanjih. Kljub obsežni harmonizaciji pa še vedno najdemo izjeme, kot so:

- »ASEAN Common technical Documentation« (ACTD), ki so ga sprejele države ASEAN oziroma zveza držav jugo-vzhodne Azije,
- normativni dokument, ki so ga sprejeli v Rusiji in nekaterih državah vzhodne Evrope,
- NeeS oziroma »Non-eCTD electronic Submissions«, ki denimo velja v Bosni in Hercegovini.

Regulatorni oddelki podjetja tako pošljejo dokumentacijo javni agenciji za nadzor zdravil in medicinskih pripomočkov v posamezni državi. Dokumentacija obsega:

- spremenjene dele dosjeja,
- dokumente, ki jih zahtevajo smernice dotične države za spremembo in
- spremno pismo.

Dokumentacija, ki jo moramo oddati, variira glede na to, kakšna je narava spremembe. Zato so v proces izdelave dokumentov, ki jih je potrebno oddati na javno agencijo, vključene različne funkcije oziroma različni oddelki farmacevtskega podjetja [5, 29].



Slika 5: Interni oddelki, ki pomagajo pri pripravi dokumentacije za spremembo [29].

4.2.2 KLASIFIKACIJA IN RAZLOGI ZA SPREMEMBO

Spremembe, ki se pojavijo v času življenjskega cikla zdravila, imajo različen vpliv na produkt oziroma predstavljajo različno stopnjo tveganja. Zato spremembe razvrščamo v različne skupine glede na vpliv na kakovost, varnost in učinkovitost produkta. Obstaja veliko število različnih smernic, ki veljajo za določene države ali področja sveta, a se večinoma vse delijo na manjše in večje spremembe oziroma spremembe tipa I in spremembe tipa II [31].

Danes je že večina smernic poenoteni, zato bomo omenili le dve, ki pokrivata dva velika trga, Evropo in Združene države Amerike.

4.2.3 EVROPSKE SMERNICE ZA SPREMEMBE

V EU veljajo smernice, zapisane v dokumentu »EC Regulation 1234/2008« in navajajo naslednje tipe sprememb [31]:

- manjša sprememba tipa IA in IAIN,
- manjša sprememba tipa IB,

- večja spremembe tipa II,
- razširitev dovoljenja za promet z zdravilom,
- nujen varnostni ukrep [31].

4.2.3.1 SPREMEMBE TIP A IA

Manjše spremembe tipa IA so spremembe, za katere ni potrebno predhodno obveščanje ustreznih zdravstvenih organov. So tako imenovane »Do and Tell« ali »naredi in povej« spremembe. Te spremembe naj ne bi imele večjega vpliva na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila. Pri teh spremembah mora imetnik obvestiti ustrezne organe o spremembi v 12 mesecih od uvedbe le-te [31].

Med spremembe tipa IA spadajo:

- administrativne spremembe (identiteta in kontaktni podatki imetnika, izdelovalca ali dobavitelja),
- opustitev mesta izdelave,
- manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja, če se za novi postopek dokaže, da je enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja. Izvedene morajo biti ustrezne validacijske študije,
- spremembo zdravilne učinkovine ali pomožne snovi izključno zaradi uskladitve s posodobljeno monografijo Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice, izključno zaradi posodobitve s farmakopejo. Specifikacije za lastnosti, značilne za izdelek ostanejo enake,
- spremembe materiala za pakiranje, ki ne vplivajo na uporabo, varnost ali stabilnost zdravila,
- zoženje specifikacijskih mej [31].

4.2.3.2 SPREMEMBE TIP A IAIn

Tudi te spremembe spadajo pod manjše, pri katerih moramo za razliko od IA ob uvedbi spremembe obvestiti javno agencijo za zdravila in medicinske pripomočke v roku 14 dni po uvedbi [31].

