

Upravljanje i klasifikacija prijava sumnji na defekt kvaliteta lijekova i odlučivanje zasnovano na riziku

Sadržaj

1. Opseg
2. Uvod
3. Definicije
4. Proces upravljanja i procjene
5. Obezbjedenje kvaliteta
6. Prilozi

Naziv	Upravljanje i klasifikacija prijava sumnji na defekt kvaliteta lijekova i odlučivanje zasnovano na riziku
Datum usvajanja	20. April 2026.
Datum stupanja na snagu	Maj 2026
Zamjenjuje	Verziju usvojenu u maju 2023
Razlog revizije	Dodatak vremenskih rokova za različite tipove defekata kvaliteta i neke promjene vezano za reviziju ICH Q9 (R1). Prilog 1 procedure za brzo obavješćavanje je dodat ovoj proceduri.
Napomene	Nije primjenljivo
Posljednji datum objavljivanja	01. Maj 2026.
Verzija dokumenta	2

Upravljanje i klasifikacija prijava sumnji na defekt kvaliteta lijekova i odlučivanje zasnovano na riziku

1. Opseg

Opseg ove procedure odnosi se na upravljanje od strane EU nadležnih organa prijavama sumnji na defekt kvaliteta lijekova ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) koji se koriste kod ljudi i životinja.

Ova procedura pruža detaljna uputstva o metodologiji za procjenu rizika koju mogu da koriste nacionalni nadležni organi (NCA) kako bi donijeli regulatorne odluke o ublažavanju rizika, posebno u kontekstu država članica koje razmatraju izdavanje obavještenja o brzim obavještenjima (Rapid Alert obavještenje).

2. Uvod

2.1. Usaglašavanje procedura koje se koriste za procjenu defekata kvaliteta i dalju kategorizaciju i brzo prenošenje obavještenja je od suštinskog značaja za:

- brzu identifikaciju nivoa uticaja defekata na pacijente/krajnje korisnike,
- donošenje zajedničke usaglašene odluke među nadležnim organima,
- unapređivanje uzajamnog povjerenja država članica i partnerskih nadležnih organa.

Revizija i ažuriranje procedura su takođe korisni kako bi sve informacije bile ažurirane.

2.2. Nosioци dozvola, kao što su proizvođači i uvoznici lijekova, (prema članu 40 Direktive 2001/83/EC i članu 88 Uredbe 2019/6) su u obavezi da nadležnim organima prijave svaki defekt bilo kog lijeka u okviru njihove dozvole koji bi mogao da dovede do povlačenja ili abnormalnog ograničenja u snabdijevanju (u skladu sa članom 13 Direktive (EU)/2017/1572 ili članom 13 Direktive 91/412/EEC i vodičima za dobru proizvođačku praksu u EU). Ovo uključuje moguće greške u proizvodnji, kvarenje proizvoda, otkrivanje falsifikovanih lijekova ili bilo koje druge ozbiljne probleme sa kvalitetom proizvoda. U slučaju ozbiljne ili potencijalno po život opasne situacije identifikovane za API koji se koristi kao polazni materijal, potrebno je takođe obavijestiti lokalne, nacionalne i/ili međunarodne organe i sa njima se konsultovati.

2.3. Prijave sumnji na defekte kvaliteta nadležnim organima mogu slati i drugi nadležni organi, zdravstveni radnici, veleprodaje i opšta javnost, lokalni, nacionalni i/ili međunarodni organi. Ove prijave mogu uključiti defekte u kvalitetu API koji se koriste kao polazni materijali i pored toga, takođe neželjene reakcije na lijekove usljed defekta kvaliteta datog proizvoda. Zvanične laboratorije za kontrolu lijekova takođe mogu svojim nadležnim organima prijaviti potvrđene rezultate van specifikacija ispitivanja za lijekove na tržištu za koje je potrebna dalja procjena rizika.

2.4. Države članice su dužne da preduzmu sve odgovarajuće mjere kako bi obezbijedile povlačenje lijeka sa tržišta ako se pokaže kao štetan u normalnim uslovima upotrebe, ako njegov sastav nije onakav kako je prikazan ili ako kontrole gotovog proizvoda ili tokom procesa proizvodnje ili drugi zahtjev iz dozvole za proizvodnju nijesu zadovoljeni (član 117 Direktive 2001/83/EC i član 134 Regulative 2019/6).

2.5. Svaki nadležni organ treba da ima pisanu proceduru koja obuhvata prijem, upravljanje i procjenu rizika obavještenja o sumnji u ispravnost proizvoda i povlačenje serija od kompanija ili zdravstvenih radnika tokom i van uobičajenog radnog vremena.

- 2.6. Svaki nadležni organ treba da ima tim definisanih kvalifikovanih eksperata koji mogu da izvrše početnu ekspertsku procjenu defekta kvaliteta zasnovanu na riziku u skladu sa rizikom vezanim za kvalitet.
- 2.7. Odgovornost kompanije je da preduzme radnje koje preporuči nadležni organ, uključujući mjere na tržištu kada je to opravdano.
- 2.8. U slučaju dogovorenog povlačenja serije lijeka, obično je odgovornost kompanije da povuče seriju i o tome obavijesti nadležne organe, lica iz distributivnog lanca i kupce u skladu sa vodičima dobre proizvođačke prakse u EU.
- 2.9. Odgovornost je nadležnog organa države članice u kojoj je došlo do povlačenja da o tome obavijesti druge organe. Odgovornosti za obavješćavanje zdravstvenih radnika, medija i šire javnosti se mogu razlikovati među državama članicama.
- 2.10. Odgovornost je nadležnog organa da nadgleda istragu koju kompanija sprovodi sa ciljem identifikovanja uzroka defekta kvaliteta.

