



# **ODSTUPANJE OD STANDARDA KVALITETA LEKA – DEFEKT KVALITETA Quality Defect – Defective Medicines**

Svjetlana Mihaljica  
Kordinator poslova u NKL  
Vršac, 15.11.2014





# Pregled

*Definicije*

*Sumnja na odstupanje od standarda kvaliteta*

*Mogući uzroci pojave defekta kvaliteta (QD)*

*Klasifikacija defekta kvaliteta*

*Učesnici u otkrivanju i istrazi QD*

*Uloga javnosti - pacijenata / zdravstvenih radnika u prijavi...*

*Postupak prijave i vođenja postupka QD*

*ND-ALIMS-inspekcija MZ u službi praćenja i procene QD*

*Povlačenje serija leka - Alert za lek*

*Pregled prijavljenih QD – 2014*

*Zaključak*



# Definicije

## **Lek za koji postoji sumnja da odstupa od standard kvaliteta- *Suspected defective medicine***

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

## **Lek koji odstupa od standarda kvaliteta - *DEFECTIVE MEDICINE (DM)***

- dokazano da je štetan pri uobičajenim uslovima upotrebe;
- kome nedostaje terapijska efikasnost;
- čiji kvalitativni i kvantitativni sastav ne odgovara deklarisanom;
- kod koga kontrola leka i/ili pomoćnih supstanci i kontrola u koraku proizvodnje međuproizvoda nije izvedena ili ako neki drugi zahtev ili obaveza koja se odnosi na dozvolu za lek nije sprovedena.

## **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.

## **Hitno upozorenje - *Rapid alert***

Hitno obaveštenje jednog nadzornog autoriteta drugom autoritetu da je serija koja je bila povučena u zemlji prouzrokovala "Rapid alert".



# Sumnja na defekt kvaliteta medicinskih proizvoda (*humani lekovi, veterinarski lekovi, medicinska sredstva*)

*Identifikuje se:*

- na osnovu podnetih žalbi na postojanje sumnje o QD
- redovnom proverom kvaliteta leka od strane proizvođača
- nakon sprovedene sistematske kontrole od strane ALIMS-a
- na osnovu neusaglašenosti sa GMP, suspenzije/ povlačenja CEP-a

*Sumnja na QD odnosi se na:*

gotov proizvod

supstance koje se koriste u njihovoj proizvodnji ili pakovanju

pakovanje



## Mogući uzroci pojave defekta kvaliteta

- Promena ili incident/greška u proizvodnom procesu AS i GP
- Promena sinteze AS, drugi proizvođač...
- Neslaganje sa GMP
- Promena sastava leka
- Loš kvalitet pakovnog materijala
- Pogrešno obeležavanje pakovanja...
  
- *Nepropisno skladištenje i čuvanje leka ?*
- *Pogrešna upotreba i primena leka ?*



## Klasifikacija defekta kvaliteta

ALIMS koristi internacionalni sistem klasifikacije za povlačenje lekova:

- Klasa 1:** Odstupanje predstavlja **rizik po život** ili predstavlja ozbiljan rizik po život pacijenta
- Klasa 2:** Odstupanje **može** uzrokovati **gubitak terapije ili ugroženost pacijenta**, ali ni u kom slučaju **nije ugrožen život pacijenta**
- Klasa 3:** Odstupanje koje **malo verovatno prouzrokuje ugroženost pacijenta**; povlačenje je izvedeno iz drugih razloga, tako kao što je neusaglašenost sa dozvolom za lek ili specifikacijom.



# Učesnici u otkrivanju i istrazi defekta kvaliteta

## Javnost/Pacijenti

Zdravstveni radnici sa odgovarajućom kvalifikacijom i iskustvom

- sprovode prvu istragu
- odlučuju o odgovarajućoj klasifikaciji "incidentu" i pokretanju postupka;
- razlikuju defekt kvaliteta, greške i neželjene reakcije na lek

## Farmaceutska industrija

### ALIMS-a i inspekcija Ministarstva zdravlja

- procena u pogledu kvaliteta proizvoda koji se odnose na žalbe, istragu i povlačenja leka





## Uloga javnosti - pacijenata / zdravstvenih radnika u prijavi i otkrivanju defekta kvaliteta

Pacijenti prijavljuju sumnje u DM uz konsultaciju sa zdravstvenim radnikom (lekarom ili farmaceutom)

*Savet od ALIMS ili nosioca dozvole!*

### **Cilj je da se utvrdi:**

- ko može prepoznati simptome ili neželjene reakcije koje se dovode u vezu sa upotrebljenim DM,
- ko može utvrditi da je razlog pojave takvih simptoma DM,
- ko pre upotrebe leka može posumnjati da DM.