4.2.3.3 SPREMEMBE TIPA IB

Spremembe tipa IB so spremembe, ki ne spadajo niti v kategorijo manjših sprememb IA niti v večje spremembe II ali pod razširitve. So tako imenovane »*Tell, Wait and Do*« ali »povej, počakaj in naredi« spremembe. Imetnik mora vsem organom hkrati oddati vlogo, prejem katere mora referenčna država članica potrditi. Po prejemu vloge ima pristojni organ referenčne države 30 dni, da poda svoje mnenje. Če v 30 dneh po potrditvi prejema formalno popolne priglasitve zdravstveni organi imetniku ne pošlje negativnega mnenja, se šteje, da je njeno mnenje pozitivno. V primeru zavrnitve ima vlagatelj nadaljnjih 30 dni, da vlogo dopolni [31].

4.2.3.4 SPREMEMBE TIPA II

Spremembe tipa II so večje spremembe in lahko pomembno vplivajo na kakovost, varnost ali učinkovitost nekega zdravila. Te spremembe zahtevajo predhodno odobritev pristojnih organov. Agencija za zdravila je zadolžena, da celostno pregleda in oceni vlogo in dokumentacijo za spremembo ter ima pravico do izdaje pisma o nepopolnosti v primeru dodatnih vprašanj. Po prejemu vloge za spremembo tipa II mora pristojni organ najprej izdati potrdilo o prejemu formalno popolne vloge in o tem obvestiti vlagatelja. Po datumu te potrditve sledi priprava poročila o oceni in sprejemu vloge, za kar ima pristojni organ še nadaljnjih 60 dni. Ta rok je lahko v izrednih primerih skrajšan ali pa tudi podaljšan na 90 dni. V 30 dneh po prejemu odločbe in poročila o oceni ustrezni organi potrdijo odločitev in o tem obvestijo pristojni organ referenčne države in imetnika dovoljenja za promet z zdravilom [31].

Odstopanje od zgoraj napisanega postopka zasledimo pri postopku sprememb zaradi letne posodobitve učinkovine pri cepivih proti človeški gripi. V tem primeru mora pristojni organ svojo poročilo o oceni pripraviti v 45 dneh od prejema vloge. Če v tem roku pristojni organ zahteva od vlagatelja dodatne informacije, se 45-dnevni rok do pridobitve zahtevanih informacij začasno prekine [31].

Med spremembe tipa II spadajo:

- dodatek nove terapevtske indikacije ali sprememba sedanje,
- znatne spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila zaradi novih ugotovitev,

- spremembe, ki se ne nanašajo na odobrene specifikacije, meje ali sprejeta merila,
- večje spremembe postopka izdelave, formulacije, specifikacij ali profila
- nečistost zdravilne učinkovine ali/in končnega zdravila, ki lahko znatno vpliva na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila,
- spremembe postopka ali mesta izdelave zdravilne učinkovine za biološko zdravilo,
- nadomestitev seva za veterinarsko cepivo proti influenci konjev,
- sprememba zdravilne učinkovine sezonskega, predpandemičnega ali pandemičnega cepiva proti človeški gripi [31].

4.2.3.5 RAZŠIRITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nekatere spremembe povzročijo bistvene razlike v registracijskem dosjeju, zato jih moramo obravnavati pod pojmom razširitev dovoljenja za promet, za katerega veljajo ista pravila in časovnice kot za novo vlogo. Razširitev dovoljenja za promet z zdravilom velja oziroma ga uporabimo v primeru nadomestitve zdravilne učinkovine z različnimi oblikami soli, estra kompleksa ali derivata, drugim izomerom, če se učinkovitost, varnost in terapevtsko delovanje ne spremenijo, če pride do spremembe jakosti, biološke uporabnosti, farmakokinetike, farmacevtske oblike in načina dajanja zdravila ali v primeru sprememb ali dodatku ciljne vrste pri uporabi v veterini [31].