3. Definicije

- 3.1. **Povlačenje.** Radnja povlačenja jedne ili više serija iz distributivnog lanca i od korisnika. Povlačenje serije može biti djelimično, na način da se serija povlači samo od odabranih distributera ili korisnika. Obim povlačenja serije je definisan rizikom u vezi sa kvalitetom i može ići od povlačenja na nivou pacijenata (uključujući vlasnike životinja) do povlačenja ograničenog na apoteke, veterinare i/ili veleprodaje. Povlačenje serije može, ali ne mora biti praćeno ukidanjem dozvole za lijek.
- 3.2. **Prijava o defektu kvaliteta.** Prijava, obično standardni šablon koji koristi organ koji ih prima i obavještava o problemu kvaliteta koji utiče na jednu od više serija određenog lijeka ili API za ljudsku ili veterinarsku upotrebu.
- 3.3. **Brzo obavještenje (*Rapid Alert (RA)*) o defektu kvaliteta/povlačenju.** Obavještenje o hitnim informacijama o defektima kvaliteta poslato od jednog nadležnog organa ka drugim. Prenijete informacije mogu se odnositi na povlačenje serije koje je pokrenuto u zemlji iz koje potiče brzo obavještenje i može se ticati drugih organa. Brzo obavještenje se takođe može odnositi na defekt kvaliteta ili druge ozbiljne informacije, bez obzira da li je pokrenut postupak povlačenja u zemlji porijekla.
- 3.4. **Klasifikacija zasnovana na riziku.** Klasifikacija defekta kvaliteta na osnovu rizika koji predstavlja po pitanju javnog zdravlja i zdravlja životinja.
- 3.5. **Odluka zasnovana na riziku.** Odluka donijeta uzimajući u obzir rizik koji predstavlja defekt kvaliteta po javno zdravlje i zdravlje životinja i ima za cilj da ublaži ili spriječi uticaj.
- 3.6. **Proizvod za koji se sumnja da je defektan.** Lijek za koji je primljena prijava koja sugeriše da nije odgovarajućeg kvaliteta, kako je definisano njegovom dozvolom za stavljanje lijeka u promet.

4. Proces upravljanja i procjene

4.1. Cilj

- 4.1.1. Evidentirati, procijeniti i klasifikovati, tokom i van radnog vremena, prijave o sumnji u ispravnost proizvoda i procijeniti i nadgledati odgovarajuće korektivne i preventivne mjere (CAPA) sa odgovarajućom hitnošću.

4.2. Prijem prijave o defektu kvaliteta

- 4.2.1. Kontakt podaci za prijavljivanje sumnje u ispravnost lijeka nadležnom organu treba da budu široko poznati i lako dostupni onima koji će vjerovatno morati da pošalju prijavu. Ovo uključuje proizvođače i nosioce dozvola za puštanje u promet, a može uključivati i veleprodaje, bolnice, farmaceute, veterinare i lokalne zdravstvene vlasti.

Poželjna je namjenska telefonska linija sa stalno dostupnom osobom. Potrebno je omogućiti preusmjerenje poziva van radnog vremena. Ako se koriste druga sredstva kao što su e-pošta ili faks, potrebno ih je često pratiti, uključujući i van radnog vremena.

4.2.2. Svaki kontakt je potrebno evidentirati, koristeći standardni format za evidentiranje informacija. Za svaku sumnju u defekt treba kreirati fajl kako bi se prikupile informacije čim budu dostupne. Sva korespondencija u vezi sa određenim defektom treba da sadrži ključne informacije u naslovu e-pošte koje olakšavaju momentalno razumijevanje (npr. naznaku da li je proizvod za ljudsku (H) ili veterinarsku (V) upotrebu ili (H/V). (npr. identifikacioni broj defekta kvaliteta/V/naziv lijeka/...).

4.2.3. Nadležni organ koji procjenjuje defekt treba da obezbijedi da nabavi direktne lične kontakte glavnih uključenih strana, posebno osobe koja podnosi prijavu, osobe koja koordinira radnje u kompaniji (obično je to kvalifikovano lice (QP)), i, od slučaja do slučaja, inspektora upoznatog sa proizvođačem ili uvoznikom i lica odgovornih za vigilancu u okviru nadležnog organa.

Sve relevantne informacije dobijene usmeno treba da budu potvrđene i pisanim putem.

4.2.4. Prijavu treba uputiti osobi(ama) zaduženoj za preliminarnu procjenu defekta kvaliteta zasnovanu na riziku unutar jednog radnog dana. Prioritet treba dati defektima kvaliteta najvećeg rizika.

4.3. Nivoi rizika defekata kvaliteta i pripadajući vremenski rokovi

4.3.1. Nadležni organ treba da upravlja defektima kvaliteta blagovremeno, proporcionalno nivou rizika koji defekt kvaliteta ima za zdravlje pacijenata/životinja. Ovo je namijenjeno kao smjernica za ovu svrhu.

Na riziku zasnovana klasifikacija defekta treba da se izvrši za jedan radni dan od prijema prijave, u slučaju da su sve informacije kompletne. Procjena rizika (ukoliko je dostavljena) i smjernice sadržane u Dijelu I Priloga 1 treba da se koriste da bi se postigla klasifikacija zasnovana na riziku. U slučajevima kada nijesu dostupne potpune informacije za klasifikaciju defekta, može se uraditi preliminarna klasifikacija. U tim slučajevima, po dostavljanju novih informacija, privremena klasifikacija zasnovana na riziku može biti povećana ili smanjena zavisno od novih dokaza.

4.3.2. Tri nivoa rizika mogu biti dodijeljena defektima kvaliteta:

1. Visok rizik
2. Umjeren rizik
3. Nizak rizik

Na osnovu nivoa rizika, uspostavljen je rok za iniciranje upravljanja defektom kvaliteta. Naprijed navedena vremena treba da budu posmatrana kao limiti.

1. Visok rizik: 3 radna dana (Napomena: za probleme sa velikim uticajem na javno zdravlje, ovaj rok može biti smanjen na 1 radni dan)
2. Umjeren rizik: 5 radnih dana
3. Nizak rizik: 10 radnih dana (neobavezan rok)

Upravljanje može uključivati, između ostalog, sljedeće aktivnosti:

- Kontaktiranje MAH-a ili njegovog pravnog predstavnika radi dostavljanja dodatnih informacija u vezi defekta kvaliteta poput procjene zdravstvenog rizika, CAPA planova, izvještaja istrage uključujući i analizu osnovnog uzroka, kao i (pripremne) aktivnosti koje će preduzeti MAH.
- Uspostavljanje adekvatnih privremenih mjera poput blokiranja/stavljanja u karantin da bi se ograničio potencijalni rizik.
- Informisanje pogođenih nadležnih organa.

4.3.3. Ukoliko inicijalna profesionalna procjena rizika prijave zaključi da defekt može predstavljati problem visokog rizika koji bi mogao zahtijevati hitne aktivnosti za zaštitu zdravlja pacijenata ili životinja, potrebno je preduzeti neophodne hitne mjere zaštite javnog zdravlja bez čekanja da se kompletira kreiranje fajla u vezi defekta, navedenog u tački 4.2.2.

4.3.4. Svim prijavama o defektima kvaliteta treba dodijeliti klasifikaciju zasnovanu na riziku.

4.3.5. Da bi se unaprijedila harmonizacija, defekte kvaliteta takođe treba klasifikovati koristeći najviše što je moguće uobičajenu standardizovanu terminologiju (poput „neopravdano“, defekt kvaliteta niskog, umjerenog i visokog rizika).

