

POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI

(Volume IV of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use)

Aktuální znění (poslední revize březen 2015)

ČÁST I

SPRÁVNÁ VÝROBNÍ PRAXE PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Kapitola 1

Farmaceutický systém jakosti

Obsah

Zásady

Farmaceutický systém jakosti

Správná výrobní praxe pro léčivé přípravky

Kontrola jakosti

Přezkoumání jakosti produktu

Řízení rizik pro jakost

Zásady

Výrobce musí vyrábět léčivé přípravky tak, aby zajistil, že jsou vhodné pro zamýšlený účel, odpovídají požadavkům registrace nebo povolení klinického hodnocení a nevystavují pacienty riziku vyplývajícímu z nedostatečné bezpečnosti, jakosti či účinnosti. Za dosažení tohoto cíle nese odpovědnost vyšší vedení a podílejí se na něm mnohá oddělení na všech úrovních společnosti, její dodavatelé a distributoři. Ke spolehlivému dosažení tohoto cíle jakosti musí existovat komplexně navržený a správně zavedený farmaceutický systém jakosti zahrnující správnou výrobní praxi a řízení rizik pro jakost. Systém má být plně dokumentován a jeho efektivnost sledována. Všechny součásti farmaceutického systému jakosti má provádět způsobilý personál, k dispozici mají být vhodné a dostatečné prostory, zařízení a vybavení. Výrobce a kvalifikované osoby mají další právní odpovědnosti.

Základní koncepce managementu jakosti, správné výrobní praxe a řízení rizik pro jakost jsou vzájemně propojeny. Zde jsou popsány proto, aby se posílily jejich vzájemné vztahy a zásadní důležitost pro výrobu a kontrolu léčivých přípravků.

Farmaceutický systém jakosti

1.1 Řízení jakosti je široký pojem zahrnující vše, co jednotlivě i společně ovlivňuje jakost produktu. Je to souhrn všech záměrných opatření sledujících zajištění toho, aby léčivé přípravky splňovaly jakostní požadavky pro své zamýšlené použití. Součástí řízení jakosti je proto i správná výrobní praxe (SVP).

1.2 SVP se vztahuje na fáze životního cyklu od výroby hodnocených léčivých přípravků, transferu technologie, komerční výroby až po stažení z výroby. Farmaceutický systém jakosti může být rozšířen na farmaceutický vývoj, jak je uvedeno v ICH Q10, což, ačkoli to není povinné, usnadní

inovace a neustálé zlepšování a posílí propojení mezi farmaceutickým vývojem a výrobou. ICH Q10 je uveden v Části III Pokynů pro SVP vydaných Evropskou komisí (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Part III) a lze jej použít jako dodatek k obsahu této kapitoly.

1.3 Při vývoji nového farmaceutického systému jakosti či při úpravě stávajícího systému je nutno přihlídnout k objemu a složitosti firemních činností. Součástí systému mají být zásady řízení rizik včetně využití příslušných nástrojů. Přestože některé aspekty systému platí pro celou společnost a jiné pouze pro jednotlivá místa výroby, prokazuje se efektivnost systému většinou na úrovni místa výroby.

1.4 Farmaceutický systém jakosti vhodný pro výrobu léčivých přípravků má zajistit:

(i) Realizace produktu se dosahuje na základě návržení, plánování, zavedení, udržování a neustálého zlepšování systému umožňujícího konzistentní dodávku přípravků s náležitými kvalitativními vlastnostmi;

(ii) Znalosti o produktech a procesech se řídí ve všech fázích životního cyklu;

(iii) Léčivé přípravky jsou navrhovány a vyvíjeny s ohledem na požadavky správné výrobní praxe;

(iv) Výrobní a kontrolní činnosti jsou jednoznačně specifikovány a je zavedena správná výrobní praxe;

(v) Odpovědnosti vedoucích pracovníků jsou jednoznačně určeny;

(vi) Jsou přijata opatření pro výrobu, dodávky a použití správných výchozích surovin a obalových materiálů, výběr a monitoring dodavatelů a ověření, že každá dodávka pochází ze schváleného dodavatelského řetězce.

(vii) Jsou zavedeny procesy k zajištění řízení externě zajišťovaných činností.

(viii) Stav kontroly je zaveden a udržován pomocí vývoje a používání efektivních systémů monitoringu a kontroly výkonnosti procesů a jakosti produktů.

(ix) Výsledky monitorování přípravků a procesů jsou brány v úvahu při propouštění šarží, šetření odchylek a za účelem přijetí preventivních opatření bránících výskytu odchylek v budoucnosti.

(x) Jsou prováděny všechny nezbytné zkoušky meziproductů, průběžné výrobní kontroly a validace.

(xi) Neustálé zlepšování je usnadněno zavedením zlepšování jakosti, které odpovídá současné úrovni znalosti procesů a přípravků.

(xii) Jsou uplatňována opatření pro prospektivní hodnocení plánovaných změn a jejich schválení před jejich zavedením; kde je to vyžadováno, jsou brána v úvahu regulatorní oznámení a schválení.

(xiii) Po zavedení každé změny se provádí hodnocení k potvrzení, zda bylo dosaženo cílů jakosti a že nedošlo k neúmyslnému dopadu na jakost přípravku.

(xiv) Při šetření odchylek, podezření na závadu v jakosti a dalších problémů je nutno použít analýzu příčin náležité úrovně. Ta může být stanovena s použitím zásad řízení rizik pro jakost. V případech, kdy nelze určit skutečnou příčinu, je třeba věnovat pozornost určení nejpravděpodobnějších příčin a řešit je. Pokud je jako příčina stanovena či předpokládána lidská chyba, je nutno zajistit, aby nebyly přehlédnuty případné procesní, procedurální či systémové chyby. Po šetření je nutno určit a realizovat náležitá nápravná a/nebo preventivní opatření (CAPAs). V souladu se zásadami řízení rizik pro jakost je nutno monitorovat a hodnotit účinnost takových opatření.

(xv) Léčivé přípravky nejsou prodávány a distribuovány, dokud kvalifikovaná osoba závazně nepotvrdí, že každá výrobní šarže byla vyrobena a kontrolována v souladu s požadavky registrační dokumentace a ve shodě se všemi dalšími předpisy platnými pro výrobu, kontrolu a propouštění léčivých přípravků;

(xvi) Je dostatečně zajištěno, že skladování, distribuce a další manipulace s léčivými přípravky probíhá takovým způsobem, aby jejich jakost byla zachována po celou dobu jejich použitelnosti.

(xvii) Jsou stanoveny postupy pro provádění vnitřních inspekcí a auditů jakosti, které pravidelně hodnotí účinnost a efektivnost farmaceutického systému jakosti.

1.5 Vyšší vedení má konečnou odpovědnost za zajištění toho, že je zaveden efektivní farmaceutický systém jakosti s odpovídajícími zdroji a že jsou v celé organizaci definovány, komunikovány a zavedeny funkce, odpovědnosti a kompetence. Vedoucí postavení a aktivní zapojení členů vyššího vedení do farmaceutického systému jakosti má zásadní důležitost. Vedení má zajistit podporu a zapojení personálu na všech úrovních a pracovištích organizace do farmaceutického systému jakosti.

1.6 Má být prováděno periodické přezkoumání vedením za účasti členů vyššího vedení. Předmětem hodnocení je fungování farmaceutického systému jakosti pro určení příležitostí k neustálému zlepšování produktů, procesů a samotného systému.

1.7 Farmaceutický systém jakosti má být definován a dokumentován. Má být připravena Příručka jakosti či obdobná dokumentace, jež má obsahovat popis systému řízení jakosti včetně odpovědnosti vedení.

Správná výrobní praxe pro léčivé přípravky

1.8 Správná výrobní praxe je ta součást řízení jakosti, která zajišťuje, že produkty jsou trvale zpracovávány a kontrolovány ve shodě se standardem jakosti, který odpovídá jejich zamýšlenému použití, se schválenou registrační dokumentací, povolením klinického hodnocení nebo specifikací přípravku. Správná výrobní praxe platí jak pro výrobu, tak pro kontrolu jakosti. Základní požadavky SVP jsou následující:

(i) Veškeré výrobní procesy jsou jasně definovány, systematicky přezkoumávány na základě zkušeností a prokazují schopnost zajistit ustálenou výrobu léčivých přípravků v požadované kvalitě a dle specifikací;

(ii) Provádí se validace kritických stupňů výrobních postupů a jejich významnějších změn;

(iii) Jsou zajištěny potřebné předpoklady k dodržování SVP včetně:

- příslušně kvalifikovaných a vyškolených pracovníků,
- vhodných budov a prostor,
- vhodného zařízení a služeb,
- správných výchozích látek, primárních a potištěných obalových materiálů,
- schválených postupů a instrukcí v souladu s farmaceutickým systémem jakosti,
- vhodných skladovacích prostor a dopravy;

(iv) Instrukce a postupy jsou názorné a jednoznačné, vypracované cíleně pro určitá pracoviště a zařízení;

- (v) Postupy jsou prováděny správně a obsluha je k tomu vyškolená;
- (vi) Během výroby jsou pořizovány záznamy, písemné a/nebo záznamovým zařízením, které prokazují, že všechny kroky požadované definovanými postupy a instrukcemi byly dodrženy a že jakost produktu a množství odpovídají předpokladům.
- (vii) Všechny podstatné odchylky jsou plně zaznamenány a prošetřeny s cílem určit příčinu a jsou přijata odpovídající nápravná a preventivní opatření;
- (viii) Záznamy o výrobě včetně distribuce umožňující sledování celé historie šarže jsou uchovávány ve srozumitelné a přístupné formě;
- (ix) Distribuce léčivých přípravků je prováděna tak, aby minimalizovala ohrožení jejich jakosti, a v souladu se správnou distribuční praxí;
- (x) Je vytvořen systém, který umožňuje stáhnout z distribuce a oběhu jakoukoliv šarži léčivého přípravku;
- (xi) Jsou prošetřovány reklamace léčivých přípravků na trhu, zkoumány příčiny závad jakosti a přijímána opatření zabraňující opakování zjištěných závad.