## Uloga javnosti - pacijenata / zdravstvenih radnika u prijavi i otkrivanju defekta kvaliteta

Neophodno je:

- da se razlikuje reakcija koja je prouzrokovana od DM i onih koji iskustveno odgovaraju neželjenim reakcijama na lek

*Ne poistovetiti ih sa evidentiranim neželjenim reakcijama*

- da se razlikuju reakcije koje se odnose na **lekove** od onih koje se odnose na **medicinska sredstva**
- da prikupe sve potrebne informacije u cilju da se potpomogne istraga.

*Ako postoji sumnja da DM*

*Pacijent samovoljno ne prekida svoju terapiju!*

*Savet lekara ili farmaceuta za nastavak terapije!*

Uzorci moraju biti sačuvani kako bi se, ukoliko je stručno opravdano, mogla zahtevati kontrola kvaliteta leka.



## Defekt kvaliteta serije/a leka ili greška/incident?

Ako postoji sumnja na QD, postavljaju se dodatna pitanja:

- Da li se proizvod čuvao ispravno?
- Ako je defekt vidljiv, da li je identifikovan u novom neotvorenom kontejneru ili postoji kontejner koji je već bio korišćen?
- 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?



## Defekt kvaliteta serije/a leka ili greška/incident?

Za vreme proizvodnje ili distribucije lekova, može se opaziti:

- greška\* ili incident\*\* - lek ne odgovara specifikaciji
- neki drugi problem  
(*npr prisustvo kontaminanata koji ne mogu biti detektovani za vreme rutinske analize*)

### **GREŠKA\*** (ERROR)

*Greška osobe u postupku.*

### **INCIDENT\*\*** (INCIDENT)

*Konačan i izdvojen događaj koji prekida uobičajenu proceduru.*

QD može:

- oslabiti efikasnost proizvoda,
- dovesti do neočekivanih neželjenih reakcija
- dovesti do hipersenzitiviteta/ povećani broj evidentiranih neželjenih reakcija...



# Prijava sumnje na defekt kvaliteta ili defekta kvaliteta

**KO?**

pacijenti,  
zdravstveni radnici  
nosilac dozvole

**KOME?**

inspekciji ministarstva zdravlja i ALIMIS-u

**KADA?**

radnim danom od ponedjeljka do petka

*Tražiti savet!*

*Prijavljuje se za sve registrovane i neregistrovane lekove!*



# Postupak prijave i vođenja postupka defekta kvaliteta

## *Nosilac dozvole-ALIMS-Inspekcija MZ*

*Minimum informacija potrebnih za procenu:*

- Ime leka, jačina, farmaceutski oblik, datum proizvodnje i puštanja serije/a leka u promet koji/e odstupa/ju od standarda kvaliteta
- Sažeta procena koja kvantifikuje broj serija koje su obuhvaćene datim ostupanjem
- Ako je u pitanju kombinovani farmaceutski oblik (npr. prašak i rastvarač), datum proizvodnje i puštanja kombinovanog proizvoda, detaljni podaci o seriji za koju postoji žalba
- Veličine serija, veličine pakovanja
- Datum prve i poslednje distribucije u prometu
- Pregled prijavljenih žalbi o sličnim odstupanjima od standarda kvaliteta
- Mišljenje o “pogođenim” serijama pod kontrolom ND
- Da li su iste serije bile distribuirane drugim zemljama?