4.4. Donošenje odluka zasnovano na riziku

4.4.1. Kada se donese odluka zasnovana na riziku o prijavljenom defektu, nakon što je defekt klasifikovan u jedan od tri pomenuta nivoa rizika, mogu se dogovoriti različite vrste aktivnosti kontrole rizika. Takve aktivnosti treba da budu srazmjerne nivou rizika i takođe treba da uzmu u obzir potencijalnu situaciju nestašice i klinička pitanja (Dio II Priloga 1).

Ovo može uključivati jednu ili više od sljedećih radnji, u skladu sa nacionalnim procedurama:

- Arhiviranje prijave bez *follow-up*-a (bez potrebe za sprovođenjem daljih radnji).
- Karantin lijeka (npr. na veleprodajnom nivou) – ovo je predostrožna i privremena mjera korisna onda kada nema dovoljno informacija da bi se odmah donijela konačna procjena i odluka zasnovana na riziku. Sprječava distribuciju daljih neispravnih jedinica, u očekivanju dostupnosti dovoljno informacija da bi se olakšala konačna odluka koja se tiče tržišnih mjera.
- Povlačenje lijeka ili serije.
- Prekid/prestanak kliničkog ispitivanja.
- Prestanak sertifikacije i puštanja u promet novih defektnih serija.
- Prestanak isporuke dodatnih jedinica pogođenih serija.
- Inspekcija pakovanja (npr. kod veleprodaje) – sa ciljem da se uklone ona koja su defektna.
- Prerada pakovanja radi otklanjanja defekta.
- Obavještenje o oprezu pri upotrebi/Pisma zdravstvenim radnicima (*Caution-in-Use Notification* (CIUN) / *Dear Healthcare Professional Communication*) (DHPC).
- Komunikacija prema opštoj javnosti.
- Nadzor tekućih studija stabilnosti.
- Procjena drugih serija istog lijeka ili drugih lijekova na koje bi isti defekt kvaliteta mogao imati uticaj.

Napomena: u nekim slučajevima, naročito kada su u pitanju defekti kvaliteta niskog rizika, može se desiti da nijedna od gorenavedenih radnji nije opravdana. Može biti dovoljno

uputiti kompaniju da se fokusira na osnovne uzroke defekta i da obezbijedi da se sprovede efikasne korektivne i preventivne mjere (CAPA) i da su nadležni organi propisno obaviješteni o njihovoj efikasnosti.

4.5. Uzorci

4.5.1. Gdje god je to moguće i kada se smatra korisnim, nadležni organ treba da pribavi uzorke proizvoda na koji se prijava odnosi. Uzorci treba da budu analizirani od strane zvanične laboratorije za kontrolu lijekova uz saglasnost nadležnog organa. U određenim slučajevima uzorke treba dostaviti kompaniji na analizu pod punim nadzorom nadležnog organa. Rezultati uvijek treba da budu dostupni svim zainteresovanim stranama.

4.6. Inspekcija

4.6.1. Ukoliko je potrebno, inspektor koji je obično povezan sa mjestom proizvodnje ili uvoza biva upoznat sa prijavom i komentarima o opštoj usaglašenosti sa GMP i sa povezanim proizvodima.

4.6.2. Kada je potrebno, vrši se inspekcija na licu mjesta kako bi se procijenili zapisi o proizvodnji serije pogođenog proizvoda, zapisi iz proizvodnog pogona i zapisi o drugim serijama ili proizvodima koji takođe mogu biti pogođeni.

4.6.3. Uzorci date serije, povezanih serija i povezanih polaznih materijala mogu se uzeti i analizirati. Ovo je takođe moguće primijeniti na inspekcije koje koordinira Evropska agencija za lijekove i koje se sprovedu u njeno ime.

4.7. Na riziku zasnovano dokumentovanje i komuniciranje

Nakon što su uzete u obzir sve dostupne informacije, uključujući potrebu za donošenjem odluke bez čekanja da budu dostupne kompletne informacije zbog potencijalnog rizika po javno zdravlje, odluka, zasnovana na procjeni rizika defekta prema smjernicama u Dijelu II Priloga 1, treba da bude formalno dokumentovana i komunicirana po potrebi.

Nacionalna nadležna tijela se podstiču da diskutuju i komuniciraju o defektima kvaliteta među sobom, kao i o svojim odlukama zasnovanim na riziku sa drugim nacionalnim nadležnim tijelima putem mreže brzog obavještenja (*Rapid Alert Network*), kada se za tim ukaže potreba.

Tačan tekst svakog obavještenja (kao što je povlačenje lijeka ili DHPC) treba provjeriti i, ako je moguće, usaglasiti sa kompanijom. Posebnu pažnju treba obratiti na ispravnost broja serije, roka važenja, naziva proizvoda u različitim zemljama, farmaceutskog oblika, jačine i relevantnog koda lijeka (npr. broj dozvole za stavljanje lijeka u promet). Potrebno je dati savjet o tome gdje se mogu dobiti dodatne informacije (obično od kompanije).

Potrebno je dogovoriti slanje obavještenja zainteresovanim stranama unutar organa. Ovo može uključivati ministarstva i druge vladine sektore, vladine službenike zadužene za komunikaciju sa medijima i, putem brzog obavještenja, organe i organizacije u drugim zemljama (EEA, MRA partneri, PIC/S nadležni organi, SZO, drugi).

Što je moguće više, prilikom slanja obavještenja potrebno je koristiti standardne obrasce, izraze i distributivne liste sa ciljem lakšeg razumijevanja od strane primaoca i izbjegavanja nejasnoća.

4.8. Potvrđivanje odluke zasnovane na riziku

4.8.1. U skladu sa procedurama nacionalnog nadležnog organa, odobrenje za predloženu radnju treba dobiti od strane relevantnog tima koji se bavi defektima kvaliteta ili drugih zaposlenih u okviru nadležnog organa.

4.9. Sprovođenje odluke zasnovane na riziku

4.9.1. Pogledati Prilog 1 i/ili odgovarajuću nacionalnu proceduru.

4.10. Naknadne radnje (*Follow-up*)

4.10.1. Trebalo bi razmotriti šta preduzeti, i da li uopšte, u vezi sa dozvolama za stavljanje lijeka u promet ili proizvodnju i njihovim nosiocima. Ovo uključuje razmatranje moguće vanredne inspekcije, gdje je to potrebno.

4.10.2. Inspektorat/jedinica za procjenu defekta kvaliteta treba da procijeni naknadne radnje koje je kompanija sprovela, uključujući poravnanje izdatih, vraćenih i preostalih zaliha, istragu uzroka defekta i radnje preduzete kako bi se spriječilo ponavljanje.