Konkretno razširitev dovoljenja za promet uporabimo v naslednjih primerih:

- nadomestitev zdravilne učinkovine z različnimi oblikami soli,
- nadomestitev zdravilne učinkovine ZU z izoliranim izomerom,
- nadomestitev biološke učinkovine z neko podobno biološko učinkovino, ki ne spremeni učinkovitosti in varnosti,
- sprememba vektorja za pridobivanje antigena,
- uporaba novega liganda ali mehanizma vezave za radiofarmaceutski izdelek,
- sprememba ekstrakcijskega topila ali razmerja med rastlinsko drogo in pripravkom iz rastlinske droge,
- sprememba biološke uporabnosti,
- sprememba farmakokinetike (hitrost sproščanja),

- dodatek novega odmerka zdravilne učinkovine (nova jakost),
- dodatek nove farmacevtske oblike,
- dodatek nove poti uporabe zdravila (nova aplikacija) [31].

4.2.3.6 NUJEN VARNOSTNI UKREP

V primeru tveganja za javno zdravje imetnik dovoljenja predlaga nujen varnostni ukrep in o njem takoj obvesti organ, pristojen za zdravila [31].

Nujen varnostni ukrep je opredeljen kot začasna sprememba pogojev dovoljenja za promet zaradi novih informacij, ki vplivajo na varno uporabo zdravila [31].

4.2.4 SMERNICE ZA SPREMEMBE V ZDA

Smernice, ki veljajo v ZDA, so združene v sekciji 506A dokumenta »Federal Food, Drug and Cosmetics Act« in v sekciji 314.70 dokumeta »Code of Federal Regulations«. Podobno kot v Evropi tudi v ZDA delijo spremembe na majhne, zmerne in velike.

4.2.4.1 MAJHNE SPREMEMBE

Majhne spremembe, tako imenovane »annual report« oziroma spremembe letnega poročanja, so podobne spremembam IA v Evropi. To so spremembe, ki imajo zelo majhen vpliv na produkt in jih zato lahko poročamo na zdravstvene oblasti enkrat na leto [32, 33].

4.2.4.2 ZMERNE SPREMEMBE

Obstajata dva tipa zmernih sprememb. To sta CBE-30 »Supplements-Change Being Effected in 30 days« in CBE »Supplements-Change Being Effected«. To so spremembe, ki so podobne spremembam IB in IA in po evropskih smernicah. Tako je potrebno spremembe, klasificirane kot CBE-30, javiti na zdravstvene oblasti 30 dni pred uvedbo, CBE spremembe pa so lahko uvedene takoj, ko so obveščene zdravstvene oblasti [32, 33].

4.2.4.3 VELIKE SPREMEMBE

To so spremembe, ki so podobne spremembam tipa II po evropski klasifikaciji. Take spremembe imajo lahko signifikanten vpliv na kakovost, varnost in učinkovitost produkta in jih zato morajo pred uvedbo odobriti zdravstvene oblasti.

Odobritev nima določenih čarovnic, saj je odvisna od same narave spremembe [32, 33].

4.3 KOORDINACIJA IN USKLAJEVANJE PROCESOV

Kot smo videli v popisu postopka upravljanja sprememb, je celoten proces zgrajen iz sodelovanja mnogih funkcij, ki so odvisne ena od druge. Posledično so vse te funkcije podvržene določenim časovnicam, ki jih postavijo različni oddelki. Zato so tako v fazi planiranja kot v fazi uvedbe spremembe komunikacija in koordinacija med notranjimi in zunanjimi funkcijami ključnega pomena.

Časovno planiranje igra zelo pomembno vlogo v upravljanju sprememb. Časovnice, ki jih postavijo regulatorne funkcije, so pogojene z zakoni in jih zato ne smemo zanemarjati, saj lahko v nekaterih primerih to privede do zavrnitve spremembe v neki državi, kar lahko privede do velikih izgub za podjetje. Tako morajo biti oddelki, ki so udeleženi v pripravi dokumentacije vnaprej informirani o tem, kakšno dokumentacijo je potrebno pripraviti za oddajo spremembe na javno agencijo. Pomembno je, da je funkcijam dodeljenega dovolj časa za pripravo dokumentacije.

