

## Pokyny pro správnou výrobní praxi

# Doplňěk 19 – Referenční a retenční vzorky

Platnost od: 1. června 2006

### 1. Rozsah platnosti

1.1 Tento doplněk k Pokynům pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků uvádí pokyny k odběru a uchovávání referenčních vzorků výchozích surovin, obalových materiálů nebo konečných přípravků a retenčních vzorků konečných přípravků.

1.2 Konkrétní požadavky vztahující se na hodnocené léčivé přípravky jsou uvedeny v Doplněku 13 k Pokynům pro SVP.

1.3 Tento doplněk dále obsahuje pokyny k odběru retenčních vzorků souběžně dovážených/distribuovaných léčivých přípravků.

### 2. Principy

2.1 Vzorky se uchovávají ze dvou důvodů: za prvé, aby byl zajištěn vzorek pro analytické zkoušení, a za druhé, aby byl zajištěn vzor kompletního konečného přípravku. Vzorky tedy mohou spadat do dvou kategorií:

*Referenční vzorek:* vzorek šarže výchozích surovin, obalových materiálů nebo konečných přípravků, který je uložen za účelem případné analýzy během doby použitelnosti dané šarže. Pokud to umožňuje stabilita, měly by se uchovávat referenční vzorky z kritických fází meziprojektu (např. ty, které vyžadují analytické zkoušení a propouštění) nebo vzorky meziprojektů, které jsou přepravovány mimo dosah kontroly ze strany výrobce.

*Retenční vzorek:* kompletní zabalená jednotka (pozn.: originální balení) ze šarže konečného přípravku. Uchovává se pro účely identifikace. V průběhu doby použitelnosti šarže může nastat potřeba doložit vzhled, balení, označení na obalu, příbalovou informaci, číslo šarže, datum expirace. Mohou nastat výjimečné okolnosti, za kterých lze splnit tento požadavek, aniž by bylo třeba uchovávat duplicitní vzorky, např. tam, kde jsou malá množství ze šarže balena pro různé trhy, nebo při výrobě velmi drahých léčivých přípravků.

U konečných přípravků budou v mnoha případech referenční a retenční vzorky presentovány identických vzorkem, tj. jako kompletně zabalené jednotky. Za takovýchto okolností lze považovat referenční a retenční vzorky za vzájemně zaměnitelné.

2.2 Je třeba, aby výrobce, dovozce nebo místo propouštění, jak je uvedeno v odstavci 7 a 8, zajistili referenční a/nebo retenční vzorky z každé šarže konečného přípravku a aby výrobce zajistil referenční vzorek každé šarže výchozích surovin (s uplatněním určitých výjimek - viz odstavec 3.2 níže) a/nebo meziprojektu. Každé místo, kde se provádí balení, zajistí referenční vzorky každé šarže primárních a potitštěných obalových materiálů. Dostupnost potitštěných materiálů jako součásti referenčního a/nebo retenčního vzorku konečného přípravku lze považovat za přijatelnou.

2.3 Referenční a/nebo retenční vzorky slouží jako doklad o šarži konečného přípravku nebo výchozí suroviny a lze je posuzovat například v případě stížnosti na jakost lékové formy, kontroly na soulad s rozhodnutím o registraci, pochybnosti ohledně označení na obalu/balení nebo v souvislosti se zprávou o farmakovigilanci.

2.4 Je třeba uchovávat záznamy o dohledatelnosti vzorků a poskytnout je k nahlédnutí příslušným orgánům.

### **3. Délka uchovávání**

3.1 Referenční a retenční vzorky každé šarže konečného přípravku se uchovávají po dobu minimálně jednoho roku po ukončení doby použitelnosti. Referenční vzorek by měl být uložen ve svém konečném vnitřním obalu nebo v obalu ze stejného materiálu, jako je vnitřní obal, v němž je přípravek uváděn na trh (další údaje k veterinárním léčivým přípravkům jiným než imunologickým jsou uvedeny v Doplnku 4, odstavec 8 a 9).

3.2 Pokud legislativa členského státu, kde probíhá výroba, nevyžaduje delší lhůtu, ukládají se vzorky výchozích surovin (kromě rozpouštědel, plynů nebo vody používaných ve výrobním postupu) na dobu minimálně dvou let od propuštění konečného přípravku. Tuto lhůtu lze zkrátit, pokud je stabilita materiálu, jak je uvedeno v příslušné specifikaci, kratší. Obalové materiály se uchovávají po dobu použitelnosti příslušného konečného přípravku.