Kontrola jakosti

1.9 Kontrola jakosti je ta část správné výrobní praxe, která se zabývá odběrem vzorků, specifikacemi a zkoušením a dále organizací a dokumentací postupů propouštění konečných produktů. Zajišťuje, aby byly skutečně provedeny nutné a důležité zkoušky a nebyly propuštěny k použití žádné výchozí látky a k expedici a distribuci žádný konečný produkt, dokud jejich kvalita nebyla posouzena a shledána vyhovující. Základní požadavky na kontrolu jakosti jsou následující:

- (i) Jsou k dispozici přiměřené budovy a zařízení, vyškolení pracovníci a schválené postupy pro odběr vzorků, kontrolu a zkoušení výchozích látek, obalových materiálů, meziproductů, nerozplněných produktů a konečných produktů a tam, kde je to potřebné z hlediska SVP, i pro sledování kvality pracovního prostředí;
- (ii) Vzorky výchozích látek, obalových materiálů, meziproductů, nerozplněných produktů i konečných výrobků odebírají schválení pracovníci prostřednictvím schválených metod;
- (iii) Zkušební metody jsou validovány;
- (iv) Záznamy se pořizují ručně a/nebo záznamovým zařízením a dokazují, že veškeré požadované postupy odběru vzorků, kontroly a zkoušení byly skutečně provedeny. Veškeré odchylky jsou plně zaznamenány a prošetřeny;
- (v) Konečné produkty obsahují léčivé látky, které svým kvalitativním a kvantitativním složením odpovídají registrační dokumentaci nebo povolení klinického hodnocení pro příslušný přípravek, dosahují požadované čistoty a jsou naplněny v předepsaném obalu, označeném správnými údaji;
- (vi) Jsou vedeny záznamy o výsledcích kontrol a zkoušek výchozích látek, meziproductů, nerozplněných i konečných produktů a náležitě se posuzuje, zda konečný produkt odpovídá specifikacím. Posouzení zahrnuje kontrolu a vyhodnocení důležité výrobní dokumentace a vyhodnocení odchylek od předepsaných postupů;
- (vii) Žádná šarže produktu nesmí být propuštěna do distribuce, pokud nedošlo v souladu s Doplňkem 16 k jejímu písemnému propuštění kvalifikovanou osobou, která potvrzuje, že šarže odpovídá požadavkům registrační dokumentace;

(viii) V souladu s Doplňkem 19 se uchovává dostatečný počet referenčních vzorků výchozích látek i konečných produktů, aby bylo možné je v případě potřeby později znovu přezkoušet. Vzorky se uchovávají v konečném balení.

Přezkoumání jakosti produktu

1.10 Pravidelné periodické nebo průběžné přezkoumání jakosti všech registrovaných léčivých přípravků, včetně přípravků určených výhradně pro vývoz, je třeba provádět s cílem ověření konsistence stávajících postupů, vhodnosti aktuálních specifikací pro výchozí suroviny i pro konečný přípravek, aby se upozornilo na jakékoliv trendy a byla identifikována zlepšení přípravku i procesů. Tato přezkoumání mají být prováděna obvykle ročně, přičemž se berou v úvahu předchozí přezkoumání, a mají zahrnovat alespoň:

(i) přezkoumání výchozích surovin a obalových materiálů používaných pro přípravek, zvláště pak suroviny a materiály z nových zdrojů, a přezkoumání sledovatelnosti dodavatelského řetězce léčivých látek;

(ii) přezkoumání výsledků kritických mezioperačních a průběžných výrobních kontrol a zkoušek konečných přípravků;

(iii) přezkoumání všech šarží, které nevyhověly stanovené specifikaci (stanoveným specifikacím) a jejich prošetření;

(iv) přezkoumání veškerých významných odchylek nebo neshod, s nimi souvisejících šetření a účinnosti přijatých následných nápravných a preventivních opatření;

(v) přezkoumání veškerých změn provedených v postupech nebo v analytických metodách;

(vi) přezkoumání předložených/povolených/zamítnutých změn v registraci, včetně změn v registračních dokumentacích pro třetí země (pouze export);

(vii) přezkoumání výsledků programu sledování stability a veškerých nežádoucích trendů;

(viii) přezkoumání veškerých případů vracení, reklamací a stahování z důvodů jakosti a šetření prováděných v danou dobu;

(ix) přezkoumání přiměřenosti jakýchkoli dalších nápravných opatření vztahujících se k přípravku, postupu či zařízení;

(x) přezkoumání registračních závazků u nových registrací a u změn v registraci;

(xi) stav kvalifikací příslušného zařízení a vybavení, např. vzduchotechniky, vody, stlačených plynů apod.;

(xii) přezkoumání dohod o technických otázkách, jak je stanoveno v kapitole 7, s cílem zajistit jejich aktuálnost.

Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci, pokud se jedná o dvě odlišné osoby, mají posoudit výsledky tohoto přezkoumání a stanovit, zda je třeba provést nápravná a preventivní opatření či revalidaci v souladu s farmaceutickým systémem jakosti. Pro průběžné řízení těchto opatření je třeba stanovit řídicí postupy, jejichž účinnost se ověřuje v rámci interních kontrol. Hodnocení jakosti lze seskupovat podle typu přípravku, např. pro pevné lékové formy, tekuté lékové formy, sterilní přípravky apod., pokud k tomu existuje vědecký důvod.

Jestliže držitel rozhodnutí o registraci není výrobcem, má existovat dohoda o technických otázkách mezi různými subjekty, kterou se stanoví jejich příslušné odpovědnosti při přípravě hodnocení jakosti.

Řízení rizik pro jakost

1.5 Řízení rizik pro jakost je systematický proces pro hodnocení, kontrolu, komunikaci a přezkoumání rizik pro jakost léčivých přípravků. Může být použito jak prospektivně, tak retrospektivně.

1.6 Zásady řízení rizik pro jakost:

- i) hodnocení rizik pro jakost je založeno na vědeckých znalostech, zkušenostech s procesem a v konečném důsledku spojeno s ochranou pacienta;
- ii) pracnost, formálnost a dokumentace procesu řízení rizik pro jakost jsou úměrné úrovni rizika.

Příklady procesů a aplikací řízení rizik pro jakost lze nalézt mj. v pokynu ICH Q9, který je převzat do Části III Pokynů pro SVP vydaných Evropskou komisí (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Part III).

Kapitola 2

Pracovníci

Obsah

Zásady
Obecně
Klíčovní pracovníci
Školení
Osobní hygiena
Odborní poradci

Zásady

Správná výroba léčiv je závislá na lidech. Musí být proto zajištěn dostatek kvalifikovaných pracovníků k provádění všech úkolů, jež patří k odpovědnosti výrobce. Dílčí zodpovědnosti mají být jednotlivým zaměstnancům srozumitelné a má o nich existovat písemný doklad. Všichni pracovníci mají dbát zásad správné výrobní praxe, které je ovlivňují a mají být podrobováni úvodnímu i pravidelně opakovanému školení a výcviku, který zahrnuje i hygienické předpisy, a jehož náplň je přizpůsobena potřebám.

Obecně

2.1 Výrobce má zaměstnávat dostatečný počet pracovníků s potřebnou kvalifikací a praktickými zkušenostmi. Vyšší vedení má určit a poskytnout vhodné a přiměřené zdroje (lidské, finanční, materiály, prostory a zařízení) k zavedení a udržování systému řízení jakosti a neustále zlepšovat jeho účinnost. Míra odpovědnosti uložená pracovníkovi nesmí být tak velká, že by to mohlo vést k ohrožení jakosti produktu.

2.2 Výrobce musí mít organizační schéma, ve kterém jsou jasně uvedeny vztahy manažerské hierarchie mezi vedoucím pracovníkem odpovědným za výrobu, vedoucím pracovníkem odpovědným za kontrolu jakosti a v případě, že je to aplikovatelné, vedoucím pracovníkem odpovědným za jištění jakosti nebo jednotky jakosti, jak je uvedeno v bodě 2.5, a pozice kvalifikované osoby.

2.3 Pracovníci zastávající důležité funkce mají mít rozepsány své jmenovité povinnosti v písemných popisech práce a mají mít příslušné pravomoci, aby svou zodpovědnost mohli uplatňovat. Jejich povinnosti mohou být přesunovány na určené zástupce, kteří však k tomu mají mít potřebný kvalifikační stupeň. Nemají existovat výpadky nebo nevysvětlitelné překrývání odpovědností vedoucích pracovníků, v jejichž úsecích má být SVP dodržována.

2.4 Vyšší vedení má konečnou odpovědnost za zajištění účinného systému řízení jakosti, tak aby bylo dosaženo cílů jakosti, a za zajištění toho, aby role, odpovědnosti a pravomoci byly definovány, sdíleny a implementovány v celé organizaci. Vyšší vedení má stanovit politiku jakosti, která popisuje záměry a směřování společnosti týkající se jakosti a má zajistit neustálou způsobilost a účinnost systému řízení jakosti a shodu s SVP účastí na přezkoumání vedením.

Klíčovní pracovníci

2.5 Vyšší vedení má jmenovat klíčové vedoucí pracovníky včetně vedoucího pracovníka odpovědného za výrobu, vedoucího pracovníka odpovědného za kontrolu jakosti, a pokud alespoň jeden z nich není odpovědný za povinnosti uvedené v článku 51 Směrnice 2001/83/EC^{1,2}, dostatečný počet, ale nejméně jednu kvalifikovanou osobu (osoby), určenou pro tento účel. Vedoucí místa mají být za normálních okolností zastávána pracovníky pracujícími na plný úvazek. Vedoucí pracovník odpovědný za výrobu a vedoucí pracovník odpovědný za kontrolu jakosti musí být navzájem na sobě nezávislí. Ve větších podnicích mohou být některé dílčí povinnosti uvedené dále v bodech 2.7, 2.8 a 2.9 přeneseny na další pracovníky. Navíc, v závislosti na velikosti a organizační struktuře společnosti, může být samostatně jmenován vedoucí pracovník oddělení jistění jakosti nebo vedoucí jednotky jakosti. V případě, že existuje takováto funkce, sdílí obvykle některé odpovědnosti popsané v bodě 2.7, 2.8 a 2.9 s vedoucím pracovníkem odpovědným za kontrolu jakosti a vedoucím výroby a vyšší vedení má proto dbát na to, aby byly role, odpovědnosti a pravomoci jasně definovány.

2.6 Povinnosti kvalifikované osoby (osob) jsou popsány v článku 51 směrnice 2001/83/EC a mohou být shrnuty následujícím způsobem:

- a) pro léčivé přípravky vyráběné v zemích Evropské Unie kvalifikovaná osoba musí zajistit, že každá šarže byla vyrobena a kontrolována v souladu s právními předpisy platnými v daném členském státě a v souladu s požadavky rozhodnutí o registraci³;
- b) pro léčivé přípravky dovážené ze třetích zemí, bez ohledu na to, zda byl přípravek vyroben v Evropské Unii, kvalifikovaná osoba musí zajistit, že každá výrobní šarže byla v členském státě podrobena úplné kvalitativní analýze, kvantitativní analýze alespoň všech účinných látek a všem dalším zkouškám a kontrolám potřebným k zajištění jakosti léčivého přípravku, v souladu s požadavky rozhodnutí o registraci; po provedení operací a před každým propuštěním kvalifikovaná osoba osvědčí v registru nebo v rovnocenném dokumentu, že každá vyrobená šarže splňuje požadavky článku 51.

Kvalifikované osoby zodpovědné za tyto povinnosti musí splňovat kvalifikační požadavky stanovené v článku 49⁴ výše uvedené směrnice a mají být trvale a nepřetržitě k dispozici držiteli povolení k výrobě, aby naplňovaly stanovené odpovědnosti. Jejich odpovědnosti mohou být delegovány pouze na jinou kvalifikovanou osobu (osoby).

