



Pregled zahteva iz važećih propisa/ Nacionalni vodič za povlačenje lekova

Svjetlana Mihaljica

Koordinator poslova u NKL

Beograd, 19.03.2021. godine

Pregled

- Važeći propisi u vezi sa povlačenjem
- Smernice u postupku otkrivanja/prijavi odstupanja i postupku povlačenja/uništavanja leka (**Vodič za povlačenje lekova**)
- Uzroci povlačenja leka (**kvalitet/efikasnost/bezbednost**)
- Sumnja u kvalitet leka (**Defekt kvaliteta- QD**)
- Značaj otkrivanja uzroka odstupanja/defekta kvaliteta
- Postupak izveštavanja, istrage i procene QD
- Odgovornosti svih zainteresovanih strana u postupku prijave reklamacije, poštovanju GMP/GDP, izveštavanju, istrazi i proceni QD, efikasnosti povlačenja leka u lancu distribucije i njegovog uništavanja, izveštavanju i evidentiranju...
- Primer

Zahtevi za povlačenje

Povlačenje u skladu sa čl.135 važećeg Zakona o lekovima

- 1) ako je lek štetan pri uobičajenim uslovima primene,
- 2) ako nije efikasan;
- 3) ako odnos rizika i koristi nije povoljan pri odobrenim uslovima primene;
- 4) ako njegov kvalitativni i kvantitativni sastav ne odgovara deklarisanom;
- 5) ako postupci proizvodnje i kontrole kvaliteta nisu u skladu sa dokumentacijom dozvole za leka;
- 6) ako nema dozvolu za proizvodnju od strane nadležnog organa;
- 7) ako nema dozvolu za lek/promet;
- 8) ako proizvedena serija nema odgovarajuću dokumentaciju o kvalitetu;
- 9) ako je lek falsifikovani;
- 10) ako je leku istekao rok upotrebe;
- 11) i drugim slučajevima u skladu sa Zakonom o lekovima.



Odstupanje od standarda kvaliteta/ Defekt kvaliteta

Lek za koji postoji sumnja da odstupa od kvaliteta (defekt kvaliteta)

Suspected defective medicine

Lek za koji postoji izveštaj u kome se navodi da kvalitet leka nije odgovarajući, odnosno nije onog kvaliteta koji je definisan dozvolom za lek.

Prijava sumnje u kvalitet leka od:

-Pacijent, zdravstveni radnik, distributer/proizvođač/nosilac dozvole

(čl. 36. važećeg Pravilnika o kontroli lekova...)

-ALIMS (Sertifikat analize od strane ALIMS- vanredna, sistematska, redovna kontrola)

-Putem međunarodnim sistemom brzog obaveštavanja (RAN)

Klasifikacija defekta kvaliteta

Klasa 1

defekti koji mogu ugroziti život ili bi mogli prouzrokovati ozbiljan rizik po zdravlje

Primeri:

- ✓ Pogrešno obeležavanja leka (obeležavanje i stvarni sadržaji leka ukazuju na različite proizvode).
- ✓ Lek je odgovarajući, ali je pogrešna jačina, postoje ozbiljne posledice po zdravlje ljudi.
- ✓ Mikrobiološka kontaminacija sterilnog injekcionog ili oftalmološkog leka...

Klasa 2

defekti koji bi mogli prouzrokovati bolest ili izostanak lečenja, ali nisu klasa 1

Primeri:

- ✓ Nedostaci obeležavanja, npr. pogrešan ili ispušten tekst ili oznake.
- ✓ Nedostatak ili nekorektna informacija za korisnika (uputstva za lek ili dodaci).
- ✓ Mikrobiološka kontaminacija ne-injekcionog ili ne-oftalmološkog sterilnog leka sa posledicama po zdravlje ljudi.
- ✓ Hemijska/fizička kontaminacija (značajne nečistoće, kros-kontaminacija, čestice)...

Klasa 3

defekti ne mogu prouzrokovati značajnu ugrženost po zdravlje

Primeri:

- ✓ Greška u pakovanju, npr. pogrešan ili izostavljen serijski broj ili rok upotrebe.
- ✓ Pogrešan zatvarač
- ✓ Kontaminacija...