## Postupak prijave i vođenja postupka defekta kvaliteta *Nosilac dozvole-ALIMS-Inspekcija MZ*

Zavisno od prirode QD, ALIMS može predložiti inspekciji da dok se istraga sprovodi stavi u karantin preostala roba (*obustava prometa*)

*Ako je potrebna dalja istraga, ALIMS može zahtevati sledeće:*

- Procenu rizika nosioca dozvole, uključujući kliničku procenu, ako je potrebno
- Pregled svih povezanih serija proizvodnje, pakovanja, testiranja, puštanja serija u promet i pregledi nepravilnosti u toku distribucije koji mogu objasniti QD na koji se sumnja
- Ispitivanje i retestiranje preostalih uzoraka, ako je potrebno
- Opis preventivnih i korektivnih mera (CAPA) koje će biti preduzete u cilju otklanjanja QD



## Postupak prijave i vođenja postupka defekta kvaliteta *Nosilac dozvole-ALIMS-Inspekcija M.Z.*

*Vremenski rokovi za razrešenje defekta kvaliteta zavise:*

- od karakteristika odstupanja od standarda kvaliteta,
- posledičnog rizika na zdravlje ljudi
- kompleksnosti istrage

Rok može biti postavljen od strane ALIMS-a, ako za to postoji poseban razlog – dogovor sa nosiocem dozvole





# ALIMS u službi praćenja i procene defekta kvaliteta

## *Uloga ALIMS-a:*

- da smanji štetne posledice po pacijenta od lekova koji se nalaze u distribucionom lancu, a koji odstupaju od standarda kvaliteta,
- obezbedi hitnu procenu i sistem komunikacije između proizvođača, drugih regulatornih tela, inspekcije MZ Srbije i korisnika.



# ALIMS u službi praćenja i procene defekta kvaliteta

*Zadatak ALIMS-a je da:*

- dobija i procenjuje izveštaje za lek za koji postoji sumnja o QD
- savetuje i prati neophodne aktivnosti od strane datog nosioca dozvole  
*(npr. u vezi prijave QD, onda kada se zahteva povlačenje...)*
- razgovara sa svim relevantnim stranama o sprovođenju potrebnih aktivnosti
- NKL sprovodi kontrolu kvaliteta leka za koji postoji sumnja da odstupa..., ako je to potrebno



## ND u službi praćenja i procene defekta kvaliteta

### *Zadatak proizvođača*

*Direktivom 2003/94 se zahteva od proizvođača:*

- da implementira sistem za evidentiranje i preglede žalbi zajedno sa efikasnim neposrednim sistemom za povlačenje lekova,
- da se bilo koja žalba koja se odnosi na QD evidentira i istraži,
- da informiše regulatorna tela o bilo kom QD koje bi moglo imati za posledicu povlačenje ili obustavu - ograničenje na promet, ..



## Kontrola kvaliteta leka za koji se sumnja...

*Ko obavlja kontrolu kvaliteta leka za koji se sumnja da odstupa od standarda kvaliteta?*

- proizvođač obzirom da ima odgovarajuću opremu, metode i referentne standarde
- ugovorna laboratorija
- ALIMS (NKL), u dogovoru ili po nalogu inspekcije MZ Srbije  
*(kontrolu kvaliteta uzorka - vanredna kontrola)*

### *Uzorci*

Moraju se sačuvati i zaštititi.

Ako ovi uzorci ne obezbeđuju potrebnu informaciju, onda se može koristiti i materijal koji je u vezi sa QD datog leka.



# Povlačenje serije/a leka

*Kada se može zahtevati povlačenje?*

*član 117 Direktiva 2001/83/EC*

- a) Ako je dokazana štetnost leka pod normalnim uslovima upotrebe
- b) Ako lek ima nedostatak terapijske efikasnosti
- c) Ako kvalitativni i kvantitativni sastav leka nije kao deklarisan
- d) Kontrola leka i/ili pomoćnih supstanci i kontrola u koraku proizvodnje međuproizvoda nije izvedena ili ako neki drugi zahtev ili obaveza koja se odnosi na dozvolu za lek nije sprovedena.



## Povlačenje serije/a leka

ND dobrovoljno donosi odluku o povlačenju serija leka iz prometa!

ALIMS može da predloži inspekciji MZ zabranu ili povlačenje serije leka iz prometa!

Kada se donese odluka da se povuče serija leka iz prometa, donose se i druge brojne odluke:

- Koji je nivo rizika?
- Na kom nivou se obavlja povlačenje?
- Treba li akcija povlačenja od strane nosioca dozvole biti potpomognuta Alertom za lek?