4.10.3. Završetak svih naknadnih radnji treba provjeriti. Ovo može uključivati, npr. dovršavanje i organizovanje zapisa i arhiviranje prema nacionalnim procedurama.

4.10.4. Na nacionalnom nivou treba sprovesti preispitivanje rizika odabranih istraga defekata kvaliteta. Nadležni organi treba da izvrše takvo preispitivanje rizika na dobrovoljnoj osnovi, kako bi se utvrdilo da li su ključni rizici usljed defektnog lijeka zaista identifikovani i da li se njima efikasno upravljalo. Dio IV Prilog 1 daje smjernice u ovom pogledu.

5. Obezbeđenje kvaliteta

5.1. Sve procedure treba da budu dokumentovane i ažurirane.

5.2. Liste kontakata ustanova i kompanija treba da se ažuriraju i periodično verifikuju (npr. kroz kontinuirani program godišnjih provjera kontakata kompanije, moguće kao dio GMP inspekcije).

5.3. Svi zaposleni koji bi mogli biti uključeni u primanje prijava o sumnji na defekt kvaliteta lijeka, u procesu odlučivanja zasnovanog na riziku ili u upravljanju brzim obavještenjem, treba da budu obučeni prema relevantnim procedurama i da imaju pristup kopiji Standardnih operativnih procedura (SOP) i obrascima za prijave gdje god se od njih može zahtijevati da djeluju (uključujući i kuću ako su dežurni van radnog vremena).

6. Prilozi

6.1. Prilog 1: Smjernice u vezi sa klasifikacijom zasnovanoj na riziku i donošenjem odluka vezano za defekte kvaliteta, povlačenje, brza obavještenja i preispitivanje rizika

Prilog 1: Smjernice u vezi sa klasifikacijom zasnovanoj na riziku i donošenjem odluka vezano za defekte kvaliteta, povlačenje, brza obavještenja i preispitivanje rizika

Ove smjernice se odnose na sljedeće četiri aktivnosti:

- Dio I: Klasifikacija defekta kvaliteta zasnovana na riziku
- Dio II: Donošenje odluka zasnovano na riziku vezano za slučajeve defekta kvaliteta kako bi se obezbijedilo da su pacijenti i životinje adekvatno zaštićeni od rizika koji defektni lijekovi predstavljaju
- Dio III: Klasifikacija povlačenja i brzih obavještenja zasnovana na riziku
- Dio IV: Preispitivanje rizika istraga defekata kvaliteta

Ove smjernice su namijenjene nacionalnim nadležnim organima (NCA) sa ciljem da pomognu u istrazi prijava defekata kvaliteta, kao i u njihovoj koordinaciji i upravljanju povlačenjem lijekova i drugim radnjama za smanjenje rizika, kao i brzim obavještenjima.

Kreirane su tako da odražavaju principe i koncepte upravljanja rizikom kvaliteta (QRM) kao što je navedeno u ICH Q9. U tom smislu, obrađen je svaki od četiri elementa QRM-a (*procjena rizika, kontrola rizika, preispitivanje rizika i komunikacija o riziku*). Na primjer:

- U Dijelu I, klasifikacija defekta kvaliteta zasnovana na riziku može se smatrati rezultatom aktivnosti procjene rizika.
- U Dijelu II, donošenje odluka zasnovano na riziku vezano za defekte kvaliteta za rezultat ima radnje koje kontrolišu rizike za pacijente i životinje, kao što su povlačenje proizvoda i prestanak sertifikovanja i puštanja serije u promet dok se problem defekta ne riješi. Takve radnje se mogu smatrati aktivnostima kontrole rizika.
- Rezultati djelova II i III, kao što su slanje pisama zdravstvenim radnicima i brza obavještenja izdata drugim nadležnim organima, vrste su komunikacije o riziku; obezbjeđuju pravovremene informacije o potencijalno neispravnim lijekovima na tržištu, tako da se mogu preduzeti mjere za smanjenje rizika kako bi se zaštitili pacijenti i životinje.
- Dio IV se bavi preispitivanjem istraga defekata kvaliteta i podataka kako bi se utvrdilo da li su ključni rizici zaista identifikovani i da li se njima efikasno upravljalo; ovo je primjer aktivnosti preispitivanja rizika.

Svaki nacionalni nadležni organ podstiče se da koristi ove smjernice, kao i smjernice ICH Q9 (R1), da bi obezbijedio odgovarajući stepen formalnosti prilikom procjene rizika, klasifikacije defekata kvaliteta zasnovanoj na riziku i prilikom donošenja odluka o mjerama za smanjenje rizika. Takođe treba uložiti napore kako bi se nivo subjektivnosti, koji je povezan sa sprovedenim procjenama rizika defekata kvaliteta, sveo na minimum. Ovo olakšava harmonizovani pristup upravljanju defektima kvaliteta širom Evropskog ekonomskog prostora (EEA).

Dio I: Smjernice u vezi sa klasifikacijom defekata kvaliteta

Preporučuje se da se svaki slučaj defekta kvaliteta klasifikuje u skladu sa rizicima koje može predstavljati za pacijente/životinje (ovo predstavlja procjenu rizika u vezi sa defektom kvaliteta). Klasifikacija bi obično trebalo da se dodijeli tek nakon što se prikupe ključne informacije i nakon što se razmotre određena ključna pitanja. Oni su detaljno opisani u nastavku.

Nakon prijema prijave o defektu kvaliteta, NCA treba da radi na razumijevanju i dokumentovanju obima i prirode problema – treba dobiti tačan opis defekt kvaliteta, kao i specifične detalje o lijeku (ili aktivnoj supstanci, ako se defekt kvaliteta odnosi na API). Ovo uključuje naziv lijeka, farmaceutski oblik, jačinu, veličinu pakovanja, brojeve serije i datum(e) roka važenja, proizvođača(e), status dozvole za lijek i da li je u pitanju paralelno uvezeni/paralelno distribuirani proizvod.

Kada se dobiju informacije poput navedenih, treba razmotriti sljedeća ključna pitanja kako bi se došlo do klasifikacije defekta kvaliteta zasnovane na riziku:

1. U odnosu na poznati obim defekta:

Napomena: Može se smatrati da se pitanja u nastavku odnose na vjerovatnoću pojave defekta kvaliteta kod datog lijeka, a treba razmotriti sljedeća pitanja:

Razmatranja u vezi broja pogođenih jedinica/serija:

- Koliko je rasprostranjen defekt – da li je pogođeno samo jedno pakovanje u jednoj seriji, da li je vjerovatno da je zahvaćena cijela serija, da li će više serija biti obuhvaćeno, da li će uticati na druge jačine istog proizvoda itd.?
- Da li će se stepen defekta kvaliteta vjerovatno povećati tokom preostalog roka trajanja serije? Ovo se može desiti, npr., kod defekta kvaliteta koji se tiču stabilnosti.