Priprava dokumentacije pa ni edina aktivnost, ki zahteva strogo koordinacijo časa in komunikacijo. Prehod med starim produktom in produktom po uvedbi spremembe mora biti skrbno načrtovan. Zato sta v proces upravljanja sprememb poleg QA vključena tudi oddelka komercialne in dobavne verige, ki koordinirata:

- da se porabi večina ali idealno celotna zaloga starega izdelka,
- da se ne porabi celotna zaloga starega izdelka pred odobritvijo spremembe in tako povzroči, da v določeni državi ni izdelka na trgu, saj izdelek z uvedeno spremembo še ni dobil odobritve za prodajo s strani zdravstvenih oblasti [29].

4.4 SPREMEMBE PRI POGODBENIH PARTNERJIH

Pred začetkom sodelovanja s pogodbenim partnerjem je potrebno skleniti pisno pogodbo oziroma sporazum o zagotavljanju kakovosti. Vsaka aktivnost, ki jo pokrivajo GMP smernice, mora biti natančno definirana, določena in kontrolirana. Ta pogodba določa vse obveznosti in aktivnosti, ki jih morajo zagotoviti podpisniki pogodbe. V pogodbi tako jasno piše, kdo je zadolžen za zagotavljanje specifičnih GMP in regulatornih aktivnosti [24, 34].

Pogodba o zagotavljanju kakovosti ne zajema generalnih pogojev poslovanja, pogojev zaupnosti in cen poslovanja, ampak pokriva izključno odgovornosti glede proizvodnje in GMP pogojev. Natančno opisuje, kateri produkti oziroma procesi morajo biti zagotovljeni in kdo je odgovoren za zadnjo odobritev le-teh [34].

V poslovnem odnosu sta tako dva podpisnika pogodbe: pogodbodajalec in pogodbojemalec.

Pogodbodajalec:

- je odgovoren za oceno kompetenc in ustreznosti pogodbojemalca pred sklenitvijo pogodbe,
- je dolžan zagotoviti procese za kontrolo vseh pogodbenih aktivnosti,
- je dolžan pogodbojemalcu podati vse potrebne informacije in znanje, da lahko slednji svoje aktivnosti opravlja v skladu z GMP smernicami, zakoni in dovoljenjem za promet,
- je dolžan obvestiti pogodbojemalca o vseh nepravilnostih ali lastnostih produkta, ki bi lahko ogrožale objekt, opremo, osebje in ostale materiale,
- je zadolžen za pregled in oceno rezultatov, povezanih s pogodbeno aktivnostjo in njeno ustreznostjo glede na GMP smernice, zakone in dovoljenje za promet [24].

Pogodbojemalec:

- mora zagotoviti ustrezne prostore, opremo, znanje in osebje za zagotavljanje pogodbene aktivnosti,

- brez dovoljenja pogodbodajalca ne sme sklepati pogodbe s tretjim zunanjim partnerjem za pomoč pri prvotni pogodbeni aktivnosti,
- mora obvestiti in dobiti potrdilo pogodbodajalca za vsako spremembo, ki bi lahko potencialno vplivala na kakovost pogodbene aktivnosti [24].

Pogodba mora jasno definirati odgovornosti vsakega koraka pogodbene aktivnosti, kot so:

- dobavna veriga,
- transfer tehnologije,
- testiranje in sproščanje materialov,
- proizvodnja in kontrola kakovosti,
- vzorčenje in analiza,
- pretok informacij,
- upravljanje sprememb,
- pridobivanje dokumentacije [34].

Tako pogodbodajalec kot pogodbojemalec lahko sprožita, začneta oziroma predlagata spremembo procesa, opreme, metod testiranja, specifikacije oziroma drugih pogodbenih zahtev. Zato je pomembno, da se obveznosti definirajo že na začetku s sporazumom o kakovosti. Postopek upravljanja sprememb je potrebno natančno definirati in dodeliti odgovornosti za izvajanje aktivnosti, potrebnih pred uvedbo spremembe [34].