Pokyny k roli kvalifikované osoby jsou zpracovány v Doplnku 16.

2.7 Vedoucí pracovník odpovědný za výrobu má zpravidla tyto povinnosti:

- I. zajišťovat, aby výroba a skladování výrobků probíhaly podle příslušné dokumentace tak, aby se dosahovalo požadované jakosti;
- II. schvalovat instrukce vypracované pro jednotlivé výrobní činnosti a dohlížet na jejich přísné dodržování;
- III. zajistit, aby záznamy o výrobě šarže byly vždy zkontrolovány a podepsány pověřeným pracovníkem;
- IV. zajistit provádění kvalifikace a údržby výrobních prostor a výrobních zařízení v jeho oddělení;

¹ Článek 55 směrnice 2001/82/ES

² § 66 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů

³ Podle článku 51 odstavce 1 směrnice 2001/83/ES, šarže léčivých přípravků, které prošly takovou kontrolou v členském státě, mohou být osvobozeny od kontroly, pokud jsou uváděny na trh v jiném členském státě, za předpokladu, že jsou doprovázeny zprávou o kontrole, podepsanou kvalifikovanou osobou.

⁴ Článek 49 směrnice 2001/83/ES a článek 53 směrnice 2001/52/ES, které byly převedeny do české legislativy jako § 65 zákona o léčivech

- V. zajistit, aby se prováděly potřebné validace;
- VI. zajišťovat potřebné vstupní i následné průběžné školení přizpůsobené potřebám pracovníků na svém oddělení.

2.8 Vedoucí pracovník odpovědný za kontrolu jakosti má zpravidla tyto odpovědnosti:

- I. schvalovat nebo zamítnout podle zjištěného stavu propuštění výchozích látek, obalových materiálů, meziproductů, nerozplněných produktů a konečných produktů;
- II. zajistit, že jsou provedeny všechny potřebné zkoušky a vyhodnoceny související záznamy;
- III. schvalovat specifikace, postupy odběru vzorků, postupy zkoušení a jiné pracovní postupy související s kontrolou jakosti;
- IV. schvalovat a kontrolovat práci laboratoří pracujících ve smlouvě;
- V. zajišťovat kvalifikace a údržbu prostor a zařízení prováděnou v jeho oddělení;
- VI. zajišťovat provádění příslušných validací;
- VII. zajišťovat potřebné vstupní a následné průběžné školení odpovídající potřebám pracovníků svého oddělení.
- VIII.

Další povinnosti oddělení kontroly jakosti jsou shrnuty v kapitole 6.

2.9 Vedoucí pracovníci odpovědní za výrobu i kontrolu jakosti a případně také vedoucí pracovníci jistění jakosti nebo vedoucí jednotky jakosti mají obvykle některé společné nebo společně zastávané povinnosti, jež mají vztah k jakosti produktů zahrnující především návrh systému řízení jakosti, jeho účinnou implementaci, monitorování a udržování. Tyto povinnosti mohou obsahovat, v závislosti na národních předpisech:

- I. schvalování písemných instrukcí a postupů a jiných dokumentů, včetně jejich dodatků;
- II. průběžné sledování a kontrolu výrobního prostředí;
- III. hygienické zásady;
- IV. validace procesů;
- V. školení;
- VI. schvalování dodavatelů výchozích látek a jejich monitorování;
- VII. schvalování smluvních výrobců a poskytovatelů externě zajišťovaných činností v oblasti SVP a jejich monitorování;
- VIII. stanovení podmínek skladování výchozích látek, obalových materiálů a produktů a jejich sledování;
- IX. uchovávání záznamů;
- X. stálé sledování souladu s požadavky správné výrobní praxe;
- XI. inspekce, šetření závad a odebrání vzorků s cílem průběžného sledování faktorů, které mohou ovlivnit jakost produktů;
- XII. účast na přezkoumání vedením, jehož předmětem je výkonnost procesů, jakost produktů a systému řízení jakosti a doporučení k neustálému zlepšování
- XIII. zajištění, že existuje včasná a účinná komunikace a zlepšování procesu, vedoucí ke zvýšení úsilí v oblasti jakosti na příslušných úrovních řízení.

Školení

2.10 Výrobce má zajistit školení pro všechny pracovníky, kteří při pracovních povinnostech vstupují do výrobních a skladovacích prostor nebo do kontrolních laboratoří (včetně pracovníků technických služeb, údržbářů a pracovníků zajišťujících úklid) a všech dalších pracovníků, jejichž činnost by mohla mít vliv na jakost produktu.

2.11 Kromě základního školení o teorii a praxi systému řízení jakosti a správné výrobní praxe mají nově přijatí pracovníci absolvovat speciální výcvik odpovídající činnostem, které budou vykonávat. Má být také zajišťováno, aby se školení pravidelně opakovalo, a je nutné pravidelně ověřovat, jaké přináší praktické výsledky. Mají být sestavovány plány školení a výcviku, které schvalují podle příslušnosti vedoucí pracovník odpovědný za výrobu nebo vedoucí pracovník odpovědný za kontrolu jakosti. O provedeném školení a výcviku se mají vést záznamy.

2.12 Zvláštní školení mají absolvovat pracovníci oddělení, kde kontaminace představuje vážné ohrožení (např. v čistých prostorech nebo na pracovištích, kde se pracuje s vysoce účinnými, toxickými, infekčními nebo alergizujícími materiály).

2.13 Návštěvníci nebo nevyškolení pracovníci nemají být, je-li to možné, vpuštěni do prostor pro výrobu a kontrolu jakosti. Nelze-li tomu zabránit, mají být předem potřebně poučeni, zejména o osobní hygieně a o předepsaném ochranném oděvu a jejich pohyb má být přísně sledován.

2.14 Při školení a výcviku mají být co nejpodrobněji probírány otázky farmaceutického systému jakosti a všechna opatření, vedoucí k jeho lepšímu pochopení a jeho důslednějšímu uplatňování v praxi.

Osobní hygiena

2.15 Mají být vypracovány podrobné hygienické řády, které jsou přizpůsobeny různým potřebám celého závodu. Mají zde být popsány správné přístupy k otázkám zdravotního stavu, hygienických návyků a oblékání pracovníků. Tyto přístupy mají být chápány a striktně dodržovány všemi pracovníky, kteří se pohybují v prostorech výroby a kontroly jakosti. Vedení závodu má prosazovat dodržování hygienických řádů a hygienické řády mají být podrobně probírány během školení a výcviku.

2.16 Každý pracovník má při nástupu projít lékařskou prohlídkou. Je povinností výrobce, aby vydal instrukce, podle nichž musí být informován o takovém zdravotním stavu pracovníka, který by mohl ovlivnit jakost produktu. Po vstupní lékařské prohlídce mají následovat úměrně povaze vykonávané práce a osobnímu zdravotnímu stavu pracovníka další prohlídky.

2.17 Je potřebné přijmout opatření, která zajišťují, že ve výrobě léčiv nebude zaměstnána žádná osoba postižená infekční chorobou nebo mající otevřenou lézi na nepokryté části těla.

2.18 Každá osoba vstupující do výrobních prostor má mít na sobě ochranný oděv odpovídající povaze prováděných činností.

2.19 Ve výrobních a skladových prostorech a v oddělení kontroly jakosti má být zakázáno jíst, pít, žvýkat nebo kouřit, nesmí zde být uloženy potraviny, nápoje, kuřácké potřeby nebo léky k osobní potřebě. Obecně má být zakázáno jakékoliv nehygienické chování ve výrobních prostorech, nebo v kterékoliv další části závodu, kde by to mohlo nepříznivě ovlivnit jakost produktu.

2.20 Je potřebné zabránit přímému kontaktu rukou pracovníka s produktem a přímému kontaktu rukou s částmi strojního zařízení, které přicházejí do styku s produktem.

2.21 Pracovníci mají být poučeni, aby používali zařízení k mytí rukou.

2.22 Další požadavky na výrobu specifických druhů léčiv, např. sterilních produktů, jsou obsaženy v doplňkových směrnících.

Odborní poradci

2.23 Odborní poradci mají mít přiměřené vzdělání, školení a zkušenosti nebo jejich vhodnou kombinaci, aby byli schopni poradit subjektu, který jejich služby využívá. Mají být vedeny záznamy o činnosti poskytované odbornými poradci, obsahující jméno, adresu, kvalifikaci a typ poskytované služby.

Kapitola 3

Prostory a zařízení

Obsah

- Zásady
 - Budovy
 - Obecně*
 - Výrobní prostory*
 - Skladové prostory*
 - Prostory kontroly jakosti*
 - Pomocné prostory*
 - Zařízení*
-

Zásady

Prostory a zařízení musí být umístěny, navrženy, konstruovány a udržovány tak, aby to odpovídalo činnostem, jež v nich mají probíhat. Jejich uspořádání a konstrukce musí minimalizovat riziko chyb a umožňovat účinné čištění a údržbu, tak aby se předcházelo křížové kontaminaci, usazování prachu nebo nečistot a aby se obecně zabránilo jakémukoliv nepříznivému působení na jakost produktu.

Prostory

Obecně

- 3.1 Budovy mají být umístěny v prostředí, jež by společně s opatřeními provedenými k ochraně výroby představovalo nejmenší možné riziko kontaminace výchozích surovin nebo produktů.
- 3.2 Budovy mají být pečlivě udržovány, přičemž má být zajištěno, aby provádění oprav nebo údržby neohrozilo jakost výrobku. Budovy mají být uklízeny, a kde je to potřebné i dezinfikovány, v souladu s podrobnými písemnými postupy.
- 3.3 Osvětlení, teplota, vlhkost a výměna vzduchu mají být přiměřené a takové, aby přímo nebo nepřímo nepříznivě neovlivňovaly léčivé přípravky během výroby a skladování, a/nebo správnou funkci zařízení.
- 3.4 Budovy mají být navrženy a vybaveny tak, aby zajišťovaly nejvyšší možnou ochranu před vnikáním hmyzu nebo jiných živočichů.
- 3.5 Mají být přijata opatření k zabránění vstupu nepovolaných osob. Prostory pro výrobu, skladování a kontrolu jakosti nemají být používány jako průchozí komunikace pracovníky, kteří zde nepracují.

Výrobní prostory

- 3.6 Vhodným designem a vhodnou obsluhou výrobních zařízení má být zabráněno křížové kontaminaci všech produktů. Opatření k zabránění křížové kontaminace mají být přiměřená rizikům. K posouzení a kontrole rizik mají být použity principy řízení rizik pro jakost. V závislosti na úrovni rizika může být nutné vyhradit prostory a zařízení pro výrobní a/nebo balicí operace, aby byla kontrolována rizika představovaná některými léčivými přípravky.