Prijava sumnje u kvalitet leka od strane pacijenta, zdravstvenog radnika

Pravilnik o načinu kontrole kvaliteta lekova i medic. sredstava, čl. 36 i 38 (lažni lek)
("Sl.glasnik RS" br. 64/2011 i 63/2013)

Vodič o povlačenju (Rev. 02.05.2019)

namenjen pacijentima, zdravstvenim radnicima, nosiocima dozvole za lek, proizvođačima, uvoznicima neregistrovanog leka i sponzorima kliničkih ispitivanja

Pacijent prijavljuje sumnju u defekt kvaliteta:

- Zdravstvenom radniku
- Nosiocu dozvole za lek
- Ministarstvu zdravlja (nadležnoj inspekciji) / ALIMS (savetodavna uloga)

Zdravstveni radnik prijavljuje defekt kvaliteta:

- Nosiocu dozvole za lek
- Ministarstvu zdravlja (nadležnoj inspekciji) / ALIMS (savetodavna uloga)

Popunjen **Obrazac prijave** (sastavni deo Pravilnika o kontroli i Vodiča za povlačenje) podnosi se nadležnoj inspekciji Ministarstva zdravlja, kopija za ALIMS

Uloga zdravstvenog radnika

Ako postoji sumnja na QD, postavljaju se dodatna pitanja:

- Da li se lek čuvao ispravno?
- Da li je lek bio korišćen prema uputstvu lekara i farmaceuta?
- Da li je postupak pripreme leka ispravno izveden (npr. da li se koristio ispravan rastvarač/diluent)?
- Ako je proizvod korišćen sa medicinskim sredstvom, da li je medicinsko sredstvo moglo da prouzrokuje incident?

Zadatak:

- da napravi razliku između neželjenog događaja uzrokovanog QD od incindenta/greške
- da spreči dalje korišćenje leka za koji postoji sumnja u QD
- da sačuva uzorak leka za koji postoji prijava

Uloga nosioca dozvole/proizvođača

Direktiva 2003/94, član 13 (pregled reklamacija, efektivan sistem za povlačenje, istrazi i obaveštavanju regulatornih tela o defektu)

Smernice za GMP EU- EudraLex Vol. 4,

Part I (**gotov proizvod**)

Chapter 8: Complaints, Quality Defects and Product Recalls

(rev. avgust 2014. god.)

principi upravljanja rizicima kvaliteta...

Part II (**API**), **Section 15- Complaints and Recalls**

NOVO

Saplement Direktive 2001/83/EC: **Direktiva 2017/1572**, čl. 13

(**IMP**) Saplement Regulation (EU) No 536/2014: **REGULATION (EU) 2017/1569**, čl. 14

- Istrage i donošenje odluke
- Analiza porekla uzroka QD i CAPA
- Povlačenje proizvoda i druge moguće akcije koje umanjuju rizik

Prijava sumnje u kvalitet leka od strane nosioca dozvole/proizvođača

Nosilac dozvole prijavljuje sumnju u defekt kvaliteta i dostavlja izveštaj:

- Nadležnoj inspekciji Ministarstva zdravlja
- ALIMS

Primeri: OOS/OOT u studiji stabilnosti, pojava novih genotoksičnih nečistoća (nitrozepami)...

Nadležna inspekcija MZ-ALIMS

Nadležna inspekcija:

- Nalaže vanrednu kontrolu
- Vrši vanredan inspekcijski nadzor
- prima izveštaje istrage proizvođača
- Razmenjuje stručna mišljenja sa ALIMS
- Donosi odluke u skladu sa Zakonom

ALIMS:

- laboratorijska/dokumentaciona kontrola leka
- predlaže inspekcijski nadzor
- procenjuje izveštaj istrage i predlaže mere
- daje stručna mišljenja i dostavlja CoA inspekciji
- predlaže odluke MZ-a u skladu sa Zakonom o lek.

Postupanje ALIMS

Izdavanje CoA sa crvenom i žutom linijom

ALIMS obaveštava:

-Nadležnu inspekciju Ministarstva zdravlja

(predlaže inspeksijski nadzori, ako je potrebno i odluke u skladu sa Zakonom)

-Nosioca dozvole za lek

(zahteva istragu proizvođača, predlog daljih mera i aktivnosti...)

ALIMS na osnovu istrage proizvođača daje stručno mišljenje :

-Da li je odstupanje uzrokovano greškom proizvođača ili distributera/zdravstvene ustanove/korisnika? Da li postoji sumnja na QD?

-Da li je pogođena jedna ili više serija ili deo serije?

-Da li se nastavlja proizvodnja/promet?

-Da li se donose mere koje umanjuju rizik?

-Koja je klasa defekta kvaliteta?

-Da li se odobrava Alert za lek? (upozorenje/povlačenje)

-Da li se predlaže povlačenje leka iz prometa i na kom nivou?...

Dodatna razmatranja i dopuna izveštaja

Leka nema na zalihi (*''out-of stock''*)

Odsustvo alternativnog leka.