Razmatranja u vezi distribucije:

- Koliko dugo je defektni lijek ili serija na tržištu?
- Da li su u NCA primljene i druge prijave o defektu kvaliteta u vezi sa ovim problemom?
- Da li je proizvođač/nosilac dozvole za lijek primio žalbe sa tržišta u vezi sa defektom?
- Da li je proizvođač/nosilac dozvole za lijek primio bilo kakve prijave o neželjenim reakcijama koje bi mogle biti povezane sa defektom?
- Do kog nivoa je u lancu distribucije stigla neispravna serija i koliko jedinica je distribuirano?
- Da li su pogođeni proizvodi koji se paralelno uvoze/paralelno distribuiraju i/ili drugi?
- Da li je neispravna serija distribuirana na bilo koje drugo tržište?

2. U odnosu na osobine datog proizvoda:

Napomena: Može se smatrati da se pitanja u nastavku odnose na unutrašnji rizik koji dati proizvod predstavlja, a sljedeća pitanja su osmišljena da pomognu u razumijevanju tog rizika:

Ljekovi za humanu upotrebu:

Tipologija proizvoda:

- Da li je to nesterilni proizvod ili je to proizvod za koji se očekuje da bude sterilan? Ako je sterilan, da li je terminalno sterilisan ili aseptično pripremljen?
- Da li je u pitanju proizvod iz hladnog lanca (proizvodi koji zahtijevaju rukovanje na niskim temperaturama)?

- Da li je ovo kritično važan proizvod u smislu spašavanja života, odnosno koji se koristi za hitne intervencije, gdje bi postojala akutna opasnost po zdravlje pacijenata ili životinja u slučaju defekta kvaliteta (npr. injekcije adrenalina, gdje bi eventualna nemogućnost primjene doze mogla da dovede do ugrožavanja pacijenta)?
- Koja je terapijska klasa proizvoda? Da li se proizvod obično koristi za dugotrajno liječenje hroničnih bolesti?
- Da li je proizvod farmaceutski oblik sa trenutnim oslobađanjem ili sa produženim oslobađanjem? (Ovo može biti važno za stabilnost i defekt kvaliteta u vezi sa sastavom)
- Da li proizvod ima uzak terapijski indeks?

Tipologija primjene:

- Da li lijek može pacijent sam uzimati, ili je neophodna primjena od strane zdravstvenog radnika?
- Da li je lijek komplikovan za primjenu?
- Koji je način primjene proizvoda - parenteralni, oralni, intratekalni, itd.? Može li to uticati na rizike koje predstavlja defekt?
- Da li defekt predstavlja rizik za one koji administriraju proizvod – npr. u slučaju slučajnog ubrizgavanja, udisanja, kontakta sa kožom (npr. citotoksični), itd.?

Ljekovi za veterinarsku upotrebu:

- Kakva je njegova kritičnost? Na primjer, da li je u pitanju proizvod koji nije kritičan, kao "zootehnički" proizvod (npr. oni koji se koriste za reproduktivni sistem ženki), ili je u pitanju klinički važan proizvod?
- Da li se lijek daje životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane?
- Da li se proizvod koristi za masovni tretman krda/jata, ili za liječenje zoonotskih bolesti, ili u kampanjama iskorjenjivanja bolesti?

Ostala opšta razmatranja:

- Da li postoje indikacije da bi problem sa defektom kvaliteta mogao biti rezultat falsifikovanja?

3. U odnosu na grupe pacijenata potencijalno izloženih jedinicama sa defektom kvaliteta:

Napomena: Pitanja u nastavku se odnose na ozbiljnost posljedica defekta kvaliteta na pacijente ili životinje.

- Da li su to grupe pacijenata sa visokim rizikom/ranjive grupe, kao što su novorođenčad, imunokompromitovani pacijenti, djeca itd.?
- Da li pacijente koji koriste ovaj proizvod rutinski nadzire zdravstveni radnik?
- Koliko su pacijenti upoznati sa upotrebom proizvoda?
- Ako je u pitanju veterinarski lijek, da li izložene životinje imaju značajnu vrijednost (npr. trkački konji, rasplodne životinje, itd..)?

4. U odnosu na sami defekt kvaliteta:

Napomena: Pitanja u nastavku se odnose na potencijalnu opasnost od defekta kvaliteta i ozbiljnost njegovih posljedica na pacijente ili životinje. Takođe se odnose na mogućnost otkrivanja problema.

Razmatranja u vezi opasnosti koju defekt kvaliteta predstavlja:

- Kako se može očekivati da defekt prouzrokuje štetu/povredu - da li može dovesti do davanja nedovoljne doze, predoziranja ili izostanka doze, toksičnih efekata, unošenje onečišćenja, grešaka prilikom primjene itd.?
- Koja je vjerojatnoća da dođe do štete/povrede usljed izlaganja neispravnom lijeku?
- Postoji li opasnost od povrede osobe koja daje neispravan proizvod?
- Da li postoje dokazi da je šteta zaista nastala? Da li su prijavljene neželjene reakcije koje se mogu pripisati tom defektu?
- Da li je defekt lako uočljiv? (Oprez – ne treba se previše oslanjati na mogućnost otkrivanja, jer je poznato da pacijenti i zdravstveni radnici i dalje ponekad koriste neispravne proizvode, čak i kada je defekt očigledan i vrlo uočljiv.)
- Koje su potencijalne posljedice defekta? Bolest, neadekvatan tretman/izostanak liječenja, izostanak efikasnosti, infekcija, povreda, smrt, bez posljedica itd.?
- Za veterinarske lijekove koji se koriste kod životinja koje se koriste za hranu, da li se defekt odnosi na naznačene periode karence?

Ostala pitanja:

- Koji je rizik za pacijente/životinje ako ne uzmu/ne prime lijek?
- Da li se defekt odnosi na problem neusaglašenosti – kao što je neuspjeh u primjeni varijacije dozvole za lijek ili neusaglašenost sa GMP? Ako da, kolika je ozbiljnost toga?

Napomena: Nije predviđeno da se sva gore navedena pitanja moraju obraditi u svakoj istrazi defekta kvaliteta – ona su ovdje predstavljena kao korisne stvari koje treba razmotriti, ali njihova relevantnost zavisi od prirode datog defekta. Pri odlučivanju koliki trud i formalnost treba primijeniti tokom rada na razumijevanju četiri gore navedene stavke (obim defekta, osobine proizvoda, grupe pacijenata potencijalno izloženih jedinicama sa defektom kvaliteta i potencijalna šteta izazvana defektom kvaliteta) korisno je uzeti u obzir smjernice ICH Q9 (R1) u dijelu „Formalnost u QRM“ i u i u zvaničnim materijalima za obuku na ovu temu objavljenim od strane ICH.

