

## Metodický pokyn pre držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku k hláseniu nedostatku v kvalite lieku

<b>Organizačný útvar ŠÚKL:</b>	Oddelenie kontroly výroby liekov a kvality liekov na trhu		
<b>Kód:</b>	<b>MP 110/2020</b>	<b>Účinnosť:</b>	od 12.06.2020
<b>Verzia:</b>	<b>2</b>	<b>Strana:</b>	1/7
<b>RZ/Znak hodnoty/lehota uloženia:</b>	<b>BA/A/5</b>		

### 1 ÚČEL

Účelom Metodického pokynu je stanoviť jednotný postup pre držiteľov registrácie humánnych liekov na oznamovanie nedostatkov v kvalite liekov, resp. podozrenia na nedostatky v kvalite, ktoré môžu mať za následok stiahnutie lieku z trhu a vypracovanie informačných materiálov súvisiacich s nedostatkom v kvalite. pre odbornú aj laickú verejnosť.

### 2 POUŽITÉ POJMY

Rapid Alert - Upozornenie obsahujúce naliehavé informácie týkajúce sa nedostatku v kvalite lieku vydané kompetentnou autoritou.

### 3 POUŽITÉ SKRATKY

API	Účinná látka
EMA	Európska agentúra pre lieky
MP	Metodický pokyn
MZSR	Ministerstvo zdravotníctva
PIC/S	Schéma Farmaceutickej inšpekčnej spolupráce
SR	Slovenská republika
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TL	Tlačivo
Z. z.	Zbierka zákonov

### 4 SÚVISIACE PREDPISY A LITERATÚRA

#### 4.1 Právne predpisy

Zákon č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej iba „zákon o liekoch“)

Vyhláška MZSR č. 128/2012 Z.z. o požiadavkách na správnu výrobnú prax a požiadavkách na správnu veľkodistribučnú prax v znení neskorších predpisov

Vyhláška MZSR č. 129/2012 Z. z. o požiadavkách na správnu lekárenskú prax

## 4.2 Predpisy a usmernenia

Compilation of Community procedures on inspections and exchange of information  
EMA/572454/2014 Rev. 17

Procedure for handling Rapid Alerts and Recalls Arising from quality defects  
PIC/S PI 010-4

Smernica 2001/83/ES Európskeho parlamentu a Rady, ktorou sa ustanovuje zákonník  
spoločenstva o humánných liekoch v znení neskorších predpisov

## 5. POSTUP

### 5.1 Pôvod hlásenia o nedostatku v kvalite lieku

Nedostatok v kvalite lieku môže byť oznámený na štátny ústav prostredníctvom:

- Hlásenia medzinárodného systému Rapid Alert, na základe zisteného nesúladu výroby lieku alebo účinnej látky (API) s požiadavkami na správnu výrobnú prax.
- Hlásenia držiteľa, ktoré je výsledkom jeho vlastného zistenia.  
*Napríklad nevyhovujúci výsledok zistený počas testov stability. Ak je SR prvá krajina, ktorá prijala predmetné hlásenie o nedostatku v kvalite, štátny ústav rozposiela hlásenie o nedostatku v kvalite ďalej prostredníctvom systému Rapid Alert.*
- Hlásenia držiteľa o každom stiahnutí humánneho lieku z trhu, ktoré nariadil príslušný orgán členského štátu alebo príslušný orgán v tretej krajine alebo sa takéto opatrenie prijalo dobrovoľne.  
*Týka sa rovnakého lieku ako je liek registrovaný v SR. Liek má rovnakého výrobcu liekovej formy aj rovnakého výrobcu účinnej látky.*
- Podnetu podaného lekárom alebo lekárnikom resp. pacientom na štátny ústav.  
*Podnet je prešetrovaný štátnym ústavom a konzultovaný s držiteľom. Výsledkom môže byť vydanie Rozhodnutia o ďalších opatreniach ako i šírenie hlásenia o nedostatku v kvalite prostredníctvom Rapid Alert.*
- Výsledku kontroly kvality liekov na trhu v SR vykonanej štátnym ústavom.  
*Môže byť vydané Rozhodnutie o ďalších opatreniach ako aj šírenie hlásenia o nedostatku v kvalite prostredníctvom Rapid Alert.*  
*Spracovanie tohto hlásenia štátnym ústavom na národnej úrovni vyžaduje spoluprácu s držiteľom, resp. jeho splnomocneným zástupcom v SR.*

