

EudraLex

Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai

4. Kötet

**A Humán és Állatgyógyászati Felhasználású Gyógyszerek
Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatának
EU Útmutatói**

1. Rész

8. Fejezet: Panaszok, Minőségi Hibák és Termékvisszahívások

A részletes útmutatók kiadásának jogi alapjai: Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK Irányelv 47. cikke, és az állatgyógyászati készítmények uniós kódexéről szóló 2001/82/EK Irányelv 51. cikke. Ez a dokumentum útmutatást nyújt a gyógyszerek helyes gyártási gyakorlat (GMP) elveinek és útmutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és állatgyógyászati felhasználású gyógyszerek esetén a 91/412/EEK Irányelvben.

A dokumentum státusza: Felülvizsgálat

A változtatások okai: Nagymértékű változtatások lettek végrehajtva e Fejezet tekintetében, mely most már tükrözi, hogy Minőségügyi Kockázatbecslést kell alkalmazni a minőségi hibák vagy panaszok kivizsgálásai során, és a termékvisszahívással vagy egyéb kockázatcsökkentő intézkedésekkel kapcsolatos döntések meghozatalakor. Hangsúlyozza továbbá a minőségi hiba/hibák vagy panaszok okainak kivizsgálását és meghatározását, illetve a megfelelő megelőző tevékenységek végrehajtását a probléma visszatérésének megakadályozásának érdekében, és tisztázza az Illetékes Hatóság felé történő minőségi hiba bejelentésekkel kapcsolatos elvárásokat és felelőségeket.

Hatályosság kezdete: 2015. március 1.

Alapelv

A köz- és állategészség megóvása érdekében ki kell alakítani a panaszok (beleértve a lehetséges minőségi hibákat is, és a szükség esetén az emberi vagy állati felhasználású és kísérleti gyógyszertermékek a forgalmazásból hatékony és gyors visszahívását lehetővé tevő rendszert is) feljegyzését, értékelését, kivizsgálását és összefoglalását végző rendszert, és az ehhez kapcsolódó megfelelő eljárásokat. Kockázatkezelési elveket kell alkalmazni a minőségi hibák kivizsgálásai és értékelései során, illetve a termékvisszahívással kapcsolatos helyesbítő/megelőző tevékenységekkel, és egyéb kockázatcsökkentő tevékenységekkel kapcsolatos döntések meghozatalakor. Ezen elvekhez kapcsolódóan az 1. Fejezet tartalmaz útmutatást.

Minden érintett illetékes hatóságot időben informálni kell a gyógyszerek vagy kísérleti gyógyszerek megerősített minőségi hibája esetén (nem megfelelő gyártás, termékromlás, hamisítás észlelése, a forgalomba hozatali engedély vagy a termékspecifikáció követelményeinek nem teljesülése vagy bármilyen egyéb komoly problémák esetén), mely a termék visszahívását vagy annak rendellenes forgalmazási korlátozását eredményezheti. Azokban az esetekben, amikor a piaci termék nem felel meg a forgalomba hozatali követelményeknek, abban az esetben nem szükséges az érintett illetékes hatóságokat értesíteni, amennyiben biztosított, hogy a nem-megfelelőség mértéke megfelel a 16. Melléklet nem-tervezett deviációk kezelésére vonatkozó korlátozásainak.

A kiszervezett tevékenységek esetén egy szerződésnek kell meghatároznia a gyártó, a forgalomba hozatali engedélyes és/vagy szponzor vagy bármilyen a hibás termékkel kapcsolatos értékeléssel, döntéshozatallal, információterjesztéssel, és kockázatcsökkentő intézkedések végrehajtásával kapcsolatos harmadik fél feladatait és kötelességeit. A szerződésekkel kapcsolatos útmutató a 7. Fejezetben található. Az ilyen szerződéseknek tartalmazniuk kell a minőségi hibák és visszahívási ügyek egyes felelőseivel történő kapcsolatfelvételnek a módját minden egyes fél esetén.

Személyzet és Szervezet

8.1 Megfelelően képzett és tapasztalt személyzetet kell alkalmazni a panaszok kezelésére és a minőségi hibák kivizsgálására, illetve az ezen ügyek (beleértve a visszahívásokat is) által jelentett lehetséges kockázat(ok) kezelésére hozott intézkedésekkel kapcsolatos döntések meghozatalára. Ezen személyeknek az értékesítő és marketinges szervezetektől függetlennek kell lenniük, eltérő indoklás hiányában. Amennyiben az érintett tételt vagy tételeket felszabadításra minősítő Meghatalmazott Személy nem tartozik az utóbbi személyek közé, akkor hivatalosan értesíteni kell őt időben a kivizsgálásokról, bármely kockázatcsökkentő intézkedésről és bármilyen visszahívási eljárásról.