Vyhrazené prostory a zařízení jsou požadovány pro výrobu, pokud léčivý přípravek představuje riziko, protože:

- i. riziko není možno přiměřeně kontrolovat provozními a/nebo technickými prostředky,
- ii. vědecká data z toxikologického hodnocení nepodporují kontrolovatelné riziko (např. alergenní potenciál vysoce senzibilizujících materiálů, jako jsou například beta laktamy) nebo
- iii. příslušné reziduální limity odvozené z toxikologického hodnocení nemohou být uspokojivě stanoveny validovanou analytickou metodou.

Další pokyny lze nalézt v Kapitole 5 a v Doplncích 2, 3, 4, 5 a 6.

- 3.7 Prostory mají být navrhovány tak, aby výroba probíhala v prostorech vzájemně propojených a logicky seřazených podle sledu výrobních operací a podle požadavků na třídy čistoty ovzduší.
- 3.8 Výrobní prostory a prostory pro uložení rozpracovaných materiálů mají umožnit řádné a logické umístění zařízení a materiálů tak, aby se omezilo na nejnižší míru riziko záměn jednotlivých léčivých přípravků nebo jejich složek, aby se vyloučila křížová kontaminace a aby se omezilo riziko, že dojde k chybnému výrobnímu nebo kontrolnímu kroku nebo k jeho opomenutí.
- 3.9 Všude tam, kde jsou výchozí látky, primární obaly, meziprodukty nebo nerozplněné produkty vystaveny vnějšímu prostředí, mají být vnitřní povrchy místností (stěny, podlahy a stropy) hladké, nepopraskané a bez otevřených spár, nemají se z nich uvolňovat částice a mají umožňovat účinné čištění a v případě potřeby dezinfekci.
- 3.10 Potrubí, osvětlení, vzduchotechnické výstupy a ostatní technická zařízení mají být navrženy a provedeny tak, aby nevznikaly obtížně čistitelné výklenky. Pokud je to možné, mají být tato technická zařízení přístupná pro údržbu mimo výrobní prostory.
- 3.11 Výlevky mají být dostatečně dimenzované a mají mít vpustě opatřené sifony. Mají být vyloučeny otevřené odpadové kanálky; jsou-li však nezbytné, mají být mělké, snadno čistitelné a dezinfikovatelné.
- 3.12 Výrobní prostory mají být účinně větrány a vybaveny vzduchotechnikou (včetně úpravy teploty, a kde je třeba i filtrací a úpravou vlhkosti vzduchu), mají odpovídat povaze zpracovávaného produktu, prováděným činnostem a vnějšímu prostředí.
- 3.13 Rozvažování výchozích látek se obvykle provádí ve zvláštní místnosti k tomu konstruované.
- 3.14 V případech kdy vzniká prach (např. během vzorkování, vážení, míchání a během výrobních operací nebo při adjustaci suchých produktů) je třeba přijmout zvláštní opatření k zamezení křížové kontaminace a pro usnadnění čištění.
- 3.15 Prostory pro balení léčivých přípravků mají být navrženy a uspořádány pro tento účel, aby se předešlo záměnám a křížové kontaminaci.
- 3.16 Výrobní prostory mají být dostatečně osvětleny, zvláště v místech kde probíhá průběžná optická kontrola.
- 3.17 Průběžné výrobní kontroly smějí být prováděny uvnitř výrobních prostor za předpokladu, že nezpůsobí žádné riziko pro výrobu.

Skladové prostory

- 3.18 Skladové prostory mají mít dostatečnou kapacitu, aby v nich mohly být přehledně uloženy různé druhy materiálů a produktů; výchozí látky a obalový materiál, meziprodukty, nerozplněné a konečné produkty, produkty v karanténě, propuštěné, zamítnuté, vrácené nebo reklamované.
- 3.19 Skladové prostory mají být navrženy nebo upraveny tak, aby zajišťovaly dobré podmínky skladování. Mají být především čisté a suché, s udržováním teploty v přijatelném rozmezí. Kde jsou požadovány zvláštní skladové podmínky (teplota nebo vlhkost), mají být tyto zajištěny, kontrolovány a sledovány.
- 3.20 Rampy, na nichž se zboží přejímá nebo připravuje k odvozu, mají chránit materiál i produkty před vlivem nepříznivých povětrnostních podmínek. Prostory pro příjem zboží mají být navrženy a vybaveny tak, aby bylo možné v případě potřeby obaly před jejich uložením očistit.
- 3.21 Jsou-li vyhrazeny oddělené prostory pro karanténu, musí být jasně označené a přístup do těchto prostor mohou mít pouze pověřené osoby. Jakýkoliv systém nahrazující fyzické oddělení karantény musí přinést rovnocenné zabezpečení.
- 3.22 Obvykle má být k dispozici oddělený prostor pro vzorkování výchozích látek. Probíhá-li vzorkování ve skladových prostorech, má být prováděno tak, aby bylo zabráněno kontaminaci a/nebo křížové kontaminaci.
- 3.23 Zamítnuté, reklamované nebo vrácené materiály nebo produkty mají být skladovány ve vyhrazených prostorech.
- 3.24 Silně účinné výchozí látky nebo produkty se mají skladovat v prostorách, jež jsou bezpečné a jsou zajištěny proti vstupu neoprávněných osob.
- 3.25. Potištěné obaly jsou považovány za kritické pro zajištění shody léčivých přípravků a je nezbytné věnovat zvláštní pozornost tomu, aby tyto materiály byly bezpečně uskladněny v prostorech zajištěných proti vstupu neoprávněných osob.

Prostory kontroly jakosti

- 3.26 Obvykle mají být laboratoře pro kontrolu jakosti odděleny od výrobních prostor. Tento požadavek je zvláště důležitý u laboratoří, kde probíhá kontrola biologických a mikrobiologických materiálů a radioizotopů; tyto laboratoře mají být též vzájemně odděleny.
- 3.27 Kontrolní laboratoře mají být navrženy a konstruovány tak, aby odpovídaly činností, jež se v nich mají provádět. Mají mít dostatečné prostory, aby bylo zabráněno záměnám a křížové kontaminaci. Mají být zajištěny i dostatečné prostory ke skladování vzorků a záznamů.
- 3.28 V případě potřeby mají být k dispozici oddělené místnosti k ochraně citlivých přístrojů, např. před otřesy, elektrickými rušivými vlivy, vlhkostí.
- 3.29 V laboratořích, kde se pracuje se zvláštními látkami, jako jsou biologické nebo radioaktivní vzorky, musí být dodrženy příslušné zvláštní požadavky.

Pomocné prostory

- 3.30 Místnosti pro odpočinek a občerstvení mají být odděleny od ostatních prostor.
- 3.31 Šatny, umývárny a toalety mají být na přístupných místech a mají odpovídat počtu pracovníků, kteří je používají. Na toalety nesmí být vstup přímo z výrobních nebo skladových prostor.
- 3.32 Dílny pro údržbáře mají být dle možnosti odděleny od výrobních prostor. Jsou-li ve výrobních prostorech uloženy náhradní díly a nářadí, mají být uloženy v místnostech nebo skříňkách k tomu účelu určených.
- 3.33 Prostory pro ustájení laboratorních zvířat mají být dobře odděleny od všech ostatních prostor, mají mít vlastní vchod (vstup pro zvířata) a vlastní vzduchotechniku.

Zařízení

- 3.34 Výrobní zařízení má být navrženo, konstruováno, umístěno a udržováno tak, aby sloužilo svému zamýšlenému účelu.
- 3.35 Provádění oprav a údržby nemá představovat jakékoliv ohrožení jakosti produktů.
- 3.36 Výrobní zařízení má být navrženo a konstruováno tak, aby mohlo být snadno a dokonale čistitelné. Má být čištěno podle podrobného písemného postupu a uloženo v čistém a suchém stavu.
- 3.37 Mycí a čisticí pomůcky mají být zvoleny a používány tak, aby nebyly zdrojem kontaminace.
- 3.38 Zařízení má být instalováno takovým způsobem, aby bylo zabráněno riziku chyby nebo kontaminaci.
- 3.39 Výrobní zařízení nemá představovat žádný zdroj ohrožení pro produkt. Části zařízení, která jsou ve styku s produktem, nesmí mít reaktivní, adsorbční nebo desorbční vlastnosti v takové míře, že by to ovlivnilo jakost produktu nebo představovalo jakékoliv ohrožení.
- 3.40 Pro výrobu a kontrolu jakosti mají být k dispozici váhy a měřidla s přiměřeným rozsahem a přesností.
- 3.41 Měřidla, váhy, záznamová a řídicí zařízení mají být v pravidelných intervalech metrologicky ověřována vhodnými metodami. O těchto zkouškách mají být prováděny odpovídající záznamy.
- 3.42 Trvale instalovaná potrubí mají být zřetelně označena, aby bylo jasné, jaké médium je jimi vedeno a v případě potřeby i směr jeho toku.
- 3.43 Rozvody destilované vody, deionizované vody nebo, je-li to nezbytné, vody některé další kvality mají být sanitovány podle písemných postupů a mají být stanoveny akční limity pro mikrobiální kontaminaci a opatření, která je nutno přijmout při jejich překročení.
- 3.44 Vadná zařízení mají být, pokud je to možné, odstraněna z prostor pro výrobu a kontrolu, nebo mají být alespoň zřetelně označena jako vadná.

Kapitola 4

Dokumentace

Obsah

Zásady

Požadovaná dokumentace SVP

Tvorba a řízení dokumentů

Správná dokumentační praxe

Uchovávání dokumentů

Specifikace

Výrobní předpisy a instrukce pro výrobu

Postupy a záznamy

Zásady

Dobrá dokumentace představuje nezbytnou součást systému řízení jakosti a je klíčem k zajištění shody s požadavky SVP. Různé typy používaných dokumentů a médií mají být plně definovány v systému řízení jakosti výrobce. Dokumentace může existovat v rozmanitých formách, včetně papírové formy, elektronických nebo fotografických médií. Hlavním cílem používaného systému dokumentace musí být stanovit, řídit, monitorovat a zaznamenávat všechny činnosti, které přímo nebo nepřímo ovlivňují všechny aspekty jakosti léčivých přípravků. Systém řízení jakosti má, kromě zajištění dostatečných záznamů různých procesů a vyhodnocování všech pozorování, zahrnovat systém proškolení, který usnadní porozumění požadavkům, tak aby mohlo být prokázáno průběžné dodržování těchto požadavků.

Existují dva základní typy dokumentace používané k řízení a zaznamenávání shody s SVP: instrukce (předpisy, požadavky) a záznamy/zprávy. S ohledem na typ dokumentu má být zavedena vhodná správná dokumentační praxe.

Mají být zavedeny vhodné kontroly k zajištění správnosti, integrity, dostupnosti a čitelnosti dokumentů. Instrukce nemají obsahovat chyby a mají být dostupné v písemné formě. Termín „písemný“ znamená zaznamenaný nebo uložený na médiu, ze kterého mohou být data poskytnuta ve formě, která je pro člověka čitelná.

Požadované dokumenty SVP (podle typu):

Základní dokument o místě výroby (Site Master file): Dokument popisující činnosti výrobce v oblasti správné výrobní praxe.