### 5.2 Najčastejšie dôvody stiahnutia lieku z trhu

- Kvalita lieku počas deklarovanej doby použiteľnosti nezodpovedá zaregistrovanej

špecifikácii (zmeny v obsahu a kvalite účinných látok, zmeny v zložení a stabilite lieku, prítomnosť cudzorodých častíc, kontaminantov a nečistôt, atď.).

- Balenie spôsobuje zníženie kvality lieku počas deklarovanej doby použiteľnosti.
- Údaje na obale alebo v PIL nie sú v súlade so schválenou registračnou dokumentáciou.
- Existuje podozrenie, že liek je falšovaný alebo úmyselne poškodený.
- Liek je uvádzaný na trh v rozpore so zákonom č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.

### 5.3 Klasifikácia rizík nekvality

**Vysoko rizikové nekvality** sú nedostatky v kvalite, ktoré sú potenciálne život ohrozujúce alebo môžu spôsobiť vážne ohrozenie zdravia.

Príklady:

- Nesprávny liek (obal a obsah lieku sú odlišné)
- Správny liek ale nesprávna sila s vážnymi zdravotnými následkami
- Mikrobiálna kontaminácia sterilného injekčného alebo očného lieku alebo mikrobiálna kontaminácia akéhokoľvek lieku ktorý má byť podaný pacientom s oslabenou imunitou
- Chemická kontaminácia s vážnymi zdravotnými následkami
- Mix up liekov (napr. dva blistre rozdielnych liekov v jednom obale alebo dva rozdielne typy tabliet v rámci jedného blistra)
- Nesprávna účinná látka v multi-komponentých liekoch s vážnymi zdravotnými následkami.
- Vážne nežiaduce účinky ktoré sú spojené so šaržou lieku (najčastejšie zachytené v urgentnom bezpečnostnom hlásení).
- Nekvalita znemožňuje použitie život zachraňujúceho lieku (napr. adrenalin, inzulín)
- Nekvalita predstavuje vysoké riziko pre tých ktorí daný liek podávajú pacientom
- Nekvalita predstavuje vysoké environmentálne riziko

**Stredne rizikové nekvality** sú nedostatky v kvalite ktoré môžu spôsobiť chorobu alebo nesprávnu a neefektívnu liečbu a nie sú uvedené ako kritické.

Príklady:

- Chýbajúce alebo nesprávne informácie na obale alebo v PIL
- Mikrobiálna kontaminácia nesterilných liekov s potenciálnymi vážnymi zdravotnými následkami
- Chemická/fyzikálna kontaminácia (významné nečistoty, krížová kontaminácia, častice...)

- Mix up liekov (napr. ak liek A obsahuje jeden alebo viac balení lieku B) ale A a B sú veľmi podobné lieky (napr. generikum lieku) a mix-up nepredstavuje žiadne klinické riziko.
- Nesúlad so špecifikáciou v niektorých parametroch (stabilita, hmotnosť...), s rizikom nedostatočnej účinnosti alebo toxicity lieku
- Nezabezpečený uzáver s nezávažnými zdravotnými následkami
- Významné výsledky stability OOT (out of trend) kde je pravdepodobné že šarže nachádzajúce sa momentálne na trhu nebudú v súlade so špecifikáciou pred koncom expirácie

**Nízko rizikové nekvality** sú nedostatky v kvalite ktoré nepredstavujú žiadne významné ohrozenie zdravia.

Príklady:

- Nejasné označenie, drobné chyby v označení
- Preznačenie expirácie alebo iných informácií ktoré je vykonané nesprávne.
- Chybné uzávěry ktoré nemajú vplyv na kvalitu lieku
- Málo naplnené alebo preplnené balenia spôsobom ktorý nepredstavuje klinické riziko
- Hraničné výsledky testov pri konci času použiteľnosti lieku
- Problémy s kontamináciou (napr. nečistoty, úlomky).