Takođe je važno da se ulože naponi kako bi se nivo subjektivnosti sveo na minimum prilikom procjene obima defekta kvaliteta i potencijalne štete koju defekt može prouzrokovati. U tom smislu, korisno je zahtijevati od nosioca dozvole za lijek (MAH) ili proizvođača proizvoda da dostave objektivne podatke u vezi sa tim stavkama i da jasno navedu naučnu osnovu za sve procjene koje donose u vezi sa obimom defekta i potencijalnom štetom koju defekt može izazvati. Dodatne smjernice dostupne su u ICH Q9(R1) u dijelu „Upravljanje subjektivnošću i njeno smanjenje na minimum“ i u zvaničnim materijalima za obuku o subjektivnosti u QRM-u koje je objavio ICH.

Kada se razmotre relevantna pitanja iznad, trebalo bi koristiti sistem klasifikacije Visokog/Umjerenog/Niskog rizika koji je naveden u nastavku i klasifikaciju dodijeljenu defektu.

Sistem klasifikacije defekata kvaliteta

Defekti kvaliteta visokog rizika su defekti koji su potencijalno opasni po život, ili mogu izazvati ozbiljan rizik po zdravlje.

Primjeri takvih defekata uključuju:

- Pogrešan proizvod (obilježavanje i sadržaj se ne podudaraju).
- Ispravan proizvod, ali pogrešna jačina, sa ozbiljnim medicinskim posljedicama.
- Mikrobiološka kontaminacija sterilnog injektabilnog ili oftalmološkog proizvoda, ili mikrobiološka kontaminacija bilo kog lijeka koji se daje imunokompromitovanim pacijentima, ili životinjama.
- Hemijska kontaminacija sa ozbiljnim medicinskim posljedicama.
- Zamjena („uljezi“) unutar pakovanja. Npr., dva različita blistera unutar jedne kutije, ili dvije različite tablete unutar jednog blistera.
- Pogrešna aktivna supstanca u višekomponentnom proizvodu sa ozbiljnim medicinskim posljedicama.
- Ozbiljne neželjene reakcije koje su povezane sa serijom ili proizvodom (najvjerovatnije će prvo biti obaviješteno Odjeljenje za farmakovigilancu u hitnom bezbjednosnom izvještaju).
- Defekt kvaliteta onemogućuje upotrebu proizvoda koji spašava živote, npr. adrenalin, insulin itd.
- Defekt predstavlja visok rizik za one koji mogu davati proizvod pacijentima, ili životinjama.
- Defekt predstavlja visok rizik za životnu sredinu.
- Prisustvo čestica u injektabilnim ljekovima.

Defekti kvaliteta umjerenog rizika su defekti koji mogu da izazovu bolest, ili neadekvatno liječenje sa potencijalnim medicinskim posljedicama koje nijesu ozbiljne, ali nijesu klasifikovani kao kritični.

Primjeri takvih defekata uključuju:

- Problemi vezano za obilježavanje – tekst ili brojeke koji su pogrešni ili nedostaju.
- Nedostajuće ili netačne informacije koje se odnose na obilježavanje ili uputstvo za pacijente.
- Mikrobna kontaminacija proizvoda koji treba da budu nesterilni, sa potencijalnim medicinskim posljedicama koje nijesu ozbiljne.
- Hemijska/fizička kontaminacija (značajna onečišćenja, unakrsna kontaminacija, čestice).
- Zamjena proizvoda („uljezi“). Npr. kutija proizvoda A sadrži jedno ili više pakovanja proizvoda B), ali A i B su veoma slični proizvodi (npr. generičke verzije proizvoda) i zamjena ne predstavlja klinički rizik.
- Neusaglašenost sa specifikacijom (npr. sadržaj, stabilnost, punjenje/masa), sa rizikom od nedovoljne efikasnosti, ili pojave toksičnosti. Napomena: određeni defekti izostanka efikasnosti i pojava toksičnosti mogu se smatrati visokim rizikom.
- Propust u sistemu za zatvaranje sa medicinskim posljedicama koje nijesu ozbiljne.
- Pogrešan period karence za veterinarski lijek sa umjerenim rizikom za prehrambene proizvode životinjskog porijekla (npr. mlijeko, meso) – u slučaju kada je period karence naveden kao kraći od dozvoljenog.
- Značajni OOT rezultati tokom ispitivanja serija sa studija stabilnosti gdje će serije na tržištu vjerovatno izaći van specifikacije prije isteka roka važenja.

Defekti kvaliteta niskog rizika su defekti za koje nije vjerovatno da će predstavljati značajnu opasnost po zdravlje.

Primjeri takvih defekta kvaliteta uključuju:

- Nejasno obilježavanje, manje greške u obilježavanju.
- Preljepljivanje roka trajanja ili drugih informacija, koje je netačno sprovedeno.
- Neispravni zatvarači, gdje nema povećanog rizika po kvalitet proizvoda.
- Pogrešan period karence za veterinarski lijek sa malim, ili bez potencijalnog rizika za prehrambene proizvode životinjskog porijekla (npr. mlijeko, meso) – u slučaju kada je period karence naveden kao duži od dozvoljenog.
- Nedovoljno napunjeni, ili prepunjeni kontejneri/pakovanja koji ne predstavljaju klinički rizik.
- Granični OOS rezultati na kraju roka važenja proizvoda.

Treba imati na umu da je klasifikacija koja se dodjeljuje defektu kvaliteta često u velikoj mjeri pod uticajem prirode datog proizvoda, a moguće je da klasifikacija ne bude uvijek u skladu sa gornjim primjerima.

Neopravdati defekti kvaliteta su prijave o defektima koje nijesu mogle biti potkrijepljene i za koje istragom nije utvrđeno da su pravi defekti kvaliteta.

Primjeri neopravdatih defekta kvaliteta uključuju:

- Prijave koje se odnose na ponovno obilježavanje preko već postojećeg na pakovanjima iz paralelnog uvoza, kada je ponovno obilježavanje preko već postojećeg zapravo u skladu sa dozvolom za paralelni uvoz.
- Prijave kristalizacije u proizvodu gdje je kristalizacija poznata pojava kod datog proizvoda i gdje informacije o proizvodu (npr. uputstvo za pacijenta, sažetak karakteristika lijeka itd.) pružaju informacije o tome kako postupati u tom slučaju.
- Prijave koji se odnose na zloupotrebu proizvoda.