Instrukce (předpisy, požadavky) (Instructions (directions, or requirements) type):

Specifikace (Specifications): Podrobně popisují podmínky, jež musí splňovat produkty, výchozí látky, obalové materiály nebo materiály získávané během výroby. Slouží jako podklad pro posouzení jejich jakosti.

Výrobní předpisy, instrukce pro výrobu, balení a zkoušení (Manufacturing Formuale, Processing, Packaging and testing Instructions): Uvádějí podrobnosti o všech používaných výchozích materiálech, zařízeních a počítačových systémech (jsou-li nějaké) a specifikují všechny instrukce pro výrobu, balení, vzorkování a zkoušení. Mají zahrnovat všechny prováděné mezioperační kontroly a používané procesní analytické techniky spolu s kritérii přijatelnosti.

Postupy (Procedures): (Jinak známé jako standardní operační postupy nebo SOP) uvádějí návody k provádění určitých činností.

Protokoly (Protocols): Uvádějí instrukce k provádění a zaznamenávání určitých jednotlivých operací.

Technické smlouvy (Technical Agreements): Jsou schváleny objednatelem a příjemcem smlouvy pro smluvní činnosti.

Záznamy/zprávy (Record/Report type)

Záznamy (Records): Poskytují důkaz o jednotlivých provedených činnostech, demonstrují, že tyto činnosti byly provedeny v souladu s instrukcemi, např. činnosti, události, šetření, a v případě vyrobených šarží dokumentují historii každé šarže produktu včetně její distribuce. Záznamy zahrnují i primární data, která jsou využívána k tvorbě dalších záznamů. Pro elektronické záznamy mají být regulované subjekty stanoveny, která data mají být používána jako primární data. Minimálně všechny údaje, které jsou rozhodující pro kvalitu, mají být definovány jako primární.

Analytické certifikáty (Certificates of Analysis): Poskytují souhrn výsledků zkoušek vzorků produktů nebo materiálů⁵ spolu s hodnocením shody se stanovenou specifikací.

Zprávy (Reports): Dokumentují provádění jednotlivých úkolů, projektů nebo šetření společně s výsledky, závěry a doporučeními.

Tvorba a řízení dokumentů

4.1 Všechny typy dokumentů mají být definovány a dodržovány. Požadavky se vztahují stejnou měrou na všechny typy dokumentačních médií. Komplexní systémy mají být srozumitelné, dobře zdokumentované, validované a mají být prováděny přiměřené kontroly. Mnoho dokumentů (instrukce a/nebo záznamy) může existovat ve smíšené formě, tj. některé části v elektronické a jiné v papírové podobě. Vzájemné vazby a opatření pro řízení originálů, řízených kopií, zpracování dat a záznamů je potřeba stanovit jak pro smíšený, tak pro homogenní systém. Mají být zavedeny vhodné kontroly elektronických dokumentů, jako jsou šablony, formuláře a originální dokumenty. Mají být prováděny vhodné kontroly pro zajištění integrity dat po dobu uchování.

4.2 Dokumenty mají být dobře navrženy, připraveny, kontrolovány a s pečlivostí distribuovány. Dokumenty mají odpovídat příslušným částem složky specifikace přípravku nebo výrobní a registrační dokumentaci. Kopírování pracovních dokumentů z originálních dokumentů nemá vést k chybám vznikajícím v průběhu kopírování.

4.3 Dokumenty obsahující instrukce mají být schváleny, podepsány a datovány příslušnými oprávněnými pracovníky. Dokumenty mají mít jednoznačný obsah a mají být jednoznačně identifikovatelné. Má být určeno datum platnosti.

4.4 Dokumenty obsahující instrukce mají být přehledně uspořádány a mají být snadno kontrolovatelné. Styl a jazyk dokumentů mají odpovídat jejich zamýšlenému použití. Standardní operační postupy, pracovní instrukce a metodiky mají být napsány jednoznačným způsobem s důrazem na závaznost.

4.5 Dokumenty v systému řízení jakosti mají být pravidelně revidovány a aktualizovány.

⁵ Alternativně může být certifikace založena (částečně nebo úplně) na posouzení dat získaných v reálném čase (real-time data) (souhrny a výpisy výjimek) z procesní analytické technologie (PAT), parametrů nebo metrik podle schválené registrační dokumentace.

4.6 Dokumenty nemají být psány pouze rukou; avšak tam, kde se do nich mají zaznamenávat údaje, musí být pro ně vymezen dostatečný prostor.

Správná dokumentační praxe

4.7 Rukou psané záznamy mají být psány zřetelně, čitelně a nesmazatelným způsobem.

4.8 Záznamy se mají vyplňovat vždy ihned po provedení příslušné činnosti a takovým způsobem, aby se dodatečně daly vysledovat všechny činnosti, které jsou při výrobě léčivých přípravků důležité.

4.9 Provede-li se změna záznamu v dokumentu, musí být oprava doplněna datem a podpisem; oprava se má provést tak, aby původní údaj zůstal čitelný. Kde je to vhodné, má se zaznamenat důvod opravy.

Uchovávání dokumentů

4.10 Má být jasně definováno, jaký záznam se vztahuje ke každé výrobní činnosti a kde je tento dokument umístěn. Musí být zavedeny kontroly k zajištění integrity záznamu v průběhu doby uchovávání. Je-li to vhodné, musí být tyto kontroly validovány.

4.11 Specifické požadavky se vztahují na dokumentaci šarže, která musí být uchovávána jeden rok po uplynutí doby použitelnosti šarže, ke které se vztahuje, nebo alespoň pět let po propuštění šarže kvalifikovanou osobou, podle toho, co je delší období. V případě hodnocených léčivých přípravků musí být dokumentace šarže uchovávána alespoň pět let po ukončení nebo formálním zastavení klinického hodnocení, ve kterém byla šarže použita. Legislativa může definovat další požadavky na uchovávání dokumentů vztahujících se ke specifickým typům produktů (např. přípravky moderní terapie) a specifikovat, že na určité dokumenty se vztahují delší doby uchovávání.

4.12 Doba uchovávání dalších typů dokumentů bude záviset na činnosti, kterou tato dokumentace dokládá. Kritická dokumentace včetně primárních dat (např. vztahující se k validaci nebo stabilitě), která dokládá informace v registrační dokumentaci, má být uchovávána po dobu platnosti registrace. Může být považováno za přijatelné skartovat určitou dokumentaci (např. primární data dokládající validační nebo stabilitní zprávy), pokud jsou tato data nahrazena úplným souborem nových dat. Zdůvodnění takového postupu má být dokumentováno a má brát v úvahu požadavky na uchovávání dokumentace šarže; např. v případě dat procesní validace mají být průvodní prvotní data uchovávána alespoň tak dlouho, jako data všech šarží, které byly propuštěny na základě této validace.

Následující oddíl udává některé příklady požadovaných dokumentů. Systém řízení jakosti má popisovat všechny dokumenty, které jsou vyžadovány pro zajištění jakosti produktu a bezpečnosti pacientů.

Specifikace

4.13 Pro výchozí látky, obalové materiály a pro konečné produkty mají existovat specifikace, jejichž platnost je náležitě schválena a které jsou datovány.

Specifikace pro výchozí látky a obaly

4.14 Specifikace pro výchozí látky, primární obaly a pro potištěné obaly mají obsahovat následující údaje (platí vždy údaje podle druhu materiálu):

- a) popis materiálu, včetně:
 - názvu materiálu, interního referenčního označení,

- odkazu na lékopis, pokud jde o lékopisnou látku,
 - jména schváleného dodavatele a dle možnosti i výrobce materiálu,
 - vzorku u potíštěných obalových materiálů,
- b) předepsaný postup vzorkování a zkoušení,
- c) kvalitativní a kvantitativní požadavky včetně jejich limitů,
- d) podmínky skladování a případná další opatření pro skladování,
- e) nejdelší doba skladování před opakovaným přezkoušením.

Specifikace pro meziprodukty a nerozplněné produkty

4.15 Specifikace pro meziprodukty a nerozplněné produkty mají být vytvořeny v případě kritických kroků nebo v případě, že jsou tyto materiály nakupovány nebo odesílány. Specifikace mají být obdobné specifikacím pro výchozí látky nebo, je-li to vhodnější, specifikacím pro konečný produkt.

Specifikace pro konečný produkt

4.16 Specifikace pro konečný produkt mají obsahovat nebo odkazovat na tyto údaje:

- a) předepsaný název produktu, případně referenční označení,
- b) složení produktu,
- c) popis lékové formy a podrobné údaje o obalu,
- d) předepsaný způsob vzorkování a zkoušení,
- e) kvalitativní a kvantitativní požadavky včetně jejich limitů,
- f) podmínky skladování a případná další opatření pro skladování,
- g) doba použitelnosti produktu.

Výrobní předpisy a instrukce pro výrobu

Pro každý produkt a pro každou velikost šarže má existovat schválený písemný výrobní předpis a instrukce pro výrobu.

4.17 Výrobní předpis má obsahovat:

- a) název produktu a referenční označení, které má vazbu na příslušnou specifikaci produktu,
- b) popis lékové formy, obsah léčivé látky a velikost šarže,
- c) seznam všech výchozích látek s názvem a referenčním označením, s uvedením látek, které se během výroby z produktu odstraní; jejich množství,
- d) konečný výtěžek, včetně jeho limitů, případně tam, kde je to vhodné i údaje o výtěžcích meziproductů v jednotlivých výrobních stupních.

4.18 Instrukce pro výrobu mají obsahovat:

- a) údaj o pracovišti a základních výrobních zařízeních, ve kterých bude výroba probíhat,
- b) postupy přípravy (nebo odkazy na ně) základních výrobních zařízeních (čištění, montáž, kalibrace a sterilizace),
- c) kontroly, že zařízení a pracovní stanice byly vyčištěny od předchozích produktů a že byly odstraněny dokumenty nebo materiály, které nejsou vyžadovány pro plánovanou výrobu, a že zařízení je čisté a vhodné pro použití,
- d) podrobné postupy výrobních činností [např. příprava a kontrola výchozích látek, pořadí, v jakém se mají přidávat do výrobního zařízení, kritické výrobní parametry (čas, teplota atd.)],
- e) instrukce pro průběžné výrobní kontroly, včetně limitů jejich výsledků,

- f) tam, kde je to vyžadováno, požadavky pro skladování nerozplněného produktu, včetně obalu, způsobu označení a dle potřeby i zvláštní podmínky skladování,
- g) zvláštní opatření.

