

## **Poglavlje 8**

### **Reklamacije, defekti kvaliteta i povlačenje lijeka**

#### **Načelo**

U cilju zaštite zdravlja ljudi i životinja, uspostavlja se sistem i odgovarajuće procedure radi vođenja zapisa, procjene, istrage i pregleda reklamacija, uključujući i potencijalne defekte kvaliteta, i po potrebi da bi se efektivno i povukli lijekovi za primjenu u humanoj ili veterinarskoj medicini, kao i ispitivani lijekovi iz distributivne mreže. Načela upravljanja rizikom kvaliteta primjenjuju se na istragu i procjenu defekata kvaliteta i u procesu donošenja odluke o povlačenju lijeka, korektivnim i preventivnim i drugih mjerama za smanjenje rizika. Načela upravljanja rizikom kvaliteta dati su u Poglavlju 1.

Institut se blagovremeno obavještava o utvrđenom defektu kvaliteta (greška u proizvodnji, propadanje lijeka, otkrivanje falsifikata, neusaglašenost sa dozvolom za lijek ili specifikacijom ili neki drugi ozbiljan problem u vezi kvaliteta) lijeka ili ispitivanog lijeka, koji za posljedicu može da ima povlačenje lijeka ili poremećaja u snabdijevanju lijekom. Ako lijek na tržištu nije usaglašen sa dozvolom za lijek, Institut se ne obavještava ako stepen neusaglašenosti ispunjava ograničenja iz Aneksu 16 u pogledu postupanja sa neplaniranih odstupanja.

U slučaju povjerenih aktivnosti, ugovor opisuje ulogu i odgovornosti proizvođača, nosioca dozvole za lijek i/ili sponzora, kao i svih relevantnih trećih strana u vezi sa procjenom, donošenjem odluke, dostavljanjem informacija i implementacijom mjera za smanjenje rizika od lijeka sa defektom. Smjernice o ugovoru date su u Poglavlju 7. Ugovori takođe obuhvataju i način kontaktiranja odgovornih lica kod svake strane za upravljanje defektom kvaliteta i pitanjima povlačenja.

#### **Osoblje i organizacija**

8.1 Određuje se odgovarajuće obučeno i iskusno osoblje za upravljanje reklamacijom i istragom defekta kvaliteta, kao i za donošenje odluke o mjerama koje je potrebno preduzeti za upravljanje potencijalnim rizikom nastalim zbog tih pitanja uključujući povlačenje. Ta lica su nezavisna od službi prodaje i marketinga, osim ako je drugačije opravdano. Ako među tim licima nije kvalifikovano lice uključeno u odobravanje puštanja te serije ili serija lijeka u promet, zvanično i blagovremeno se obavještava o svim istragama, mjerama za smanjenje rizika i mjerama povlačenja.

8.2 Obezbeđuje se dovoljno obučenog osoblja i resursa za rukovanje, procjenu, istrage i pregled reklamacija i defekta kvaliteta i za implementaciju svih mjera za smanjenje rizika. Dovoljno obučenog osoblja i resursa takođe treba da su dostupni za upravljanje interakcijom sa Institutom.

8.3 Razmatra se upotreba multidisciplinarnih timova, uključujući i odgovarajuće obučeno osoblje Upravljanja kvalitetom.

8.4 Ako se reklamacijama i defektom kvaliteta upravlja centralno u okviru organizacije, dokumentuju se relativne uloge i odgovornosti uključenih strana. Međutim, centralno upravljanje ne smije da dovede do kašnjenja u istrazi i upravljanju pitanjem.

## **Procedure za postupanje i istragu reklamacija uključujući potencijalne defekte kvaliteta**

8.5 Uspostavlja se pisana procedura koja opisuje mjere koje se preduzimaju nakon prijema reklamacije. Sve reklamacije se dokumentuju i procjenjujem da bi se utvrdilo da li predstavlja potencijalni defekt kvaliteta ili drugo pitanje.

8.6 Posebna pažnja se posvećuje utvrđivanju da li se reklamacija ili sumnja u defekt kvaliteta odnosi na falsifikovanje.

8.7 Kako sve reklamacije koje kompanija primi ne moraju predstavljati defekt kvaliteta, reklamacije koje ne ukazuju na potencijalni defekt kvaliteta se dokumentuju na odgovarajući način i dostavljaju relevantnoj grupi ili licu odgovornom za istragu i upravljanje reklamacijama takve prirode, kao što su sumnje na neželjena dejstva lijeka.

8.8 Uspostavljaju se procedure za olakšavanje postupanja po zahtjevu za ispitivanje kvaliteta serije lijeka, kao podrška istrazi prijavljene sumnje na neželjeno dejstvo.