Prekid terapije u odnosu na kliničku efikasnost.

Dopuna izveštaja za ALIMS uključuje:

- Izveštaj o riziku koji je u vezi sa sumnjom na QD
- *Objasniti uticaj na bezbednost i/ili efikasnost leka koji se razmatra.*
 - Proceniti rizik!*
 - Procena se zasniva se na principima upravljanja rizicima kvaliteta.*
- Podatke koji nisu bili dostupni u inicijalnom izveštaju.
- Informacija o bilo kakvoj promeni ili dodatnoj informaciji se dostavlja bez odlaganja.

Postupak upravljanja rizicima kvaliteta (ICH Q9) Quality Risk Management Process (QRMP)

- Iniciranje QRMS
- Procena rizika:
identifikacija, analiza, procena odstupanja
- Kontrola rizika:
umanjenje rizika, prihvatanje rizika (CAPA)
- Ishod/rezultati QRMS
- Pregled događaja

Mere upravljanja rizicima kvaliteta

- Povlačenje serija
- Karantin preostale robe kod proizvođača
- Nastavak GMP inspekcije
- Dalja istraga i sprovođenje akcija
- Distribucija upozorenja - Alert za lek, Pismo zdravstvenim radnicima
- Ispitivanje leka od strane NKL ili druge članice OMCL mreže
- Saradnja sa EU Medicines Network i/ili internacionalnim telima
- Saopštenja za javnost...

Alert za lek









Spisak lekova za upotrebu u humanoј medicini za koje postoji odstupanje od standarda kvaliteta – ALERTI ZA LEK

www.alims.gov.rs

Хумани лекови > Одступање од стандарда квалитета у хуманој медицини

СПИСАК ЛЕКОВА ЗА УПОТРЕБУ У ХУМАНОЈ МЕДИЦИНИ ЗА КОЈЕ ПОСТОЈИ ОДСТУПАЊЕ ОД СТАНДАРДА КВАЛИТЕТА ЛЕКА

СПИСАК ЛЕКОВА ЗА УПОТРЕБУ У ХУМАНОЈ МЕДИЦИНИ ЗА КОЈЕ ПОСТОЈИ ОДСТУПАЊЕ ОД СТАНДАРДА КВАЛИТЕТА ЛЕКА

Датум објаве	Име лека	Прислог
12.06.2014.	Fluorouracil-Teva, rastvor za inj. 50mg/ml, 1x5ml	
03.07.2014.	Protamin sulfat, rastvor za inj., 5 x (50mg/5mL)	
30.07.2014.	Strepsils® Plus, lozenge	
05.08.2014.	Velcade, prašak za rastvor za inj., 1mg i 3,5mg	
09.09.2014.	Norvir®E, film tableta, 30-100 mg	
24.09.2014.	Vaxigrip, vakcina protiv gripa	
01.10.2014.	Pantoprazol PharmaS	
08.10.2014.	Bonviva, film tablete, 150 mg	

Povlačenje

Povlačenje serije leka – *Batch recall*

Akcija povlačenja serije iz distribucionog lanca i od korisnika. Povlačenje serije može biti parcijalno onda kada je serija povučena samo kod određenih distributera ili korisnika.

Povlačenje leka – *Withdrawal*

Kvalitet/ Efikasnost / Bezbednost leka



Prestanak važenja dozvole za lek:

- Kvalitet/ Efikasnost / Bezbednost leka
- Iz komercijalnih razloga (6 meseci u prometu nakon isteka dozvole za lek) *čl. 47 Zakona o lekovima*
- Nema prenosa dozvole na drugo pravno lice (1 mesec u prometu nakon isteka dozvole za lek) *čl. 48 Zakona o lekovima*

GDP smernice

Smernice o načelima dobre prakse u prometu lekova za humanu primenu od 23. novembra 2013. (2013/C 343/01) EU

SMERNICE DOBRE PRAKSE U DISTRIBUCIJI

(Sl. glasnik RS br. 13/16 , 44/16 - ispravka) koje su u primeni od 01/06/2016 **Republika Srbija**

Poglavlje 6, tačka 6.5.: Povlačenje leka iz prometa

Efikasnost postupka povlačenja leka iz prometa redovno se evaluira, a najmanje jednom godišnje.

*Postupak povlačenja leka iz prometa **započinje se bez odlaganja** i u bilo koje vreme.*

*Veleprodaja **prati instrukcije, odnosno meru povlačenja** leka iz prometa, koju je naložila nadležna inspekcija ministarstva nadležnog za poslove zdravlja.*

Svi postupci u toku povlačenja leka iz prometa evidentiraju se u trenutku njihovog izvršenja. Zapisi o ovim postupcima su dostupni na zahtev nadležne inspekcije ministarstva nadležnog za poslove zdravlja.