**Neopodstatnené nekvality** sú hlásenia nedostatkov v kvalite ktoré boli neopodstatnené a vyšetrovaním sa zistilo že sa nejednalo o nekvalitu v pravom slova zmysle.

Príklady:

- Hlásenia týkajúce sa preznačovania údajov na baleniach určených pre súbežný dovoz, v prípade keď je preznačenie v súlade s povolením na súbežný dovoz.
- Hlásenia týkajúce sa výsledkov mimo špecifikáciu v parametri stabilita, v prípadoch keď bol výsledok v súlade s registrovanou expiráciou lieku.
- Hlásenia kryštalizácie produktu v prípadoch kde kryštalizácia je známy jav pri danom lieku a kde informácie o lieku (napr. PIL, SPC, atď.) poskytujú informácie ako v takom prípade postupovať
- Hlásenia súvisiace so zneužitím lieku

#### 5.4 Klasifikácia tried urgentnosti

- **I. trieda** - nedostatky v kvalite potenciálne ohrozujú život. Liek je v takýchto prípadoch spravidla stiahnutý zo všetkých úrovní - distribútori, lekárne, zdravotnícke zariadenia a pacienti. **Prenos rýchleho varovania musí byť súbežný s opatreniami na národnej úrovni. Oznámenie rýchleho varovania musí byť rozposlané do 24 hodín.**
- **II. trieda** - nedostatky v kvalite môžu zapríčiniť poškodenie zdravia alebo nesprávnu liečbu ale nie sú zaradené do I. triedy. Liek je v takýchto prípadoch spravidla stiahnutý z úrovne distribútorov a lekární. **Oznámenie o rýchlom varovaní má byť rozposlané najneskôr do 48 hodín na všetky miesta kde bola dotknutá šarža distribuovaná.**

- **III. trieda** - nedostatky v kvalite neohrozujú zdravie ale stiahnutie môže byť vyvolané z iných dôvodov. Liek je spravidla stiahnutý z úrovne distribútorov. **Oznámenie o rýchlom varovaní má byť rozposlané najneskôr do 5 dní.**

## 5.5 Postup držiteľa registrácie pri hlásení nedostatku v kvalite lieku

### 5.5.1 Hlásenie centrálne registrovaného lieku

Pri hlásení nedostatkov v kvalite liekov registrovaných centrálne Európskou liekovou agentúrou (EMA) držiteľ postupuje podľa dokumentu „*Notifying quality defects or products recalls*“ dostupného na:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000078.jsp&](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000078.jsp&)

*Pokiaľ sa nedostatok v kvalite týka šarží distribuovaných na slovenskom trhu držiteľ informáciu posiela aj na [alert@sukl.sk](mailto:alert@sukl.sk).*

*Akékoľvek navrhované opatrenie musia byť konzultované/dohodnuté aj s národnou autoritou (ŠÚKL).*

### 5.5.2 Hlásenie lieku registrovaného národnou procedúrou a procedúrou EÚ

Liek registrovaný decentralizovanou resp. národnou procedúrou držiteľ hlási nasledovne:

- Vypíše formulár pre Hlásenie nedostatkov v kvalite liekov na ŠÚKL (ďalej len formulár) pre každý liek/kód ŠÚKL samostatne.

*(Pri vyplňaní formulára je potrebné dbať na to aby všetky údaje boli správne a kompletne).*

- Vyplnený formulár odošle e-mailom na [alert@sukl.sk](mailto:alert@sukl.sk).
- Ihneď po odoslaní e-mailu, zavolá na mobilné telefónne číslo, aby sa presvedčil, že formulár bol prijatý.

