

Metodický pokyn pre držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku k hláseniu nedostatku v kvalite lieku a vo výrobe lieku

Organizačný útvar ŠÚKL:	Oddelenie postregistračnej kontroly kvality		
Kód:	MP 110/2024	Účinnosť:	od 04.12.2024
Verzia:	3	Strana:	1/7
RZ/Znak hodnoty/lehota uloženia:	A1/A/5		

1 ÚČEL

Účelom Metodického pokynu je stanoviť jednotný postup pre držiteľov rozhodnutí o registrácii humánnych liekov, ďalej len držiteľ 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 Union procedures on inspections and exchange of information (aktuálna verzia):

- Management and classification of reports of suspected quality defects in medicinal products and risk-based decision-making,
- Management of rapid alerts arising from quality defects risk assessment,

Procedure for handling Rapid Alerts and Recalls Arising from quality defects PIC/S PI 010-5 (aktuálna verzia)

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

Delegované Nariadenie Komisie (EÚ) 2016/161, ktorým sa dopĺňa smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES o ustanovenia týkajúce sa podrobných pravidiel bezpečnostných prvkov uvádzaných na obale liekov na humánne použitie

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 schválenej špecifikácii v registračnej dokumentácii (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 o lieku.

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. mechanické 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 kryštalizácie produktu, v prípadoch kde kryštalizácia je známy jav pri danom lieku a kde informácie o lieku (napr. PIL, SmPC, atď.) poskytujú informácie, ako v takom prípade postupovať

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. Oznamenie 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 rozhodnutia o registrácii lieku pri hlásení nedostatkov vo výrobe lieku

Držiteľ hlási nedostatky vo výrobe lieku, súvisiace s nesúladosom so správnou výrobnou praxou na predpísanom formulári [Hlásenie nedostatkov vo výrobe liekov](#) – TL INŠP 055 pre každý liek/kód ŠÚKL samostatne. Následne postupuje podľa pokynov ŠÚKL, resp. podľa bodu 5.6.2. Formulár zasiela na alert@sukl.sk.

5.6 Postup držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku pri hlásení nedostatku v kvalite lieku

5.6.1 Hlásenie centrálne registrovaného lieku

Pri hlásení nedostatkov v kvalite liekov registrovaných centrálne Európskou liekovou agentúrou (EMA) držiteľ postupuje podľa pokynov na stránke EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/compliance-post-authorisation/quality-defects-recalls/reporting-quality-defect-ema>

Pokiaľ sa nedostatok v kvalite týka šarží distribuovaných na slovenskom trhu držiteľ informáciu posiela aj na alert@sukl.sk.

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

5.6.2 Hlásenie lieku registrovaného národnou procedúrou a decentralizovanými procedúrami EÚ (DCP/MRP)

Liek registrovaný decentralizovanou resp. národnou procedúrou držiteľ hlási nasledovne:

- vyplní ŠÚKL formulár pre [Hlásenie nedostatkov v kvalite liekov](#) – TL INŠP 042 (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,
- 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 analýz 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. identifikáciu lieku (názov, kód ŠÚKL, sila, veľkosť balenia, lieková forma),
2. stručnú charakteristiku lieku (terapeutické použitie),
3. stručný opis nedostatku v kvalite lieku (zrozumiteľný odbornej aj laickej verejnosti),
4. zoznam dotknutých šarží a ich exspiráciu,
5. vyhodnotenie medicínskeho rizika (zrozumiteľné odbornej aj laickej verejnosti)
6. **pokyny 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 a oddelenie farmakovigilancie ŠÚKL v prípade nahlásenia nežiaducich účinkov z dôvodu nedostatku v kvalite (adresa, mobil, e-mail).*
- držiteľ zabezpečí deaktiváciu špecifického identifikátoru lieku, ktorý má byť stiahnutý z trhu na základe vydaného rozhodnutia o stiahnutí lieku z trhu,
 - po ukončení sťahovania lieku z trhu držiteľ vypracuje krátku správu o počte stiahnutých balení a spôsobe ich likvidácie, ktorú posiela na adresu alert@sukl.sk.

6 ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

Tento metodický pokyn bol schválený riaditeľom a GTSÚ Mgr. Romanom Dorčíkom, 03.12.2024

MP 110 verzia 3 je účinný od 04.12.2024.