8.2 Elegendő számú képzett személyzetnek és erőforrásnak kell lennie a panaszok, minőségi hibák értékelésére, kivizsgálására, felülvizsgálatára, és a kockázatcsökkentő intézkedések

kivitelezésére. Elegendő számú képzett személyzetnek és erőforrásnak kell elérhetőnek lennie az illetékes hatósági kapcsolatok kezelésére.

8.3 Meg kell fontolni interdiszciplináris csapatok igénybevételét, beleértve a megfelelően képzett Minőségirányítási személyzetet.

8.4 Azokban az esetekben, ahol a panaszokat és minőségi hibákat a szervezeten belül, központilag kezelik, az érintett felek feladatait és felelősségeit dokumentálni kell. A központi kezelés nem okozhatja az ügy kezelésének és kivizsgálásának késedelmét.

A panaszok, beleértve a minőségi hibák kezelésére és kivizsgálására vonatkozó eljárások

8.5 Kell, hogy legyenek olyan írott eljárások, amelyek leírják egy panasz beérkezésekor a fogantatosítandó intézkedéseket. Minden panaszt dokumentálni és értékelni kell, annak a megállapításának érdekében, hogy lehetséges minőségi hibával vagy más esettel állnak-e szemben.

8.6 Különleges figyelmet kell fordítani annak megállapítására, hogy egy panasz vagy minőségi hiba gyanú utal-e hamisításra.

8.7 Mivel valószínűleg nem minden a vállalat által kapott panasz minőségi hiba eredetű, azokat a panaszokat – amelyek nem jelentenek lehetséges minőségi hibát – is megfelelően dokumentálni, és továbbítani kell az adott természetű (pl. gyanított nemkívánatos esemény) panaszok kezeléséért és kivizsgálásáért felelős releváns csoportnak vagy személynek.

8.8 Kell, hogy legyenek elérhető eljárások, amelyekkel meggyorsítható egy adott gyártási számú gyógyszer minőségének kivizsgálása, hogy elősegítsék a nemkívánatos esemény jelentését.

8.9 Egy minőségi hiba kivizsgálásakor elérhetőnek kell lenniük eljárásoknak legalább a következő lépések elvégzéséhez:

i. A bejelentett minőségi hiba leírása.

ii. A minőségi hiba mértékének a meghatározása. Ennek részeként meg kell fontolni a referencia és/vagy ellenminták ellenőrzését vagy vizsgálatát, és bizonyos esetekben a gyártási szám gyártási feljegyzéseinek, a tétel minősítési feljegyzéseinek és a gyártási szám forgalmazási feljegyzéseinek (különösképpen a hőmérséklet-érzékeny termékek esetén) a felülvizsgálatát el kell végezni.

- iii. A panaszt bejelentőtől a minőségi hibás termék mintabekérőjét, vagy a visszaküldött terméket, és ahol áll rendelkezésre minta, be kell azokat kérni, hogy a megfelelő értékelést végre lehessen hajtani.
- iv. A minőségi hiba által jelentett kockázat(ok) értékelését, mely a minőségi hiba súlyosságán és mértékén alapul.
- v. A forgalmazásban lehetségesen alkalmazandó kockázatcsökkentő tevékenységek döntéshozatali folyamatait, mint például a tétel- vagy termékvisszahívások, vagy egyéb intézkedések.
- vi. Bármilyen olyan visszahívási intézkedés hatásának értékelését, mely befolyásolhatja az adott humán/állatgyógyászati gyógyszereknek az elérhetőségét bármely érintett piacon, illetve ilyen esemény bekövetkeztekor a releváns hatóságok értesítésének szükségességét.
- vii. A minőségi hiba és annak kivizsgálása kapcsán használt belső és külső kommunikációs vonalakat.
- viii. A minőségi hiba lehetséges gyökéroka(it).
- ix. A megállapítandó és végrehajtandó megfelelő Helyesbítő és Megelőző Tevékenységek (CAPA-k) és azok hatékonyságának értékelésének a szükségességét.