Pogodba med pogodbodajalcem in pogodbojemalcem navadno vključuje naslednje točke:

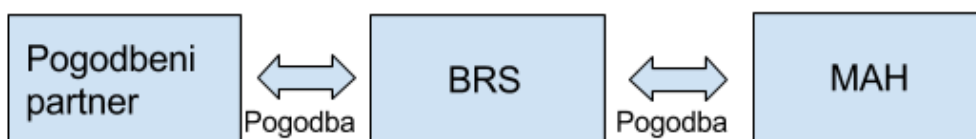
- namen/področje uporabe,
- produkt(e), ki ga/jih pokriva sporazum,
- kontaktne podatke,
- pogoje pogodbe in čas veljavnosti,
- GMP skladnost,
- kontrolo kakovosti,
- zagotavljanje kakovosti:

- odstopi/preiskave,
- odgovornosti razpolaganja s produktom,
- obravnavanje pritožb in reklamacij,
- regulatorna skladnost:
 - obravnava inšpekcij zdravstvenih oblasti
 - pravica inšpekcije s strani pogodbodajalca
 - obravnava odpoklicev
- reševanje nesporazumov
- kontrola kakovosti/upravljanje kakovosti
- validacija procesa in čiščenja
- podpora z letnim poročanjem [35].

Pri sproščanju zdravila na trg se tako srečamo z dvema pomembnima zahtevama:

1. Zdravilo mora imeti dovoljenje za promet, za kar je odgovoren MAH, angl. *Marketing Authorisation Holder*, oziroma imetnik dovoljenja za promet.
2. Potrebna je končna ocena, ki jo poda odgovorna oseba za sproščanje za vsako serijo, da je skladna z vsemi zahtevami v registracijski dokumentaciji, za katero je odgovoren BRS, angl. *Batch Release Site*, oziroma mesto za sproščanje serije.

Pri lokalni proizvodnji brez pogodbenih partnerjev je tako proces upravljanja sprememb lažji, saj se vse aktivnosti upravljanja sprememb,odobritev serij pred sproščanjem s strani odgovorne osebe za sproščanje in vse potrebne aktivnosti v zvezi z MA odvijajo znotraj enega podjetja. Razliko vidimo pri pogodbeni proizvodnji, kjer je sam proces upravljanja sprememb odvisen od poslovnega modela in pogodbe postavljene med partnerjem in BRS ter med BRS in MAH. Vse aktivnosti in posebnosti so natančno definirane v pogodbi, ki je specifična za vsako razmerje oziroma poslovni model. Vseeno pa lahko predstavimo en splošen proces (Slika 7).



Slika 6: Prikaz splošnega poslovnega modela.

Vsaka QA pogodba mora imeti jasno definirane korake in odgovornosti glede upravljanja sprememb. V pogodbi je jasno napisano, da mora pogodbeni partner javiti vsako spremembo, ki bi lahko vplivala na kakovost procesa oziroma kakovost, varnost in učinkovitost končnega izdelka. Vsaka sprememba mora biti s strani pogodbojemalca regulatorno in kakovostno ocenjena ter posredovana v vednost odgovorni osebi za sproščanje na BRS. Oseba, ki je odgovorna za sproščanje, nima direktne funkcije pri procesu upravljanja sprememb, ampak mora biti o vsaki spremembi obveščena, saj je odgovorna, da je vsaka sproščena serija kakovostna, varna in učinkovita.

»QP je odgovorna za končen pregled produkta in potrditev, da so bili vsi izvedeni koraki skladni z GMP smernicami, MA dokumentacijo, državnimi zakoni in sistemom kakovosti samega podjetja.« [36]