8.9 Kada se pokrene istraga defekta kvaliteta, uspostvlja se procedura koja obuhvata najmanje sljedeće:

- i) opis prijavljenog defekta kvaliteta;
- ii) određivanje opsega defekta kvaliteta. Razmatra se provjera ili ispitivanje referentnih i/ili kontrolnih uzoraka, a u nekim slučajevima vrši se pregled zapisa o proizvodnji serije, zapisa o puštanju serije lijeka u promet i zapisa o distribuciji serije (naročito za termolabilne lijekove);
- iii) potrebu da se zatraži uzorak ili povraćaj lijeka sa defektom na koji se odnosi reklamacija i ako je obezbijeđen uzorak, potrebu da se izvrši odgovarajuća procjena;
- iv) procjenu rizika koji predstavlja defekt kvaliteta, na osnovu ozbiljnosti i opsega defekta kvaliteta;
- v) proces donošenja odluke koji će se koristiti u vezi sa potencijalnom potrebom za preduzimanje mera za smanjenje rizika u lancu distribucije, kao što su povlačenje lijeka ili serije ili druge mjere;
- vi) procjenu uticaja mjere povlačenja na dostupnost lijeka pacijentima/životinjama na bilo kom zahvaćenom tržištu i potrebu obavještanja Instituta o tom uticaju;
- vii) dostavljanje internih i eksternih obavještenja u vezi sa defektom kvaliteta i njegovoj istrazi;
- viii) utvrđivanje potencijalnog osnovnog uzroka defekta kvaliteta;
- ix) potrebu da se identifikuju i implementiraju odgovarajuće korektivne i preventivne mjere (CAPA) i za procjenu efektivnosti tih mjera.

### **Istraga i donošenje odluke**

8.10 Sve informacije o mogućem defektu kvaliteta se evidentiraju, uključujući sve originalne podatke. Opravdanost i opseg svih prijavljenih defekata kvaliteta se dokumentuje i procjenjuje u skladu sa načelima upravljanja rizikom kvaliteta, kao podrška za donošenje odluke o obimu istrage i mjerama koje je potrebno preduzeti.

8.11 Ako se defekt kvaliteta otkrije ili se na njega posumnja u seriji, razmatra se provjera drugih serija i u nekim slučajevima i drugih lijekova, kako bi se utvrdilo da li su pogođeni. Posebno se istražuju one serije koje mogu da sadrže djelove neispravne serije ili neispravne komponente.

8.12 Istraga defekta kvaliteta obuhvata i pregled prethodnih izvještaja o defektu kvaliteta ili druge relevantne informacije koje mogu da ukažu na specifične ili probleme koji se ponavljaju, a koji zahtjevaju pažnju i eventualno dalje regulatorne mjere.

8.13 Sve odluke donijete u toku i poslije istrage defekta kvaliteta odgovaraju nivou rizika koji defekt kvaliteta predstavlja, kao i ozbiljnosti svake neusaglašenosti sa zahtjevima dozvole za lijek/specifikacije lijeka ili GMP. Odluke se donose blagovremeno, kako bi se sačuvala bezbjednost pacijenata i životinja, na način srazmeran nivou rizika izazvanog tim pitanjima.

8.14 Iako sveobuhvatne informacije o prirodi i opsegu defekta kvaliteta mogu da budu nedostupne u ranim fazama istrage, procesi donošenja odluke nastavljaju da obezbjeđuju preduzimanje odgovarajućih mjera za smanjenje rizika u odgovarajućem trenutku tokom te istrage. Sve odluke i preduzete mjere koje su rezultat defekta kvaliteta se dokumentuju.

8.15 Proizvođač lijekova o defektu kvaliteta blagovremeno obavještava nosioca dozvole za lijek ili sponzora i Institut u slučaju kada defekt kvaliteta može da prouzrokuje povlačenje lijeka ili neuobičajena ograničenja u snabdijevanju lijekom.

### **Analiza osnovnog uzroka i korektivne i preventivne mjere**

8.16 Tokom istrage defekta kvaliteta primjenjuje se odgovarajući nivo analize osnovnog uzroka. U slučaju da ne može da se utvrdi pravi osnovni uzrok (uzroci) nastanka defekta kvaliteta, pažnja se posvećuje utvrđivanju najvjerovatnijeg osnovnog uzroka.

8.17 U slučaju da se sumnja ili je identifikovano da je ljudska greška uzrok defekta kvaliteta, to se formalno obrazlože vodeći računa da se ne previde procesne, proceduralne ili sistemske greške ili problemi, ako postoje.

8.18 Definišu se i preduzimaju odgovarajuće korektivne i preventivne mjere (CAPA) u vezi sa defektom kvaliteta. Efektivnost ovih mjera se prati i procjenjuje.

8.19 Vršiti se pregled zapisa o defektu kvaliteta i redovno se vrši analiza trenda u slučaju svake pojave specifičnih ili problema koji se ponavljaju, a koji zahtjevaju pažnju.

### **Povlačenje proizvoda iz prometa i druge mjere za smanjenje rizika**

8.20 Uspostavljaju se pisane procedure koje se redovno pregledaju i po potrebi ažuriraju da bi se preduzele sve mjere povlačenja ili implementirale sve druge mjere za smanjenje rizika.