Napomena: Klasifikacije visokog, umjerenog i niskog rizika se dodjeljuju prijavama o potvrđenom defektu kvaliteta. Neopravdana klasifikacija se dodjeljuje prijavi o defektu kvaliteta za koju se, kada se ispita, utvrdi da defekt kvaliteta nije potvrđen. Međutim, ako postoji bilo kakva sumnja u validnost prijave, treba pristupiti oprezno i pretpostaviti da je prijava validna. U takvim slučajevima, defekt treba klasifikovati kao defekt kvaliteta visokog, umjerenog ili niskog rizika.

Sljedeći dio ovih smjernica odnosi se na donošenje odluka zasnovanih na riziku kako bi se obezbijedila adekvatna zaštita pacijenata i životinja od rizika koji predstavljaju defektni lijekovi.

Dio II: Smjernice u vezi sa donošenjem odluka zasnovanih na riziku u situacijama defekta kvaliteta kako bi se obezbijedila adekvatna zaštita pacijenata i životinja

Ovaj dio se odnosi na donošenje odluka koje su osmišljene na način da kontrolišu i upravljaju rizicima koji neispravni lijekovi predstavljaju. U tom pogledu mogu se preduzeti različite vrste radnji za kontrolu rizika (npr. povlačenje proizvoda), ali prije nego što se one razmotre, treba prvo razmotriti sljedeća ključna pitanja:

Razmatranja u vezi tipologije defekta i lijeka:

- Koja je klasifikacija dodijeljena defektu? (Ovo je opšti odraz njegove ozbiljnosti.)
- Da li je vjerovatno da će se defekt tokom vremena pogoršati, potencijalno mijenjajući rizik tokom preostalog roka važenja serije? (Ovo može biti relevantno za defekte kvaliteta vezano za stabilnost).
- Ukoliko je lijek uključen u kliničko ispitivanje, da li je rizik koji defekt predstavlja dovoljan da opravda prekid ispitivanja?
- Koji je način prodaje i snabdijevanja proizvoda?
- Koliki je preostali rok trajanja neispravne serije?

Razmatranja u vezi regulatornih mjera:

- Ako se razmatra povlačenje, do kojeg nivoa u lancu distribucije treba da se ide – do nivoa pacijenata/korisnika, samo apoteka/bolnica, do veterinara, da li da bude ograničeno samo na veleprodaje, itd.? Drugim riječima, koja vrsta povlačenja bi bila srazmjerna rizicima koje defekt predstavlja?
- Koji su bili datumi prve distribucije defektne serije/a – da li je vjerovatno da na tržištu još uvijek ima jedinica neispravnog proizvoda? Koji je očekivani vremenski okvir da se sve preostale jedinice iscrpe?
- Da li treba da se od OMCL-a traži da testira ili ispita proizvod prije nego što se donese odluka o tržišnim mjerama?
- Ako se nikakva tržišna mjera ne smatra potrebnom, da li je potrebno od proizvođača zvanično tražiti da prekine puštanje novih serija proizvoda dok se problem ne riješi?
- Da li bi bilo prikladno tražiti od proizvođača ili veleprodaje da izvrše pregled pakovanja pod njihovom kontrolom kako bi se identifikovale sve neispravne jedinice i dozvoliti im da prodaju preostala ispravna pakovanja?

Razmatranja u vezi mogućih prekida u snabdijevanju:

- Da li je problem toliko ozbiljan da je povlačenje opravdano, čak i ako to znači da će tržište i pacijenti biti ostavljeni bez datog lijeka?
- U slučaju povlačenja neispravne serije, a ako je neophodno obezbijediti kontinuitet snabdijevanja lijekom, da li postoji adekvatna rezervna zaliha ispravnog proizvoda kako bi se to omogućilo?
- Da li bi rizici za pacijente/životinje bili veći ako proizvod nije dostupan nasuprot ostavljanja neispravnih pakovanja na tržištu sa informacijama za pacijente i/ili ljekare na primjer? (Napomena: Korisno je razmotriti smjernice u ICH Q9 (R1) u vezi rizika dostupnosti lijeka).

- Da li je dostupan terapijski alternativni proizvod i, ako jeste, da li se pacijenti/životinje mogu prebaciti na njega? (Napomena: prilikom razmatranja ovog pitanja potrebno je tražiti kliničku ekspertizu)

Razmatranja o komunikaciji prema zdravstvenim radnicima i/ili pacijentima:

- Koliko lako se defekt može otkriti? (Oprez – ne treba se previše oslanjati na mogućnost otkrivanja, jer je poznato da pacijenti i zdravstveni radnici i dalje ponekad koriste neispravne proizvode čak i kada je defekt očigledan i vrlo uočljiv.)
- Da li se rizicima za pacijente ili životinje može adekvatno upravljati putem dokumenata Oprez pri upotrebi/pisma zdravstvenim radnicima?

Uzimajući u obzir navedena pitanja, trebalo bi donijeti odluku o tome koje to radnje kontrole rizika, ako uopšte ima potrebe, mogu najbolje poslužiti za upravljanje rizicima koje neispravan proizvod predstavlja, uzimajući u obzir potrebu da budu srazmjerne nivou rizika. Pri donošenju takvih odluka, korisno je razmotriti da li je potrebna formalna analiza dostupnih opcija. Ovo može obuhvatiti detaljno razmatranje relevantnih faktora povezanih sa svakom opcijom, uključujući njihove prednosti i mane. Kada postoji visok stepen važnosti koje odluka nosi, i kada nivo nesigurnosti i/ili kompleksnosti može biti visok, generalno je korisno da se sprovede takva analiza. Smjernice u ovom području nalaze se u ICH Q9 (R1) u dijelu „Odlučivanje zasnovano na riziku“ i u zvaničnom materijalu za obuku na ovu temu objavljenom od strane ICH.

Glavne opcije za odluku i aktivnosti kontrole rizika koje mogu biti razmatrane slijede. Ovo nije isključiva i sveobuhvatna lista.

(Napomena: kada je izvodljivo, nacionalna kompetentna tijela treba da diskutuju i komuniciraju o svojim odlukama zasnovanim na riziku prema drugim nacionalnim kompetentnim tijelima.)