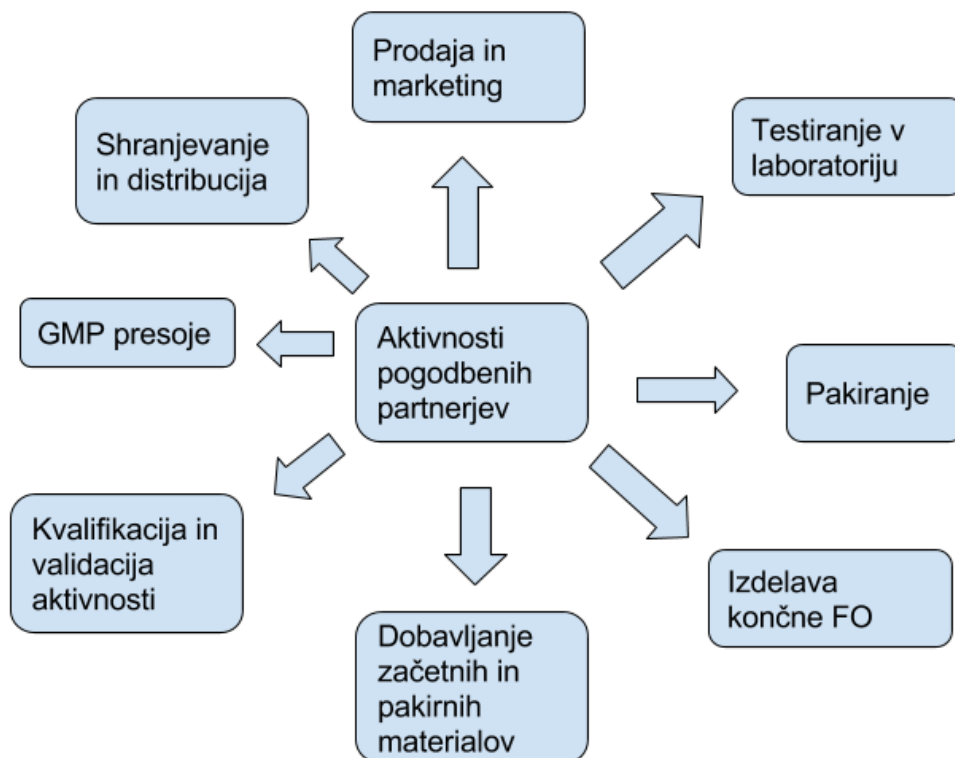
BRS je ob sproščanju serij na trg tako odgovoren za oceno sprememb po postopku, opisanem v predhodnih poglavjih. Njegovo funkcijo pa je tako kot za ostale enote potrebno definirati v pogodbi. V nekaterih primerih je dovolj le obveščanje BRS o spremembah in omogočanje dostopa do podatkov, lahko pa je v pogodbi zahtevana odobritev s strani BRS pred samo uvedbo.

Po odobritvi spremembe s strani dobavitelja/BRS se v proces vključi MAH, ki je odgovoren za pripravo dokumentacije v primeru oddajanja spremembe na zdravstvene oblasti. V primeru, da sta MAH in BRS ločeni enoti, je tudi med njima potrebno napisati pogodbo o zagotavljanju kakovosti, v kateri morajo biti natančno definirani koraki o obvladovanju in obveščanju sprememb med pogodbenim partnerjem ter MAH in BRS enoto. Kot že omenjeno se tudi pri pripravi dokumentacije zadolžitve razlikujejo glede na poslovni model in pogodbo. V večini primerov pa velja, da je MAH odgovoren za pripravo končnega paketa dokumentacije in vlaganje na zdravstvene oblasti.

Seveda je proces potovanja informacij definiran tudi v nasprotno smer. Po odobritvi spremembe zdravstvenih oblasti mora po isti poti, ki je definirana v pogodbi, informacija preko MAH in BRS do pogodbenega partnerja.

Po pregledu vse zakonodaje in opisu splošnih postopkov procesov lahko izpostavimo tri kritične točke pri upravljanju sprememb s pogodbenimi partnerji (Slika 8).

1. Potrebna je dobro zasnovana QA pogodba z jasno razdeljenimi odgovornostmi.
2. Potrebna je konstantna komunikacija med pogodbodajalcem in pogodbojemalcem.
3. Potreben je jasno definiran proces upravljanja sprememb.



Slika 7: Nekatere aktivnosti, ki jih lahko izvajajo pogodbeni partnerji. (Pozveto po [37].)