# Na kom nivou se obavlja povlačenje?

*na nivou distributera, apoteka, zdravstvenih ustanova ili na nivou pacijenata*

## **zavisi od:**

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

*Povlačenje Klase 1*  *na nivou pacijenta*

Nije prihvatljivo ako ne postoji alternativni lek!

Mora se sprovesti procena krajnjeg rizika za pacijenta!

ND obaveštava javnost o povlačenju serije leka preko **medija!**

*Povlačenja Klase 2 ili 3*  *na nivou pacijenata se retko zahteva*

Može predstavljati veliki rizik za pacijente u odnosu na značaj kontinuiranog lečenja!

*Nivo rizika dovoljno nizak*  *na nivou veleprodaje*



# Alert za lek

## Alert za lek - Povlačenje

Odgovornost je na nosiocu dozvole:

- da obezbedi da se povlačenje izvede efikasno
- na odgovarajućem nivou distribucionog lanca

## Alert za lek - Upozorenja za upotrebu

- ne postoji ugroženost pacijenta ili nema ozbiljnog odstupanja (*npr. slabije delovanje ili efikasnost leka- ozbiljno odstupanje*)
- manja odstupanja u pakovanju ili nekom drugom odštampanom materijalu, zbog interesa snabdevanja tržišta lek ne može biti povučen (član 156. Zakona o lekovima...)
- daje se savet zdravstvenim radnicima
- izdaje se, uz saglasnost ALIMS-a koji je potpisan i overen od nosioca dozvole





## Alert za lek

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

[www.alims.gov.rs](http://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 обране	Име лека	Прилог
12.06.2014.	Fluorouracil Teva, rastvor za inj., 50mg/ml, 1x3ml	
03.07.2014.	Erotamin sulfat, rastvor za inj., 5 x (50mg/5mL)	
30.07.2014.	Sirepailife Plus, losenge	
05.08.2014.	Metoclopramid profilaktički rastvor za inj., 1mg x 3,5mg	
09.09.2014.	Nuvia® film tableta, 30- 100 mg	
24.09.2014.	Vaxigrip, vakcina protiv gripa	
01.10.2014.	Fantopezol PharmaS	
08.10.2014.	Borivisa, film tablete, 150 mg	



## ALERT ZA LEK

### Povlačenje leka iz prometa

*Distribuirati apotekama, bolničkim apotekama i veleprodajama*

Datum: (dan.mesec.god.)

br. 515-00-... (broj podnetog izveštaja)

Poštovani,

**XYZ Nosilac dozvole**

**Ime leka, rastvor za infuziju**

Br. serije	Rok upotrebe	Veličina pakovanja	Prva distribucija:
1	12/2015	100ml	01.04.2014
2	12/2015	100ml	01.05.2014
3	12/2015	100ml	01.06.2014
4	12/2015	100ml	01.07.2014
5	12/2015	100ml	01.08.2014

XYZ, kao nosilac dozvole za lek u Republici Srbiji, obavestilo je Agenciju za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) da dobrovoljno povlači iz prometa gore navedene serije leka (*ime leka*). Odluka je doneta na osnovu izvršene rekontrole, prilikom koje je nije potvrđena sterilnost proizvoda.

Svi primaoci se obavezuju da izdvoje preostalu robu i vrate dobavljaču.

Za sve dodatne informacije, molimo Vas da kontaktirate XYZ nosioca dozvole, adresa ...., telefon +381 11 ....., e-mail:

XYZ nosilac dozvole ovo upozorenje dostavlja svim relevantnim zdravstvenim ustanovama u cilju adekvatnog informisanja.

**Molimo Vas da navedene informacije prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.**

Zahvaljujemo Vam se na saradnji.

XYZ (nosilac dozvole)