Kivizsgálás és Döntéshozatal

- 8.10 A lehetséges minőségi hiba kapcsán bejelentett információkat fel kell jegyezni minden eredeti részlettel együtt. Minden bejelentett minőségi hiba érvényességét és mértékét dokumentálni, és a Kockázatkezelési elvek szerint értékelni kell, hogy elősegíthessék a kivizsgálás és teendő intézkedések mélységével kapcsolatos döntéshozatalokat.
- 8.11 Ha minőségi hibát fedeznek fel vagy gyanítanak egy tétel esetén, akkor fontolóra kell venni más tételek – és néhány esetben más termékek – ellenőrzését is, hogy meghatározzák azok esetleges érintettségét. Különösképpen azon tételeket kell leellenőrizni, amelyek tartalmaznak részleteket a hibás tételből vagy hibás összetevőkből.
- 8.12 A minőségi hiba kivizsgálásoknak tartalmazniuk kell az előző minőségi hiba bejelentések összefoglalóját vagy bármilyen specifikus vagy visszatérő problémákkal kapcsolatos releváns információt, amely külön figyelmet vagy hatósági intézkedést kíván.

- 8.13 A minőségi hibák kivizsgálásai során hozott és azokat követő döntéseknek tükrözniük kell a minőségi hiba által jelentett kockázat nagyságrendjét, csakúgy, mint a forgalomba hozatali engedély/termékspecifikációk vagy a GMP követelményeinek nem-teljesüléseinek súlyosságát. Ezen döntéseknek idejében biztosítaniuk kell a páciensek vagy állatok biztonságának fenntartását azáltal, hogy az ilyen esetek által jelentett kockázatok szintjének megfelelően hozzák meg őket.
- 8.14 A kivizsgálások korai szakaszaiban nem mindig érhető el széleskörű összefoglaló a minőségi hiba természetéről és annak mértékéről, azonban a döntési folyamatoknak továbbra is biztosítaniuk kell az ilyen kivizsgálások során a megfelelő kockázatsökkentő intézkedések megfelelő időben történő végrehajtását. Minden a minőségi hiba kapcsán hozott intézkedést dokumentálni kell.
- 8.15 A gyártónak időben jelentenie kell a minőségi hibákat a forgalomba hozatali engedélyes/szponzor és minden érintett Illetékes Hatóság felé, azokban az esetekben, amikor a minőségi hiba a termék visszahívását vagy annak rendellenes forgalmazási korlátozását eredményezheti.

Gyökérok-elemzés és a Helyesbítő és Megelőző Tevékenységek

- 8.16 A minőségi hibák kivizsgálásai során megfelelő mélységű gyökérok-elemzést kell végezni. Azokban az esetekben, amikor a minőségi hiba valódi gyökérok(i) nem határozhatóak meg, meg kell fontolni a legvalószínűbb gyökérok(ka)t, és ezeknek megfelelően kell eljárni.
- 8.17 Ahol emberi hibát gyanúsítanak vagy határoznak meg okként, akkor azt hivatalosan meg kell erősíteni az arról való igazolással, hogy folyamatszintű, procedurális vagy rendszeralapú hibák vagy problémák nem lettek figyelmen kívül hagyva, már ha voltak.
- 8.18 A minőségi hibára adott intézkedéseként azonosítani kell a megfelelő CAPA-kat és végre is kell hajtani azokat. Ezen intézkedések hatékonyságát monitorozni és értékelni kell.
- 8.19 A minőségi hibák feljegyzéseit össze kell foglalni és rendszeresen trendanalízist kell végezni bármilyen figyelmet igénylő specifikus vagy visszatérő probléma felmerülése esetén.

Termék visszahívások és más lehetséges kockázatsökkentő intézkedések

- 8.20 Írott eljárásokat kell kialakítani (melyeket rendszeresen felül kell vizsgálni és szükség esetén frissíteni is kell), melyek alapján eljárva kivitelezni lehessen bármilyen visszahívási intézkedést, vagy végre lehessen hajtani bármilyen egyéb kockázatsökkentő tevékenységet.