Instrukce pro balení

4.19 Pro každý produkt a každou jeho velikost a druh balení mají existovat schválené instrukce pro balení. Tyto instrukce mají obsahovat následující údaje nebo odkaz, kde je lze nalézt:

- a) název produktu, včetně čísla šarže nerozplněného produktu a hotového produktu,
- b) popis lékové formy a kde je to potřebné, obsah účinné látky,
- c) velikost balení, vyjádřená počtem kusů, hmotností nebo objemem produktu v jednotlivém konečném balení,
- d) úplný seznam všech požadovaných obalových materiálů, včetně jejich množství, velikostí a druhů, s uvedením referenčního označení vztahujícího se ke specifikaci každého obalového materiálu
- e) kde je to vhodné, vzorek nebo reprodukce odpovídajícího potištěného obalového materiálu a vzory s vyznačením místa, kde má být vyznačeno číslo šarže a doba použitelnosti produktu,
- f) kontroly, že zařízení a pracovní místo jsou vyčištěné od předchozích přípravků, dokumentů nebo materiálů, které nejsou požadovány pro plánované balicí operace (čistota linky) a že zařízení je čisté a vhodné pro použití,
- g) zvláštní opatření, jež mají být dodržena, včetně pečlivého prověření prostoru a zařízení, aby bylo ověřena čistota balicí linky před začátkem balicí operace,
- h) popis postupu balení, včetně důležitých pomocných činností a použitého zařízení,
- i) podrobnosti průběžných výrobních kontrol s instrukcemi pro odběr vzorků včetně schválených limitů.

Záznamy o výrobě šarže

4.20 Pro každou vyrobenou šarži má být vypracován záznam o její výrobě. Záznam má vycházet z příslušných částí aktuálně platného výrobního předpisu a instrukce pro výrobu a má obsahovat následující informace:

- a) název a číslo šarže produktu,
- b) data a časy zahájení výroby, každého významnějšího stupně zpracování a dokončení výroby,
- c) identifikaci (iniciály) pracovníků provádějících jednotlivé významné kroky během zpracování a, je-li to vhodné, jména pracovníků, kteří příslušné činnosti kontrolovali,
- d) čísla šarží a/nebo čísla analytických protokolů a množství skutečně navážených výchozích látek, (včetně čísla šarže a množství jakéhokoliv regenerovaného nebo přepracovaného materiálu, jež byl do zpracované šarže přidán)
- e) výčet důležitých výrobních operací a použitých výrobních zařízení,
- f) záznam o provedených průběžných výrobních kontrolách s podpisy pracovníků, kteří kontroly prováděli, a výsledky kontrol,
- g) výtěžky produktů v jednotlivých významnějších stupních zpracování,
- h) poznámky o případných neobvyklých problémech a odchylkách od výrobních předpisů a instrukcí pro výrobu, doplněné písemným vyjádřením odpovědného pracovníka, který odchylku schválil
- i) schválení osobou odpovědnou za výrobu.

Poznámka: Pokud je validovaný proces kontinuálně monitorován a řízen, pak mohou být automaticky generované zprávy omezeny na souhrn shody a zprávy o odchylkách/výsledcích mimo specifikaci.

Záznamy o balení šarže

4.21 Pro každou vyráběnou šarži nebo její část má být vypracován záznam o jejím balení. Záznam vychází z instrukce pro balení.

Záznamy mají obsahovat alespoň následující informace:

- a) název a číslo šarže produktu,
- b) datum a čas jednotlivých balicích operací,
- c) identifikace (iniciály) pracovníků provádějících jednotlivé významné kroky během balení a, je-li vhodné, jména pracovníků, kteří příslušné činnosti kontrolovali,
- d) záznam o ověření totožnosti a o souladu s instrukcí pro balení, výsledky průběžných výrobních kontrol,
- e) podrobnosti o prováděných postupech balení, s uvedením použitých typů výrobních zařízení, včetně balicích linek;
- f) pokud je to možné, vzorky potíštěných obalů s označením čísla šarže, doby použitelnosti a dalších dotiskovaných údajů,
- g) poznámky o případných neobvyklých problémech a odchylkách včetně podrobností, doplněné písemným vyjádřením odpovědného pracovníka, který odchylku schválil.
- h) množství, referenční označení nebo identifikační označení potíštěných obalových materiálů a produktů vydaných k balení, použitých, zničených nebo vrácených do skladu a množství získaného produktu pro provedení odpovídající výtěžkové bilance. Pokud je při balení používána elektronická kontrola, pak tato informace nemusí být obsažena v záznamu o balení, pokud je to zdůvodněno.
- i) **schválení osobou odpovědnou za balení.**

Postupy a záznamy

Přejímka

4.22 Mají existovat písemné postupy pro příjem a záznamy o příjmu každé dodávky výchozích látek (včetně nerozplněného produktu, meziprojektu nebo hotových výrobků), primárního, sekundárního a potíštěného obalového materiálu.

4.23 Záznamy o příjmu mají obsahovat:

- a) název materiálu uvedený na dodacím listu a na obalu s materiálem,
- b) vnitropodnikové označení materiálu, jeho referenční označení nebo obojí, liší-li se od názvu uvedeného v bodu a)
- c) datum příjmu,
- d) jméno dodavatele a dle možnosti i výrobce,
- e) číslo šarže nebo referenční číslo výrobce,
- f) celkové množství přijímaných materiálů a počet jednotlivých obalů,
- g) číslo přidělené materiálu při příjmu,
- h) další údaje.

4.24 Mají existovat postupy pro vnitropodnikové označování, karanténu a skladování výchozích látek, obalových a jiných materiálů, u kterých je to potřebné.

Vzorkování

4.25 Mají existovat závazné písemné postupy, které určují metody a používané pomůcky, množství odebraných vzorků a nutná opatření pro omezení rizika kontaminace nebo poškození kvality vzorkovaného materiálu.

Zkoušení

4.26 Mají existovat písemné postupy pro zkoušení výchozích látek, obalových materiálů a produktů v různých stupních výroby, upravující postupy, přístroje a zařízení, jichž se má při zkoušení používat. O provedených zkouškách mají být vedeny záznamy.

Ostatní

4.27 Mají existovat písemné postupy pro propouštění nebo zamítání výchozích látek, obalových materiálů a produktů a zvláště pro propouštění konečných produktů kvalifikovanou osobou (osobami). Kvalifikovaná osoba má mít přístup ke všem záznamům. Má existovat systém, který označuje mimořádná pozorování a jakékoli změny kritických dat.

4.28 Mají být vedeny záznamy o distribuci každé šarže konečných produktů, aby bylo v případě nutnosti umožněno stahování produktu z terénu.

4.29 Pro následující příklady činností mají existovat písemné politiky, postupy, protokoly, záznamy a pomocné záznamy:

- validace a kvalifikace procesů, zařízení a systémů,
- montáž a sestavování výrobních zařízení a jejich kalibrace,
- transfer technologie,
- údržba, čištění a sanitace,
- personální záležitosti včetně seznamu podpisů, školení SVP a technických záležitostí, oblékání a hygienické chování a ověřování účinnosti školení,
- kontrola pracovního prostředí,
- opatření proti hmyzu a drobným živočichům,
- vyřizování stížností
- reklamace,
- stahování produktů z oběhu,
- zacházení s produkty vrácenými zákazníkem,
- kontrola změn,
- šetření odchylek a neshod,
- vnitřní inspekce shody s interními předpisy jakosti/SVP,
- kde je vhodné, souhrny záznamů (např. hodnocení produktu),
- audity dodavatelů.

4.30 Mají existovat jasné a srozumitelné návody k použití a obsluze pro všechna základní výrobní zařízení a přístroje.

4.31 Pro hlavní nebo kritické analytické přístroje, výrobní zařízení a výrobní prostory mají být vedeny deníky. Do nich se chronologicky zaznamenává použití prostor, zařízení/metody, kalibrace, údržby, čištění nebo opravy, včetně dat a identifikace osob, které tyto činnosti prováděly.

4.32 Má být udržován seznam dokumentů náležitých do systému řízení jakosti.

Kapitola 5

Výroba

Obsah

Zásady
Obecně
Prevence křížové kontaminace ve výrobě
Validace
Výchozí suroviny
Výroba meziproduktů a nerozplněných produktů
Obalový materiál
Balení
Konečné produkty
Zamítnuté, přepracované a vrácené materiály

Zásady

Jednotlivé výrobní operace musí probíhat ve shodě s jednoznačně definovanými postupy a musí být zachovány zásady správné výrobní praxe, aby konečné produkty měly požadovanou jakost a odpovídaly požadavkům povolení k činnosti a rozhodnutí o registraci (registrační dokumentaci).

Obecně

5.1 Výroba má být prováděna a kontrolována kompetentními pracovníky.

5.2 Veškerá manipulace s materiály a produkty (např. přejímka při dodání, uskladnění do karantény, vzorkování, další skladování, značení, výdej ke zpracování, zpracování, balení a distribuce) má probíhat podle písemných postupů nebo instrukcí, kde je to potřebné, má být pořízen zápis.

5.3 Všechny výchozí suroviny a obalové materiály mají být zkontrolovány, aby se ověřilo, že zásilka odpovídá objedávce. Vnější obaly, v nichž je zboží dodáno, mají být v případě potřeby očištěny a v souladu s předpisy označeny.

5.4 Je-li materiál dodán v poškozených obalech nebo vznikne-li jiná závada, která by mohla nepříznivě ovlivnit jakost materiálu, je třeba ji prošetřit, vypracovat zápis a toto ohlásit oddělení kontroly jakosti.

5.5 Došlý materiál a konečné produkty mají být uvedeny ihned po jejich přijetí nebo po dokončení jejich výroby do karantény; karanténa může být fyzická nebo administrativní, a trvá do doby, než je materiál propuštěn k dalšímu zpracování nebo u konečného produktu k distribuci.

5.6 Jsou-li meziprodukty nebo nerozplněné produkty nakupovány, je nutno s nimi při dodání do závodu nakládat stejně jako s výchozími surovinami.

5.7 Všechny suroviny, obaly a produkty mají být skladovány za vhodných podmínek stanovených výrobcem přehledně, aby bylo možné jednotlivé šarže od sebe odlišit a aby docházelo k účinnému obratu zásob.

5.8 Podle potřeby se má provádět kontrola výtěžků a má se porovnávat shoda vyrobeného množství s množstvím použitých výchozích surovin, aby se ověřilo, zda nedošlo k rozdlům, jež by překračovaly stanovené limity.

5.9 Zpracování různých produktů nemá probíhat v téže místnosti souběžně nebo těsně po sobě, pokud není zaručeno, že přitom nevzniká žádné nebezpečí záměny nebo křížové kontaminace.

5.10 Ve všech stupních zpracování mají být materiály i produkty chráněny před mikrobiální nebo jinou kontaminací.

5.11 Při práci s prachovými výchozími surovinami a produkty je nutno přijmout zvláštní opatření, aby nevznikaly a nerozšiřovaly se prachové podíly. Toto je důležité zejména při zacházení s látkami vysoce účinnými nebo vyvolávajícími alergie.

5.12 Během celé výroby mají být všechny materiály, zásobníky na produkty, výrobní zařízení a tam, kde je to třeba, i celé místnosti neustále vhodně označeny nebo jinak identifikovány názvem zpracovávaného produktu nebo materiálu, obsahem léčivé látky (má-li přípravek různé obsahy léčivých látek) a číslem šarže. Je-li to možné, má být z označení patrný i probíhající výrobní stupeň.