5 SKLEP

S popisom postopka upravljanja sprememb za pogodbene partnerje smo prišli do naslednjih zaključkov:

- nadzorovanje sprememb je kompleksen proces;
- še pred uvedbo spremembe je potrebno skrbno načrtovanje za to usposobljenih strokovnjakov;
- za uspešno obravnavo spremembe je potrebno sodelovanje veliko različnih delov podjetja, ki s svojim strokovnim znanjem pripomorejo k uspešni uvedbi;
- za uspešno izvedbo so potrebne natančno definirane naloge vsakega posameznika, ki sodeluje pri upravljanju sprememb;
- pri sodelovanju s pogodbenimi partnerji so ključne dobro zasnovana pogodba, razdelitev odgovornosti in komunikacija;
- podrobnosti upravljanja sprememb pri pogodbenih partnerjih so odvisne od poslovnega modela in same pogodbe.

6 VIRI IN LITERATURA

1. Petra Brhlikova, Ian Harper, Allyson Pollock with inputs from Soumita Basu, Samita Bahattarai, Abhijit Das Gupta, Stefen Ecks, Patricia Jeffery, Roger Jeffery, Nitu Singh, Madhusudan Sharma Subedi, The Center for International Public Health Policy, Good Manufacturing Practice in Pharmaceutical Industry, working paper 3, julij 2007, Universty of Edinburgh,
<http://www.health.ed.ac.uk/CIPHP/ourresearch/DFIDESRCtraps.htm>, dostopano dne: 27. 4. 2017.
2. Bhaskar Mazumder, Sanjib Bhattacharya The Quality Management in Pharmaceuticals: A Review, International Journal of PharmTech Research 2011, 3: 365–375.
3. Bhavini Lad, Krishna Joshi, Kuntal Goswami, P.K. Pradhan, U.M. Upadhyay, Contract Manufacturing-A New Era in Phaceutical Manufacturing, International Journal of Pharmaceutical Development and Technology 2012, 2: 93–95.
4. Huma Ali, Nitin Gonjare in Menino D'souza, Change Management in Pharmaceuticals: The most critical element of Quality Management System, Journal of Pharmaceutical Reaserch 2012, 5 (7): 3706–3708.
5. Dr. Michael Hiob, Thomas L. Peither, Pharma Change Control: Strategies for Successful Company-WideImplementation, FDA News, The Food and Drug Letter
<http://www.pdfpubl.com/pdf/pharma-change-control-fdanews-89469.html>
Dostopano dne: 27. 4. 2017.
6. Lokesh M.S., N. Vishal Gupta, Quality Management System in Change Control at Industrial Level: An Overview, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science 2015, 7: 975–1491.
7. L.P. van Reeuwijk, Guidelines for Quality Management in Soil and Plant Laboratories,
<http://www.fao.org/docrep/w7295e/w7295e00.htm>
Dostopano dne: 27. 4. 2017.
8. Boris Kuhelj, Ugotavljanje in zagotavljanje kakovosti, Konzorcij višjih strokovnih šol za izvedbo projekta IMPLETUM, Ljubljana 2009: 3–13.

9. A.J. Winfield, R.M.E. Richards, Pharmaceutical Practice, Third Edition, Churchill Livingstone, Spain, 2004: 50–72
10. Virender Kumar, Jasbir Singh, Davinder Kumar, Mamta Antil, Total Quality Management, National Journal of Advanced Research 2016, 2: 5–8,
<http://www.businessdictionary.com/definition/total-quality-management-TQM.html>,
dostopano dne: 27. 4. 2017.
11. <http://www.businessdictionary.com/definition/total-quality-management-TQM.html>,
dostopano dne: 27. 4. 2017
12. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Products,
https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en, dostopano dne: 27. 4. 2017
13. World Health Organization, Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials, Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed, India, 2006, 1–187.
14. EIPG Guide to Good Regulatory Practice, <http://eipg.eu/guides-and-codes/eipg-guide-to-grp/>, dostopano dne: 27. 4. 2017.
15. The Role and Responsibility of the Regulatory Affairs Department,
<https://www.pharmatching.com/inforena/the-role-and-responsibility-of-the-regulatory-affairs-department>, dostopano dne: 27. 4. 2017.
16. The European Regulatory System for Medicines and the EMA. A Consistent Approach to Medicines Regulation Across the European Union, EMA, 2014,
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js22187en/>, dostopano dne: 27. 4. 2017
17. HMA, Medicines Approval System, Marketing Authorisations for Medicinal Products within the EU, <http://www.hma.eu/medicinesapprovalsystem.html>, dostopano dne: 27. 4. 2017
18. Trnova pot registracije zdravila, <http://www.nasa-lekarna.si/clanki/clanek/trnova-pot-registracije-zdravila/>, dostopano dne: 27. 4. 2017
19. ICH, M4 : The Common Technical Document, <http://www.ich.org/products/ctd.html>,
dostopano dne: 27. 4. 2017