### **4. Velikost referenčních a retenčních vzorků**

4.1 Referenční vzorek má být dostatečný k tomu, aby bylo možno provést minimálně dvě kompletní analytické kontroly šarže v souladu s registrační dokumentací, která byla posouzena a schválena příslušným orgánem (příslušnými orgány). Pokud je to nutné, mají být použita pro provedení jednotlivých souborů analytických kontrol neotevřená balení. Veškeré navrhované výjimky z výše uvedeného mají být odůvodněny příslušnému orgánu a schváleny tímto orgánem.

4.2 Pokud je třeba, postupuje se podle národních požadavků, jimiž se řídí velikost referenčních vzorků a případně retenčních vzorků.

4.3 Referenční vzorky mají být reprezentativní pro danou šarži výchozí suroviny, meziprojektu nebo konečného výrobku, z níž jsou odebírány. Lze odebírat i další vzorky za účelem sledování nejzatíženější fáze procesu (např. ze zahájení či z ukončení procesu). Pokud se šarže balí ve dvou či více samostatných balících operacích, je třeba z každého samostatného balení odebrat alespoň jeden retenční vzorek. Veškeré navrhované výjimky z výše uvedeného mají být odůvodněny příslušnému orgánu a schváleny tímto orgánem.

4.4 Je třeba zajistit, aby veškeré nezbytné analytické materiály a zařízení byly stále k dispozici nebo aby bylo možno je urychleně zajistit pro účely zkoušek uvedených ve specifikaci, a to po dobu jednoho roku po ukončení použitelnosti poslední vyrobené šarže.

### **5. Podmínky uchovávání**

5.1 Uchovávání referenčních vzorků konečných přípravků a léčivých látek musí být v souladu s aktuální verzí pokynů k deklaraci podmínek pro uchovávání léčivých přípravků a léčivých látek (Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances).

5.2 Podmínky uchovávání musí být v souladu s rozhodnutím o registraci (např. uchovávání za snížené teploty, kde je třeba).

### **6. Písemné dohody**

6.1 Pokud je držitel rozhodnutí o registraci jiná osoba než místo (místa) odpovědné za propouštění šarže v rámci Evropského hospodářského prostoru (EHP), je třeba stanovit odpovědnost za odběr a uchovávání referenčních/retenčních vzorků formou písemné dohody uzavřené oběma stranami v souladu s Kapitolou 7 Pokynů pro správnou výrobní praxi. Toto ustanovení se vztahuje také na případy, kdy se jakákoliv činnost v rámci výroby nebo propouštění šarží provádí na jiném místě, než je místo nesoucí celkovou odpovědnost za šarži na trhu v rámci EHP, přičemž ujednání mezi těmito samostatnými místy ohledně odběru a uchovávání referenčních a retenčních vzorků je třeba stanovit formou písemné dohody.

6.2 Kvalifikovaná osoba, která vydává atest šarže k prodeji, má zajistit, aby všechny referenční a retenční vzorky byly k dispozici kdykoliv v přiměřenou dobu. Pokud je třeba, stanoví se ujednání o takovémto přístupu formou písemné dohody.

6.3 Pokud výroba konečného přípravku probíhá na více místech, je dostupnost písemné dohody klíčová pro kontrolu odběru a umístění referenčních a retenčních vzorků.

## **7. Referenční vzorky - obecné poznámky**

7.1 Referenční vzorky jsou určeny pro účely analýzy, a tudíž mají být dobře přístupné laboratoři s validovanou metodikou. U výchozích surovin používaných ve výrobě léčivých přípravků v EHP se tím rozumí původní místo výroby konečného výrobku. U konečných výrobků vyráběných v EHP se tím rozumí původní místo výroby.