5.13 Štítky označující zásobníky, výrobní zařízení nebo vyčleněná pracoviště mají být jednoznačné a čitelné, v souladu s normou platnou pro celý závod. Často je vhodné kromě slovních údajů na štítcích užívat pro rozlišení stavu (např. v karanténě, propuštěn kontrolou, zamítnut kontrolou, čistý) také barev.

5.14 Je potřebné kontrolovat, že dopravníková potrubí a jiná zařízení k transportu produktů z jednoho pracoviště na druhé jsou správně propojena.

5.15 Dle možnosti je potřebné vyloučit odchylky od pracovních pokynů a postupů. Odchylka má být písemně odsouhlasena k tomu kompetentním pracovníkem, a je-li potřebné, má se k odchylce vyjádřit i oddělení kontroly jakosti.

5.16 Přístup na pracoviště, kde probíhá výroba, má být omezen pouze na oprávněné pracovníky.

Prevence křížové kontaminace ve výrobě

5.17 Obvykle je potřebné vyloučit, aby na pracovištích a výrobních zařízeních k výrobě léčivých přípravků docházelo ke zpracování produktů, jež nejsou léčivými přípravky. Toto může být v odůvodněných případech povoleno, pokud jsou použity prostředky k zabránění křížové kontaminace s léčivými přípravky, jak je popsáno níže a v Kapitole 3. Výroba a/ nebo skladování toxických látek, jako jsou například pesticidy a herbicidy (s výjimkou těch případů, kdy jsou tyto látky použity pro výrobu léčivých přípravků), nemá být umožněna v prostorech určených pro výrobu a/ nebo skladování léčivých přípravků.

5.18 Má být zabráněno křížové kontaminaci výchozích surovin nebo produktů jiným materiálem nebo produktem. Má být posouzeno riziko náhodné křížové kontaminace vycházející z nekontrolovaného uvolňování prachu, plynů, par, aerosolů, genetického materiálu nebo organismů z léčivých látek, ostatních vstupních surovin a produktů ve výrobě, z reziduí uvolňovaných ze zařízení a z oblečení operátorů. Význam rizika se liší v závislosti na povaze kontaminantu a produktu, který je kontaminován. Přípravky, u kterých je riziko nejvýznamnější, jsou přípravky podávané injekčně a přípravky podávané dlouhodobě. Nicméně kontaminace jakýchkoliv přípravků představuje riziko pro bezpečnost pacienta v závislosti na povaze a míře kontaminace.

5.19 Tak jak je popsáno v Kapitole 3, křížové kontaminaci se má předcházet vhodným designem prostor a zařízení. Řízení rizik křížové kontaminace má být podpořeno i tím, že je věnována pozornost designu procesů a zavádění jakýchkoliv významných technických či organizačních opatření, včetně reprodukovatelných procesů čištění.

5.20 K posouzení a řízení rizik křížové kontaminace představované vyráběnými produkty má být použit proces řízení rizik pro jakost zahrnující hodnocení účinnosti a toxikologické hodnocení. V úvahu mají být rovněž vzaty faktory: Design a použití prostor a zařízení, personální a materiálový tok, mikrobiologická kontrola, fyzikálně-chemické vlastnosti léčivé látky, vlastnosti procesu, čisticí postupy a analytické možnosti vzhledem k příslušným limitům stanoveným během hodnocení produktů. Výsledkem procesu řízení rizik pro jakost má být dán základ pro stanovení míry a nutnosti vyhradit prostory a zařízení pro určitý produkt či skupinu produktů. Mohou být vyhrazeny části zařízení, které jsou v kontaktu s produktem, nebo celá výrobní zařízení. Pokud je to odůvodněno, je přijatelné omezit výrobní aktivity do odděleného nezávislého výrobního prostoru.

5.21 Výsledkem procesu řízení rizik má být základ pro stanovení rozsahu technických a organizačních opatření potřebných pro kontrolu rizika křížové kontaminace. Ta mohou obsahovat, ale nejsou omezena na následující:

Technická opatření

- i. Vyhrazené výrobní vybavení (prostory a vybavení);
- ii. Nezávislé výrobní prostory se samostatným výrobním zařízením a odděleným systémem vytápění, ventilace a vzduchotechnikou (HVAC). Může být také žádoucí oddělit určitá média od těch používaných na ostatních pracovištích;
- iii. Navržení výrobních procesů, prostor a zařízení tak, aby se minimalizovala možnost křížové kontaminace během výroby, údržby a čištění;
- iv. Použití „uzavřených systémů“ během výroby či během transferu materiálu/produktu mezi zařízeními;
- v. Použití bariérových systémů, včetně izolátorů, jako ochranných opatření;
- vi. Řízené odstraňování prachových částic blízko zdroje kontaminace, např. použitím odsahu;
- vii. Vyhrazení zařízení, vyhrazení částí, které jsou v kontaktu s produktem, nebo jsou obtížně čistitelné (např. filtry), vyhrazení nástrojů údržby;
- viii. Používání jednorázových pracovních pomůcek;
- ix. Používání zařízení navrženého tak, aby jeho čištění bylo jednoduché;
- x. Vhodné používání propustí a tlakových kaskád, aby se zabránilo šíření možných polétavých kontaminantů mimo daný prostor;
- xi. Minimalizace rizika kontaminace způsobené recirkulací nebo opakovaným vstupem neupraveného, nebo nedostatečně upraveného vzduchu;
- xii. Používání automatických systémů „clean in place“ s validovanou účinností;
- xiii. U společných umývacích prostor oddělení prostoru pro mytí, sušení a skladování zařízení.

Organizační opatření

- i. Vyhrazení celého výrobního závodu nebo oddělených výrobních prostor kampaňovitě (vyhrazení oddělením v čase) následované čistícím postupem s validovanou účinností;
- ii. Ponechávání určených ochranných oděvů uvnitř prostor, kde jsou vyráběna léčiva s vysokým rizikem křížové kontaminace;
- iii. U produktů s vyšším rizikem je vhodné zvážit ověření čištění po každé kampani jako detekční nástroj na podporu systému řízení rizik pro jakost;
- iv. V závislosti na riziku kontaminace ověření čištění ploch, které nepřicházejí do kontaktu s produktem, a monitoring vzduchu uvnitř výrobních prostor a/nebo v přilehlých prostorách, aby se prokázala účinnost kontrolních opatření proti vzdušné kontaminaci nebo kontaminace mechanickým přenosem;
- v. Konkrétní opatření pro nakládání s odpady, kontaminovanou oplachovou vodou a znečištěným oblečením;
- vi. Zaznamenávání rozlití nebo rozsypání, nežádoucích událostí nebo odchylek od postupů;
- vii. Navržení postupů čištění prostor a zařízení tak, aby samotné čistící postupy nepředstavovaly riziko křížové kontaminace;
- viii. Návrh detailních záznamů pro postupy čištění, aby byla zajištěna shoda se schválenými čistícími postupy, používání štítků k označení stavu, v němž se zařízení a výrobní prostory nacházejí;
- ix. Kampaňovité používání společných umývacích prostor;
- x. Dohled nad pracovními návyky, aby byla zajištěna účinnost školení a shoda s příslušnými procesními kontrolami.

5.22 Opatření prováděná k zabránění křížové kontaminace a jejich účinnost mají být pravidelně kontrolovány předem stanovenými postupy.

Validace

5.23 Validací studie mají být podporou správné výrobní praxi a mají se provádět v souladu s předem stanovenými postupy. Jejich výsledky a závěry, jež z nich vyplynuly, mají být dokumentovány.

5.24 Zavádí-li se nový výrobní předpis nebo pracovní postup, je potřebné prověřit, zda je vhodný pro rutinní výrobu. Má se prokázat, že postup výroby definovaný v předpisu, bude při použití předepsaných výchozích surovin a zařízení reprodukovatelně poskytovat produkt vyhovující jakosti.

5.25 Závažné změny ve výrobním předpisu, včetně změn výchozích surovin nebo výrobních zařízení, jež by mohly ovlivnit jakost a/nebo reprodukovatelnost výrobního procesu, mají být validovány.

5.26 Výrobní procesy a postupy mají být v určitých intervalech revalidovány, aby se ověřilo, že stále zaručují dosahování požadovaných výsledků.

Výchozí suroviny

5.27 Výběr, způsobilost, schválení a udržování dodavatelů výchozích surovin, spolu s nákupem a přijetím výchozích surovin, mají být zdokumentovány jako součást farmaceutického systému kvality. Úroveň dohledu má odpovídat rizikům představovaným jednotlivými surovinami, přičemž se vezme v úvahu jejich zdroj, výrobní postupy, složitost dodavatelského řetězce a finální využití, při kterém je surovina zakomponována do léčivého přípravku. Má být zachována dokumentace u každého schvalování dodavatele/suroviny. Pracovníci zapojení do těchto činností mají mít aktuální znalosti o dodavatelích, dodavatelském řetězci a o rizicích s nimi spjatých. Pokud je to možné, mají být výchozí suroviny nakupovány přímo od jejich výrobce.

5.28 Jakostní požadavky na výchozí suroviny stanovené výrobcem mají být prodiskutovány a odsouhlaseny dodavatelí. Příslušné aspekty výroby, zkoušení a kontroly, včetně manipulace, značení, balení a distribučních požadavků, postupů na reklamace, stahování a zamítnutí, mají být zdokumentovány ve formální smlouvě nebo specifikaci.

5.29 Dále jsou uvedeny požadavky na schvalování a udržování dodavatelů léčivých látek a pomocných látek:

Léčivé látky⁶

Má být prokázána sledovatelnost dodavatelského řetězce a mají být formálně posuzována a periodicky ověřována související rizika, počínaje výchozími surovinami pro léčivou látku a konče léčivým přípravkem. Mají být přijata odpovídající opatření k omezení rizik souvisejících s kvalitou léčivé látky.

Dodatelský řetězec a záznamy o sledovatelnosti pro každou léčivou látku (včetně výchozích materiálů pro léčivé látky) mají být dostupné a archivované výrobcem nebo dovozcem léčivých přípravků se sídlem v Evropském hospodářském prostoru.

Mají být prováděny audity u výrobců a distributorů léčivých látek, aby bylo potvrzeno, že splňují příslušné požadavky správné výrobní praxe a správné distribuční praxe. Držitel povolení k výrobě ověří shodu s požadavky buď sám, nebo prostřednictvím jím pověřené osoby, se kterou uzavře smlouvu. U veterinárních léčivých přípravků závisí provedení auditu na vyhodnocení rizik.

Prováděné audity mají mít odpovídající délku a rozsah k zajištění celkového a jasného posouzení úrovně správné výrobní praxe; má se zvážit možnost křížové kontaminace ostatními materiály v místě výroby. Zpráva má uvádět, co bylo v průběhu auditu uděláno a viděno, a má jasně identifikovat nedostatky. Mají být realizována jakákoliv požadovaná nápravná a preventivní opatření.