- Arhiviranje prijave bez *follow-up*-a (bez potrebe za sprovođenjem daljih radnji).
- Karantin lijeka (npr. na veleprodajnom nivou) – ovo je predostrožna i privremena mjera korisna onda kada nema dovoljno informacija da bi se odmah donijela konačna procjena i odluka zasnovana na riziku. Sprječava distribuciju daljih neispravnih jedinica, u očekivanju dostupnosti dovoljno informacija da bi se olakšala konačna odluka koja se tiče tržišnih mjera.
- Povlačenje lijeka ili serije.
- Prekid/prestanak kliničkog ispitivanja.
- Prestanak sertifikacije i puštanja u promet novih defektnih serija.
- Prestanak isporuke dodatnih jedinica pogođenih serija.
- Inspekcija pakovanja (npr. kod veleprodaje) – sa ciljem da se uklone ona koja su defektna.
- Prerada pakovanja radi otklanjanja defekta.
- Obavještenje o oprezu pri upotrebi/Pisma zdravstvenim radnicima (*Caution-in-Use Notification* (CIUN) / *Dear Healthcare Professional Communication*) (DHPC).
- Komunikacija prema opštoj javnosti.
- Nadzor tekućih studija stabilnosti.
- Procjena drugih serija istog lijeka ili drugih lijekova na koje bi isti defekt kvaliteta mogao imati uticaj.

Napomena: u nekim slučajevima, naročito kada su u pitanju defekti kvaliteta niskog rizika, može se desiti da nijedna od gorenavedenih radnji nije opravdana. Može biti dovoljno uputiti kompaniju da se fokusira na osnovne uzroke defekta i da obezbijedi da se sprovedu efikasne korektivne i preventivne mjere (CAPA) i da su nadležni organi propisno obaviješteni o njihovoj efikasnosti.

Dio III: Klasifikacija brzih obavještenja zasnovana na hitnosti

- Preporučuje se da se svako brzo obavještenje klasifikuje prema hitnosti i riziku.
- U ovom kontekstu, termin „hitnost“ se odnosi na hitnost sprovođenja povlačenja ili drugih radnji kako bi se pacijenti, životinje i korisnici lijekova na adekvatan način zaštitili od rizika koje predstavljaju defekta kvaliteta u tim lijekovima.
- Kada se razmatra „rizik“ povlačenja ili brzog obavještenja, treba uzeti u obzir klasifikaciju zasnovanu na riziku koja je dodijeljena defektu kvaliteta – npr. visok, umjereni, ili nizak rizik.
- Za povlačenja i brza obavještenja treba koristiti sljedeći sistem klasifikacije:
 - **Brzo obavještenje klase I** se odnosi na potencijalno životno ugrožavajuće pitanje. Ako je povlačenje potrebno, to se uglavnom odnosi na defekte kvaliteta visokog rizika. Kada je potrebno povlačenje, trebalo bi da bude do nivoa pacijenta/korisnika i da pokrije sve aktere u lancu distribucije za dati proizvod, npr. sve relevantne veleprodaje, maloprodaje (apoteke, veterinarske ustanove), klinike, itd., ali obim povlačenja zavisi od obima distribucije neispravnog proizvoda. Brzo obavještenje klase I mora biti poslato svim kontaktima sa liste za brza obavještenja, bez obzira na to da li je serija izvezena u tu zemlju ili ne.
 - **Brzo obavještenje klase II** se generalno odnosi na problem koji može izazvati bolest ili neadekvatan tretman, ali koji ne zahtijeva brzo obavještenje klase I. U slučaju povlačenja, ovo se generalno odnosi na defekte kvaliteta umjerenog rizika. Povlačenje bi obično trebalo da bude do nivoa apoteke/maloprodaje i da pokrije sve prethodne aktere u lancu distribucije za dati proizvod, npr. sve relevantne veleprodaje. Potrebno je imati na umu da obim povlačenja zavisi od obima distribucije neispravnog proizvoda. Brzo obavještenje klase II treba poslati kontaktima sa liste za brzo obavješćavanje zemalja u koje je neispravan proizvod distribuiran. Ali, u slučajevima kada je teško znati gdje je serija distribuirana, obavještenje treba poslati svim kontaktima sa liste. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost paralelne distribucije pogođene serije(a) kada se razmatra da li da se pošalje brzo obavještenje svim kontaktima u mreži za brzo obavješćavanje.
 - **Brzo obavještenje klase III** odnosi se na problem koji ne može da predstavlja značajnu opasnost po zdravlje. U ovom slučaju, povlačenje se može pokrenuti iz drugih razloga. Takva povlačenja se uglavnom odnose na defekte kvaliteta niskog rizika. Povlačenje bi obično trebalo da bude samo do nivoa veleprodaje. O njima se ne obavješćava putem sistema za brzo obavješćavanje.

Dio IV: Preispitivanje rizika istraga defekata kvaliteta i drugih povezanih podataka

Ovaj dio se bavi preispitivanjem rizika istraga defekata kvaliteta i njihovom procjenom kako bi se utvrdilo da li su ključni rizici koje nose defektni lijekovi zaista identifikovani i da li se njima efikasno upravljalo. Nadležni organi bi vršili takve provjere na dobrovoljnoj osnovi.

Svaki NCA treba da obezbijedi da se s tim u vezi obave sljedeće radnje:

- Uzorak istraga koje se tiču defekata kvaliteta visokog rizika, uključujući povlačenja i brza obavještenja klase I, treba da bude podvrgnut formalnom preispitivanju rizika.
- Preispitivanje rizika treba da uzme u obzir sljedeće:
 - Da li su odluke donijete prilikom upravljanja slučajevima defekata kvaliteta bile adekvatne, uzimajući u obzir sve dostupne informacije u to vrijeme;
 - Da li su mjere za smanjenje rizika koje su preduzete u to vrijeme (ako ih je bilo) bile srazmjerne nivou rizika koji je defekt kvaliteta predstavljao za pacijente, korisnike ili životinje;
 - Da li se bilo kakve odluke o prihvatanju rizika koje su bile donijete u to vrijeme i dalje mogu smatrati opravdanim;
 - Da li je od početne procjene rizika primljena bilo kakva nova informacija, znanje ili iskustvo koje bi moglo promijeniti nivo rizika koji je u to vrijeme bio utvrđen za defekt kvaliteta;
 - Da li su se od početne procjene rizika dogodili neki događaji koji bi mogli da utiču na prvobitnu odluku o upravljanju rizikom.
- Izbor trenutka takvih preispitivanja rizika treba da se određuje za od slučaja do slučaja, uzimajući u obzir nivo rizika koji je procijenjen za defekt kvaliteta. Preporučljivo je da se preispitivanja defekta kvaliteta visokog rizika obavljaju u periodu od 3 do 6 mjeseci nakon njihovog prijema.
- Za korisne informacije o aktivnostima preispitivanja rizika, pogledajte zvanične ICH Q9(R1) materijale za obuku na temu preispitivanja rizika objavljene od strane ICH.