7.2 U konečných přípravků vyráběných výrobcem v zemi mimo EHP:

7.2.1 kde existuje platná dohoda o vzájemném uznávání (Mutual Recognition Agreement, MRA), lze referenční vzorky odebírat a uchovávat v místě výroby. Toto má být zajištěno formou písemné dohody (viz odstavec 6 výše) mezi dovozcem/místem propouštění šarží a výrobcem mimo EHP;

7.2.2 kde neexistuje platná MRA, referenční vzorky konečného léčivého přípravku se odebírají a uchovávají u oprávněného výrobce v EHP. Tyto vzorky se odebírají v souladu s písemnou dohodou (písemnými dohodami) uzavřenou (uzavřenými) všemi zúčastněnými stranami. Upřednostňuje se uchovávání vzorků na místě, kde se provádělo retestování při dovozu;

7.2.3 referenční vzorky výchozích surovin a obalových materiálů se uchovávají na původním místě, kde se použily při výrobě léčivého přípravku.

## **8. Retenční vzorky - obecné poznámky**

8.1 Retenční vzorek by měl reprezentovat šarži konečného přípravku v podobě, v jaké je distribuován v EHP, a u které může vzniknout potřeba přezkoumání s cílem potvrdit soulad netechnických atributů s rozhodnutím o registraci nebo s legislativou EU. Retenční vzorky by se proto ve všech případech měly nacházet v EHP. Upřednostňuje se jejich uchovávání v místě, kde působí kvalifikovaná osoba vydávající atest šarže konečného přípravku.

8.2 V souladu s odstavcem 8.1 výše, pokud existuje platná MRA a referenční vzorky se uchovávají u výrobce v zemi nacházející se mimo EHP (viz odstavec 7.2.2 výše), je třeba uložit samostatné retenční vzorky v rámci EHP.

8.3 Retenční vzorky mají být uloženy v prostorách oprávněného výrobce, aby byl umožněn snadný přístup ze strany příslušných orgánů.

8.4 Pokud se v rámci EHP na výrobě/dovoze/balení/zkoušení/propouštění šarží daného přípravku podílí více výrobních míst, je třeba stanovit odpovědnost za odběr a uložení retenčních vzorků formou písemné dohody (písemných dohod) zúčastněných stran.

## **9. Referenční a retenční vzorky u souběžně dovážených/ distribuovaných přípravků**

9.1 Pokud není vnější (sekundární) obal otevřen, stačí uchovávat pouze použitý obalový materiál, neboť riziko záměny přípravku je jen minimální či žádné.

9.2 Pokud je vnější obal otevřen, např. proto, aby se nahradila krabička nebo příbalová informace, potom je třeba odebrat jeden retenční vzorek obsahující přípravek na každou balící operaci, neboť v tomto případě existuje riziko záměny přípravků při balení. Je důležité, aby bylo možno urychleně stanovit, kdo je odpovědný za záměnu (původní výrobce nebo výrobce provádějící přebalení při souběžném dovozu), neboť to má vliv na rozsah případného následného stažení léčivého přípravku z trhu.

## **10. Referenční a retenční vzorky v případě ukončení činnosti výrobce**

10.1 Pokud výrobce ukončí činnost a povolení k výrobě je zrušeno nebo přestane existovat, je pravděpodobné, že mnoho šarží léčivých přípravků vyrobených tímto výrobcem s platnou dobou použitelnosti zůstává na trhu. Aby tyto šarže mohly na trhu zůstat, je třeba, aby výrobce do podrobností zajistil převod referenčních a retenčních vzorků (a příslušné dokumentace SVP) na oprávněné místo uložení. Výrobce má příslušným orgánům doložit, že dohody ohledně uložení jsou dostatečné a že vzorky jsou pro případ potřeby a analýzy snadno přístupné.

10.2 Pokud výrobce nemůže zajistit odpovídající dohody, může být tímto pověřen jiný výrobce. Toto pověření je odpovědností držitele rozhodnutí o registraci, stejně jako poskytnutí veškerých nezbytných informací příslušným orgánům. Kromě toho má držitel rozhodnutí o registraci konzultovat vhodnost navrhovaných opatření týkajících se uložení referenčních a retenčních vzorků s příslušnými orgány všech členských států, v nichž byly na trh uvedeny šarže, jejichž doba použitelnosti ještě neuplynula.

10.3 Tyto požadavky se dále vztahují na případy, kdy dojde k ukončení činnosti výrobce mimo EHP. V takovýchto případech nese konkrétní zodpovědnost za zajištění odpovídajících opatření a za konzultace s příslušným orgánem (příslušnými orgány) dovozce.