8.21 Poslije stavljanja lijeka na tržište, svaki povraćaj iz lanca distribucije kao rezultat defekta kvaliteta se uzima u obzir i njim se upravlja kao sa povlačenjem (ova odredba se ne primjenjuje na povraćaj ili vraćanje uzoraka lijeka iz lanca distribucije da bi se olakšala istraga pitanja/izvještaja defekta kvaliteta).

8.22 Obezbjeduje se mogućnost hitnog započinjanja mjere povlačenja i u bilo koje vrijeme. U određenim slučajevima može da bude potrebno da se mjera povlačenja pokrenu u cilju zaštite javnog zdravlja ili zdravlja životinja, prije utvrđivanja osnovnog(ih) uzroka i opsega defekta kvaliteta.

8.23 Zapisi o distribuciji serije/lijeka su lako dostupni osobama odgovornim za povlačenje i sadrže dovoljno informacija o veletrgovnicima i kupcima kojima se lijek direktno isporučuje (adrese, brojevi telefona/faksa u radno vrijeme i van radnog vremena, isporučene serije i količine), uključujući i podatke o izvezenim proizvodima i uzorcima lijeka.

8.24 U slučaju ispitivanih lijekova, sva mjesta ispitivanja se identifikuju sa navođenjem zemlje i destinacije. U slučaju ispitivanog lijeka za koji je izdata dozvola za lijek, proizvođač ispitivanog lijeka, u saradnji sa sponzorom, obavještava nosioca dozvole za lijek o svakom defektu kvaliteta koji može da se dovede u vezu sa lijekom za koji je izdata dozvola. Kada je potrebno hitno povlačenje lijeka, sponzor implementira proceduru za hitno otkrivanje maskiranog lijeka. Sponzor obezbeđuje da se tokom ove procedure otkrije identitet maskiranog lijeka u onoj meri u kojoj je to potrebno.

8.25 Nakon konsultacija sa Institutom, razmatra se do kog nivoa u lancu distribucije će se vršiti povlačenje, uzimajući u obzir potencijalni rizik po javno zdravlje ili zdravlje životinja i svaki uticaj koji predloženo povlačenje može da ima. Institut se takođe obavještava i ako se ne predlaže nijedna mjera povlačenja serije sa defektom jer joj je istekao rok upotrebe (kao što su lijekovi sa kratkim rokom upotrebe).

8.26 O namjeri povlačenja lijeka unaprijed se obavještava Institut, kao i nadležni organi zemalja u kojima je lijek distribuiran. Za veoma ozbiljne slučajeve (npr. koji mogu ozbiljno da utiču na zdravlje pacijenata ili životinje), hitne mjere za smanjenje rizika (kao što je povlačenje lijeka) mogu da se preduzmu prije obavještavanja Instituta, odnosno nadležnih organa. Kad god je moguće, prije sprovođenja pokušava se uspostaviti kontakt sa Institutom, odnosno nadležnim organom i dogovor o postupanju.

8.27 Razmatra se da li predložena mjera povlačenja može na različite načine da utiče na različita tržišta, a kada je to slučaj, potrebno je preduzeti odgovarajuće mjere za smanjenje rizika specifične za svako tržište u razmotriti ih sa Institutom, odnosno nadležnim organom. Uzimajući u obzir terapijske indikacije, rizik od nestašice lijeka za koji ne postoji odobrena terapijska alternativa se razmatra prije donošenja odlučivanja o mjeri za smanjenje rizika, kao što je povlačenje. Svaka odluka da se ne preduzme mjera za smanjenje rizika, koja bi inače bila potrebna, prethodno se dogovara sa Institutom, odnosno nadležnim organom.

8.28 Do donošenja odluke o daljem tretmanu, povučeni lijekovi se identifikuju i skladište odvojeno u obezbijeđenom i za to predviđenom prostoru. Zvaničan raspored svih povučenih serija se dokumentuje. Obrazloženje za donošenje odluke o eventualnoj preradi povučenih lijekova se dokumentuje i razmatra sa Institutom. Takođe se uzima u obzir rok trajanja svake prerađene serije koja se razmatra za stavljanje na tržište.

8.29 Napredak postupka povlačenja se evidentira do njegovog završetka i izdavanja završnog izveštaja, uključujući poravnanje između dostavljenih i obnovljenih količina.

8.30 Efektivnost postupka povlačenje periodično se provjerava u cilju potvrđivanja da je i dalje odgovarajući za upotrebu i stabilan. Ova provjera obuhvata situacije u toku i van radnog

vremena i prilikom izvođenja takve provjere razmatra se potreba vršenja simulacije mjera povlačenja. Ova provjera se dokumentuje i obrazlaže.

8.31 Pored povlačenja, mogu da se razmotre i druge mjere za smanjenje potencijalnog rizika u slučaju defekta kvaliteta. Takve mjere mogu da obuhvataju dostavljanje pisanog upozorenja zdravstvenim radnicima o upotrebi serije za koju postoji mogućnost da je neispravna. Ove mjere se uzimaju u obzir od slučaja do slučaja i razmatraju sa Institutom, odnosno nadležnim organom.