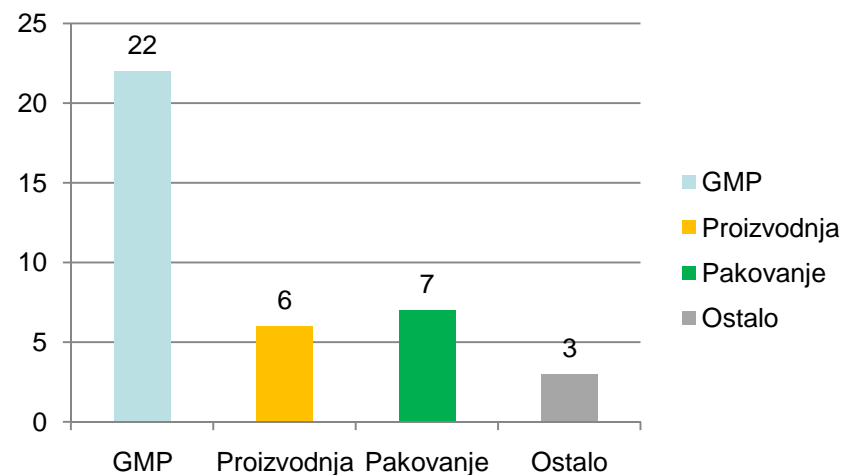
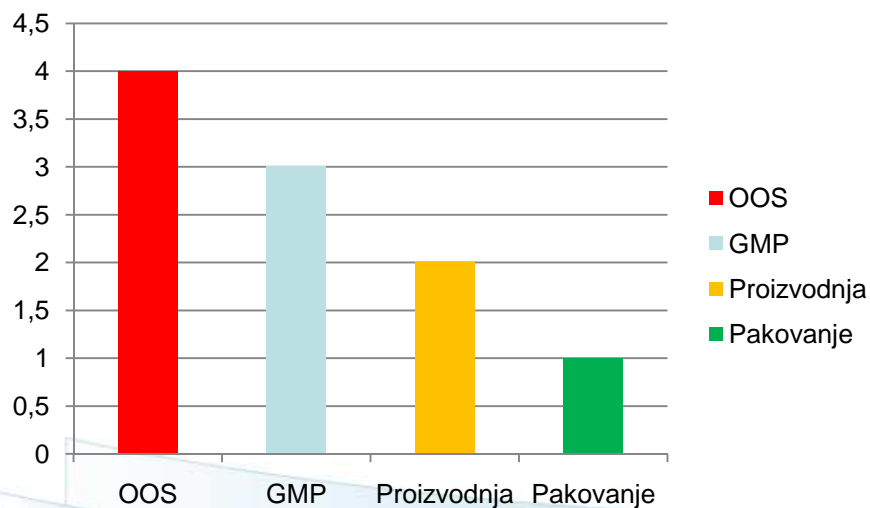
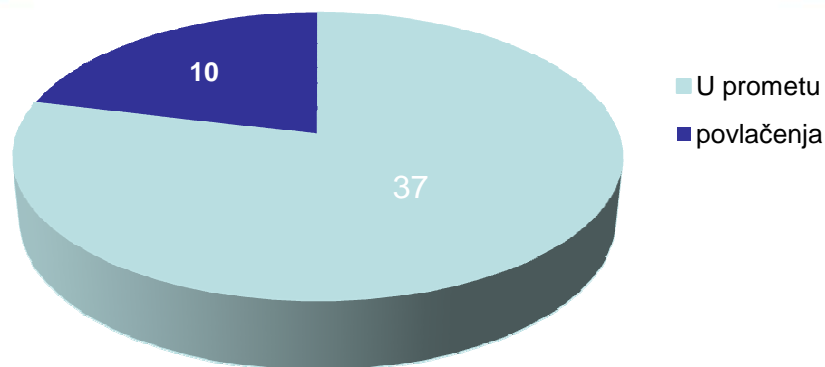


## Kada je postupak QD završen?

- Postupak povlačenja je sproveden od ND *sravnjenje podataka između količine proizvoda nabavljenih za promet i količine koja je vraćena*
- Dostavljanje finalnog izveštaja
- Definisani uzrok QD je otklonjen

# Pregled prijavljenih odstupanja od standarda kvaliteta - 2014

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije





## Zaključak

### **Defekt kvaliteta –**

postmarketinško praćenje kvaliteta leka

### **Uloga javnosti, zdravstvenih radnika:**

*otkrivanje i prva istraga QD*

### **Uloga ND, ALIMS-a i inspekcije MZ:**

*istraga, procena QD, kontrola kvaliteta u cilju obezbeđenja kvalitetnog leka na tržištu R.Srbije*

***Stalni proces unapređenja sistema za sprovođenje postupka QD!***



**HVALA NA PAŽNJI!**



Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Beograd, Vojvode Stepe 458

[www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

[hygia@alims.gov.rs](mailto:hygia@alims.gov.rs)