- 8.21 Minden, a már piacon lévő termékből való, minőségi hiba okozta forgalomból történő visszahozatalt (*retrieval*) visszahívásnak (*recall*) kell tekinteni, és ennek megfelelően is kezelni. (Ez az előírás nem vonatkozik a minták forgalomból történő visszahozatalára (vagy visszaküldésére), mellyel egy kivizsgálás előmenetelét segítik elő minőségi hiba ügy/jelentéssé való minősítésévé).
- 8.22 A visszahívási folyamatoknak bármikor elindíthatónak kell lenniük. Bizonyos esetekben szükséges lehet visszahívást indítani még a gyökérok(ok) és a minőségi hiba teljes nagyságrendjének megállapítása előtt, a közegészség vagy állategészség megóvásának érdekében.
- 8.23 A tétel/termék forgalmazási feljegyzéseknek készen elérhetőnek kell lenniük a visszahívásokért felelős személyek számára, és elegendő információt kell tartalmazniuk a nagykereskedőkről és a közvetlenül ellátott vásárlókról (címek, a munkaidőn belüli és kívüli telefon- és/vagy fax-számok, szállított tételek és mennyiségük), beleértve az exportált termékek és gyógyszerminták eseteit is.
- 8.24 A kísérleti gyógyszerek esetét tekintve minden kísérleti telephelyet azonosítani kell, és a fel kell tüntetni az egyes célországokat. A forgalomba hozatali engedélyezésre benyújtott kísérleti gyógyszerek esetén a kísérleti gyógyszerek gyártójának – a szponzorral együttműködve – informálnia kell a forgalomba hozatali engedélyest minden a gyógyszerrel kapcsolatba hozható minőségi hibáról. A szponzornak – ahol azonnali visszahívás szükséges – végre kell hajtania a vak termékek identitásának gyors felfedését. A szponzornak biztosítania kell, hogy az az eljárás során csak annyira lesz a vak termék identitása felfedve, amennyire az feltétlenül szükséges.
- 8.25 Az Illetékes Hatósággal való konzultáció után meg kell fontolni, hogy a forgalmazás mekkora mélységére terjedjen ki a visszahívás, beleszámolva a köz- és állategészségre gyakorolt kockázatot, vagy bármi olyan egyéb hatást, melyet az elindított visszahívási intézkedés okozhat. Az Illetékes Hatóságokat az olyan esetekről is értesíteni kell, ahol a hibás termék lejáratí idejének lejártja miatt nem szükséges visszahívást indítani (mint például a rövid szavatossági idejű termékek esetén).
- 8.26 Minden érintett Illetékes Hatóságot előzetesen kell tájékoztatni minden tervezett termékvisszahívás esetén. A nagyon komoly esetekben (pl. melyek komoly hatással lehetnek a páciensek vagy az állatok egészségére) gyors kockázatcsökkentő intézkedéseket (pl. a termékvisszahívást) lehet szükséges hozni az Illetékes Hatóságok értesítése előtt. Ahol azonban lehetséges, a végrehajtásuk előtt egyeztetni kell az érintett Illetékes Hatóságokkal.
- 8.27 Azt is mérlegelni kell, hogy az indított visszahívási intézkedés milyen következményekkel járhat a különböző piacokon, és ebben az esetben el kell készíteni a piac-specifikus kockázatcsökkentő intézkedéseket és ezeket egyeztetni kell az érintett illetékes hatóságokkal. Az alternatívával nem rendelkező gyógyszer hiányából

fakadó kockázatokat figyelembe kell venni a kockázatcsökkentő intézkedések – mint például a visszahívás – meghozatalakor. Minden egyébként végrehajtandó kockázatcsökkentő intézkedés nem végrehajtását előzetesen jóvá kell hagynia az illetékes hatóságnak.

- 8.28 A visszahívott termékeket meg kell jelölni és külön, biztonságos területen kell tárolni, amíg meg nem születik a sorsukkal kapcsolatos döntés. Minden visszahívott termék hivatalos elhelyezését el kell végezni és dokumentálni kell. A visszahívott termékek átdolgozásához vezető döntés logikáját dokumentálni kell és a releváns illetékes hatósággal egyeztetni kell róla. Át kell gondolni minden a piaci forgalmazásra szánt átdolgozott tétel szavatossági idejének mértékét is.
- 8.29 A visszahívási folyamat előrehaladásáról folyamatosan feljegyzéseket kell készíteni a lezárásáig, végül pedig egy összesítő jelentést kell készíteni róla, beleértve a kiszállított és visszaérkezett érintett termék/tételek mennyiségének összevetését is.
- 8.30 A kialakított visszahívási eljárások hatékonyságát rendszeres értékelni kell, annak megerősítése végett, hogy megbízhatóak és alkalmasak a célra. Ezen értékeléseknek ki kell terjedniük mind a munkaidőn belüli és munkaidőn kívüli szituációkra, és végrehajtásuk során, meg kell fontolni a visszahívás-gyakorlatok végrehajtásának lehetőségét is. Az értékelést dokumentálni kell és jóvá kell hagyni.
- 8.31 A visszahívásokon kívül is vannak más kockázatcsökkentő intézkedések, melyeket figyelembe lehet venni a minőségi hibák jelentette kockázatok kezelésére. Az ilyen intézkedések magukba foglalhatják az egészségügyi szakemberek figyelmeztetését a potenciálisan hibás termék használatával kapcsolatban. Ezeknek a használatát esetenként kell megfontolni és egyeztetni kell őket az érintett illetékes hatóságokkal.