Zapisi o povlačenju su dostupni i licu odgovornom za postupak povlačenja i **sadrže dovoljno informacija, odnosno podataka o učesnicima u lancu distribucije i direktnim kupcima (sa adresom, brojem telefona i/ili faksa dostupnim u radno vreme i van radnog vremena, broj serije leka i isporučena količina) uključujući i podatke o izvezenim količinama leka i uzorcima leka.**

O sprovođenju procesa povlačenja leka iz prometa vodi se evidencija radi **sačinjavanja finalnog izveštaja koji se dostavlja nadležnoj inspekciji.**

Povlačenje serije leka

Na kom nivou se obavlja povlačenje?

(nivo distributera, apoteka, zdravstvenih ustanova ili nivo pacijenata)

zavisi od:

samog **rizika**, značaja **vremena** koje je proteklo od prve distribucije serije i **vrste leka**

- Da li postoji **alternativni lek**?
- Mora se sprovesti procena krajnjeg **bezbednosnog rizika** za pacijenta!

- *Povlačenje Klase 1* *na nivou pacijenta*
*ND obaveštava javnost o povlačenju serije leka preko **medija!***
- *Povlačenja Klase 2 ili 3* *na nivou veleprodaje, zdravstvenih ustanova*
Nivo rizika dovoljno nizak *na nivou veleprodaje*



Obaveza zdravstvenog radnika

- da pročita dokument i identifikuje kome je namenjen;
- da proveri da li imaju zalihe lekova koji se povlače iz prometa, koristeći informacije koje se nalaze u Alertu za lek i/ ili obaveštenju o povlačenju;
- da prosledi dokument odgovornoj osobi/zainteresovanim stranama;
(ako su lekovi obuhvaćeni QD isporučili drugim zdravstvenim ustanovama, obezbede da te ustanove budu obaveštene o povlačenju);
- da proceni gde se sprovode opisane aktivnosti i u kom vremenskom periodu;
 - 24h za klasu 1
 - 48h za klasu 2
 - 5 dana za klasu 3
- da zalihe lekova obuhvaćene QD smesti u karantin;
- da sprovede postupak povlačenja u skladu sa GDP/Vodičem o povlačenju (*Vodi se evidencija*)

Povlačenje na nivou pacijenata može da zahteva proveru isporuke i identifikaciju pacijenata koji su dobili serije obuhvaćene QD!

Odlaganje i uništavanje lekova

Povučene serije leka se odlažu i drže u statusu karantina kod:

- proizvođača/nosioca dozvole za lek
- uvoznika ili distributera

Sa povučenim serijama leka se postupa na dva načina:

- ✓ vraćanje proizvođaču ili uvozniku;
- ✓ predavanje ovlašćenom operateru koji ih šalje na uništavanje
(u skladu sa propisima kojima se uređuje upravljanje farmaceutskim otpadom)

Vodi se evidencija o ulazu i izlazu serija leka iz karantina i predavanju serije na uništavanje!
(osnovni podaci o leku, datum stavljanja u karantin sa količinama, datum predavanja na uništavanje ili datum vraćanja proizvođaču ili uvozniku itd.)

Povlačenje i uništavanje leka se obavlja pod nadzorom nosioca dozvole za lek.

Podaci o povučenim i uništenim količinama leka se dostavljaju nadležnoj inspekciji! Info za ALIMS!

Primer

Reklamacija zdravstvenog radnika

Odstupanje:

Izgled infuzionog rastvora u zdravstvenoj ustanovi nije u skladu sa izgledom u uputstvu za lek

Zdravstveni radnik:

-Proverava da li je lek skladišten u skladu sa odobrenim uslovima čuvanja (2-8°C), da li je u roku upotrebe

-Provera da li je lek distribuiran, prometovan i skladišten u skladu sa GDP; izgleda rastvora u svojim magacinima; da li postoji reklamacija drugih zdravstvenih ustanova i pogođenih drugih serija

I

jedna zdravstvena ustanova

nema reklamacija od drugih...

Istraga proizvođača da kontrolni uzorci nisu pogođeni ...

NEMA QD serije/a leka

PARCIJALNO POVLAČENJE

II

sve zdravstvene ustanove, distributer

Provera distributera o distribuciji

Istraga proizvođača da postoji OOS pri studiji stabilnosti nakon promene dobavljača boca

QD serija leka

POVLAČENJE SERIJA LEKA



HVALA NA PAŽNJI



www.alims.gov.rs