20. Zakona o zdravilih, 2006, 2499. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini, stran 6457, <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2006-01-2499/pravilnik-o-dovoljenju-za-promet-z-zdravilom-za-uporabo-v-humani-medicini>, dostopano dne: 27. 4. 2017.
21. Lokesh M.S., N. Vishal Gupta, Bhushan Dinesh Belagoankar, Comparative Study of Process of Post Approval Change Application Submission and Approval for Marketing Authorization Variations in EU, US, India, Saudi Arabia and Singapore, Int. J. Drug Dev. & Res., January-March 2015, 7 (1): 10–22.
22. Optimising Post-Approval Change Management for Timely Access to Medicinal Worldwide, <https://www.ifpma.org/resource-centre/optimising-post-approval-change-management-for-timely-access-to-medicines-worldwide/>, dostopano dne: 27. 4. 2017.
23. Contract manufacturing organization, https://en.wikipedia.org/wiki/Contract_manufacturing_organization, dostopano dne: 27. 4. 2017.
24. EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Chapter 7, Outsourced Activities, Ref. Ares (2012)778531 – 28. 6. 2012.
25. <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:dFvbVv-CduEJ:https://d2cax41o7ahm5l.cloudfront.net/cs/speaker-pdfs/peter-d-smith-parexel-international-usa-r-n.pdf+&cd=1&hl=sl&ct=clnk&gl=si> Dostopano dne: 5. 7. 2017.
26. Michael Hiob, Principles of Change Control, Maas and Peither AG – GMP Publishing, Logfile No.32, 2012, <http://www.gmp-publishing.com/>, dostopano dne: 27. 4. 2017.
27. <http://www.pharmaguideline.com/2010/11/what-is-change-control.html>, dostopano dne: 5. 7. 2017.
28. <http://pharmatips.doyouknow.in/Articles/Quality-Assurance/Change-Control-Procedure-In-Pharmaceuticals.aspx>, dostopano dne: 5. 7. 2017.
29. <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:fXbvd69UQy0J:dgra.de/deutsch/foerderung/studienpreis/2015-Maike-Melullis-Best-practice-of-worldwide-product->

- [variations-regarding-planning+&cd=2&hl=sl&ct=clnk&gl=si](#) Dostopano dne: 5. 7. 2017
30. http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:pc-3OANl-4J:ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/betterreg/pharmacos/classification_guideline_adopted.pdf+&cd=1&hl=sl&ct=clnk&gl=si, dostopano dne: 5. 7. 2017.
31. Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008, Smernice glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb, uporabi postopkov iz poglavij II, IIa, III in IV, UL L 334, 12. 12. 2008, str. 7.
32. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=314.70>, dostopano dne: 5. 7. 2017
33. Federal food drug and cosmetic act 506A,
<https://www.fda.gov/regulatoryinformation/lawsenforcedbyfda/federalfooddrugandcosmeticactfdact/default.htm>, dostopano dne: 5. 7. 2017.
34. FDA contract manufacturing guidance,
<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:gSgzQpkZUfcJ:https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm353925.pdf+&cd=1&hl=sl&ct=clnk&gl=si>, dostopano dne: 5. 7. 2017.
35. <http://weinberggroup.com/importance-of-quality-agreements-in-the-pharmaceutical-supply-chain/>, dostopano dne: 5. 7. 2017.
36. Eudralex vol 4 GMP Annex 16 QP and Batch release,
https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en, dostopano dne: 5. 7. 2017
37. <http://mcgeepharma.com/eur/fda-guidance-on-contract-manufacturing/>, dostopano dne: 5. 7. 2017