Telefónne číslo pre hlásenie nedostatku v kvalite lieku:

**mobil: +421-903 251 979**

*(Dostupné počas i mimo úradných hodín a v dňoch pracovného pokoja).*

- Predloží správu z vyšetrovania nedostatku v kvalite. Správa obsahuje *(popis problému, analýzu príčiny problému, dátum výroby dotknutej šarže/šarží, zoznam šarží a krajiny do ktorých boli šarže distribuované, doteraz prijaté opatrenia, plánované a navrhované opatrenia, vyhodnotenie medicínskeho rizika, iné odporúčania).*

*Prílohou správy sú výsledky meraní dotknutých šarží + analytické certifikáty. Správa musí obsahovať minimálne sumár v štátnom jazyku SR.*

- Držiteľ poskytne na vyžiadanie štátneho ústavu v stanovenom čase všetky informácie v závislosti na charaktere problému.
- V prípade laboratórneho skúšania na štátnom ústave, držiteľ/výrobca poskytne bezodkladne na svoje vlastné náklady vzorky lieku a referenčný štandard v množstve potrebnom na vykonanie všetkých nevyhnutných analýz.

- Držiteľ poskytne akékoľvek nové informácie ktoré by mohli ovplyvniť hodnotenie prínosu a rizika.
- Držiteľ vypracuje informácie určené pre odbornú aj laickú verejnosť na hlavičkovom papieri držiteľa registrácie potvrdené datovaným podpisom zodpovedného splnomocneného zástupcu držiteľa.

#### **Informácie obsahujú :**

1. Identifikácia lieku (*názov, kód ŠÚKL, sila, veľkosť balenia, lieková forma*)
2. Stručná charakteristika lieku (*terapeutické použitie*)
3. Stručný popis nedostatku v kvalite lieku (*zrozumiteľný odbornej aj laickej verejnosti*)
4. Zoznam dotknutých šarží a ich expirácia
5. Vyhodnotenie medicínskeho rizika (*zrozumiteľné odbornej aj laickej verejnosti*)
6. Informácie pre:

#### **Distribučné spoločnosti**

*Držiteľ vyzve distribučné spoločnosti na zastavenie distribúcie lieku a následné stiahnutie lieku z trhu.*

*Držiteľ určí dátum ukončenia stiahnutia lieku z trhu a spôsob kompenzácie.*

*Distribútor je povinný informovať svojich odberateľov (ostatné distribučné spoločnosti, lekárne, relevantné zdravotnícke pracoviská).*

#### **Lekárne**

*Držiteľ určí postup sťahovania, spôsob kompenzácie a dátum ukončenia sťahovania vydaných a nevydaných balení lieku z lekárne.*

*Lekárne vyzvú relevantné zdravotnícke zriadenia na vrátenie liekov do lekárne v stanovenom termíne.*

#### **Pacientov**

*Držiteľ pripraví informáciu v závislosti na triede urgentnosti, ktorá obsahuje návod pre pacienta ako identifikovať dotknutú šaržu lieku ( ilustračný obrázok ).*

*Vyhodnotenie medicínskeho rizika pre pacienta v dôsledku používania nekvalitného lieku (zhodnotiť ďalšie používanie lieku, návštevu lekára, uviesť iné odporúčania).*

*Náhradu lieku (iná šarža) alebo spôsob kompenzácie (po stanovenom termíne je kompenzácia pacientov riešená v zmysle reklamačného poriadku).*

*Kontakt na držiteľa v prípade nahlásenia nežiaducich účinkov z dôvodu nedostatku v kvalite (adresa, mobil, e-mail)*

Po ukončení sťahovania lieku z trhu držiteľ vypracuje krátku správu o počte stiahnutých balení a spôsobe ich likvidácie posiela na adresu [alert@sukl.sk](mailto:alert@sukl.sk).

## 6 ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

Tento metodický pokyn bol schválený riaditeľkou a GT ŠÚKL PharmDr. Zuzanou Baťovou PhD., 09.06.2020.

MP 110/2020 verzia 2 je účinný od 12.06.2020.