Následné audity se mají provádět v intervalech určených na základě řízení rizik pro jakost, tak aby bylo zajištěno udržení standardů a trvalé používání schváleného dodavatelského řetězce.

⁶ Specifické požadavky vztahující se k dovozu léčivých látek používaných při výrobě humánních léčivých přípravků jsou uvedeny v článku 46 směrnice 2001/83/ES (§ 64 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)).

Pomocné látky

Pomocné látky a dodavatelé pomocných látek mají být vhodně kontrolováni na základě formalizovaného posouzení rizik pro jakost v souladu s pokynem Evropské komise „Pokyny k formalizovanému posouzení rizika pro zajištění správné výrobní praxe u pomocných látek humánních léčivých přípravků“.

5.30 Při každé dodávce výchozích materiálů má být zkontrolována neporušenost obalů, případně neporušenost plomby. Dále má být zkontrolována korespondence včetně dodacího listu, objednávky, štítků dodavatele a schválených informací o výrobcí a dodavateli udržovaných výrobcem léčivých přípravků. Kontroly přijetí každé dodávky mají být dokumentovány.

5.31 Tvoří-li dodávku materiálu více různých šarží, musí být považována pro účely odběru vzorků, zkoušení a propouštění každá šarže za samostatnou.

5.32 Výchozí suroviny musí být ve skladu přiměřeně označeny (viz kapitolu 5, odstavec 13). Na štítcích mají být alespoň tyto údaje:

- i. stanovený název látky, a pokud pro látku existuje, i vnitropodnikové referenční označení;
- ii. číslo přidělené materiálu při příjmu;
- iii. kde je to potřebné stav obsahu balení (tj. v karanténě, ve zkoušení, propuštěno kontrolou, zamítnuto kontrolou);
- iv. kde je to potřebné doba použitelnosti nebo datum, po kterém bude materiál nutno znovu přezkoušet.

Je-li skladové hospodářství zcela převedeno na počítačový systém, nemusí být všechny tyto údaje na štítku uvedeny.

5.33 Mají existovat vhodné postupy nebo opatření pro ověřování totožnosti obsahu každého jednotlivého obalu výchozí suroviny. Obaly, z nichž byly odebrány vzorky, mají být označeny (viz kapitola 6).

5.34 K výrobě smějí být používány pouze výchozí suroviny propuštěné oddělením kontroly jakosti jako vyhovující, pokud neuplynula doba retestování.

5.35 Výrobci hotových přípravků jsou zodpovědní za veškerou kontrolu jakosti výchozích surovin⁷, tak jak je popsáno v registrační dokumentaci. Mohou využít částečně nebo úplně výsledky analýz od schváleného výrobce výchozích surovin, ale minimálně musí provést ověření totožnosti⁸ každé šarže, tak jak je popsáno v Doplnku 8.

5.36 Mají být posouzeny a zdokumentovány důvody externího testování a mají být splněny následující požadavky:

- i. Zvláštní pozornost má být věnována kontrole distribuce (transport, velkoobchod, skladování a dodávka), aby byly zachovány jakostní vlastnosti výchozích surovin a aby bylo zajištěno, že výsledky zkoušek zůstávají platné pro dodaný materiál;

⁷ Podobný přístup lze uplatnit na obalové materiály, jak je uvedeno v bodu 5.42.

⁸ Zkoušky totožnosti výchozích surovin mají být prováděny podle metod a specifikací uvedených v příslušné registrační dokumentaci.

- ii. Výrobce léčivých přípravků má buď samostatně, nebo prostřednictvím třetí strany, provádět ve vhodných intervalech v závislosti na riziku audity míst, kde je prováděno zkoušení (včetně odběru vzorků) výchozích surovin, aby byla zajištěna shoda se správnou výrobní praxí a se specifikacemi a zkušebními metodami uvedenými v registrační dokumentaci;
- iii. Analytický certifikát poskytnutý výrobcem/dodavatelem výchozích surovin má být podepsán určenou osobou s příslušnými zkušenostmi a kvalifikací. Podpis zajišťuje, že u každé šarže byla provedena kontrola shody se schválenou specifikací, pokud toto ujištění nebylo poskytnuto samostatně;
- iv. Výrobce léčivých přípravků, předtím než se rozhodne redukovat jím prováděný rozsah kontroly jakosti, má mít odpovídající zkušenosti s jednáním s výrobcem výchozích surovin (včetně zkušeností s dodavatelem) zahrnující posouzení předcházejících šarží a historii shody. Má být vzata v úvahu jakákoliv významná změna ve výrobních nebo kontrolních postupech;
- v. Výrobce léčivých přípravků má rovněž provádět (nebo prostřednictvím schválené kontrolní laboratoře) kompletní analýzu ve vhodných intervalech založených na riziku a porovnávat výsledky analýz s analytickým certifikátem výrobce nebo dodavatele, aby zkontroloval spolehlivost tohoto certifikátu. Pokud byl při tomto zkoušení zjištěn rozpor, má být provedeno šetření a přijata vhodná opatření. Přijatelnost analytického certifikátu výrobce nebo dodavatele má být pozastavena, dokud tato opatření nejsou splněna.

5.37 Výchozí suroviny musí být navažovány pověřenými osobami podle písemných postupů, aby se zajistilo, že správné materiály jsou přesně odváženy nebo odměřeny do čistých a správně označených obalů.

5.38 Každé odvážené nebo odměřené množství látky vydané ke zpracování má být ještě jednou nezávisle překontrolováno a o kontrole má být proveden záznam.

5.39 Výchozí suroviny vydané pro zpracování určité šarže produktu se mají ponechávat pohromadě a mají být jako celek výrazně označeny.

Výroba meziproduktů a nerozplněných produktů

5.40 Před zahájením výroby je potřebné ověřit, že pracoviště a výrobní zařízení jsou čistá a nevyskytují se zde jakékoliv jiné výchozí suroviny, produkty, jejich zbytky nebo dokumenty, které nejsou potřebné pro zahajovanou činnost.

5.41 Meziprodukty a nerozplněné produkty se mají uchovávat za vhodných podmínek.

5.42 Kritické procesy mají být validovány (viz stať Validace v této kapitole).

5.43 Mají se provádět všechny potřebné průběžné výrobní kontroly a kontroly pracovního prostředí a mají se o nich vést záznamy.

5.44 Jakákoliv významnější odchylka oproti očekávanému výtěžku má být prověřena a zaznamenána.

Obalový materiál

5.45 Výběru, kvalifikaci, schválení a udržování dodavatelů primárních a potištěných obalových materiálů má být věnována obdobná pozornost, jako u dodavatelů výchozích surovin.

5.46 Zvláštní pozornost je potřebné věnovat potištěným obalům. Mají být uskladněny za bezpečných podmínek a zajištěny proti přístupu nepovolaných osob. Řezané štítky a jiné volné potištěné obaly mají být uchovávány a přenášeny v samostatných uzavřených obalech tak, aby nemohlo dojít k záměně. Potištěné obaly smějí být vydávány k použití pouze k tomu oprávněnými pracovníky, schváleným a dokumentovaným postupem.

5.47 Každá dodávka nebo šarže potištěných nebo primárních obalů má dostat určité referenční číselné označení nebo identifikační značku.

5.48 Zastaralé nebo neplatné primární obaly nebo potištěné obaly se mají likvidovat a o likvidaci se má pořádat zápis.

Balení

5.49 Při sestavování plánu balení je potřebné co nejvíce omezit nebezpečí křížové kontaminace, smíchání produktů nebo jejich záměn. Balení různých produktů nemají probíhat v bezprostřední blízkosti, není-li zajištěno jejich fyzické oddělení.

5.50 Před zahájením balení je potřebné ověřit, že pracoviště, plnicí linky, potiskovací stroje a jiná používaná zařízení byla důkladně vyčištěna, a že zde nejsou žádné produkty, materiály nebo dokumenty z předchozí šarže, nejsou-li potřebné pro zahajované balení. Ověření, že plnicí linka může být uvolněna k použití, má být prováděno podle standardního postupu (kontrolního dotazníku).

5.51 Název a číslo šarže zpracovávaného produktu má být viditelně umístěno na každém balicím pracovišti nebo lince.

5.52 Všechny k balení určené produkty a obaly mají být při přebírání oddělením balení zkontrolovány, zda jejich množství, totožnost a kvalita souhlasí s instrukcí pro balení.

5.53 Obaly, do nichž se má léčivý přípravek plnit, mají být před rozplňováním čisté. Je potřebné se vyvarovat přítomnosti nepřipustných nečistot, jako jsou skleněné střípky nebo kovové částičky.

5.54 Běžně by označování štítky mělo následovat bezprostředně po rozplnění produktu a uzavření primárních obalů. Není-li tomu tak, je potřebné postupovat vhodným způsobem, tak aby nemohlo dojít k záměnám, smíchání produktů nebo k nalepení nesprávných štítků.

5.55 Jakékoliv dodatečné potiskování konečných produktů probíhající odděleně nebo současně s ostatním balením, má být kontrolováno a zaznamenáno. Provádí-li se potisk ručně, je nutno jej pozorně kontrolovat v pravidelných intervalech.

5.56 Zvláštní pozornost má být věnována používání nařezaných štítků a dodatečnému dotisku údajů potištěných obalů mimo balicí linku. Aby se předcházelo záměnám, dává se běžně přednost štítkům odvíjeným z role před volnými štítky.

5.57 Je potřebné kontrolovat správnou a spolehlivou funkci elektronických čtecích zařízení pro kontrolu kódů, zařízení k odpočítávání štítků a podobných zařízení.

5.58 Natištěné nebo vyražené údaje na obalech mají být výrazné, čitelné a odolné vůči vyblednutí nebo vymazání.

5.59 Kontrola přípravků na lince v průběhu balicí operace má zahrnovat stálé ověřování alespoň těchto bodů:

- i. celkový vzhled hotových balení;
- ii. úplnost balení;
- iii. rozplňování správného produktu do správných obalů;
- iv. správnost dotiskovaných údajů;
- v. funkce kontrolního zařízení linky.

Vzorky odebrané z balicí linky se již do šarže nemají vracet.

5.60 Produkty, během jejichž rozplňování došlo k nějaké neobvyklé okolnosti, se smějí vrátit do procesu až poté, když byly pracovníky, kteří jsou k tomu oprávněni, přezkoumány a shledány vyhovujícími. O této činnosti má být pořízen zápis.

5.61 Dojde-li při provádění celkové bilance k významnému a neobvyklému rozdílu mezi množstvím nerozplněného produktu, potištěných obalových materiálů a konečného produktu, je nutné prověřit příčinu a objasnit ji před propuštěním šarže.

5.62 Zůstanou-li po ukončení šarže obaly již označené kódem dané šarže, mají být tyto obaly zničeny a o jejich likvidaci má být pořízen zápis. Vraccí-li se do skladu potištěné obaly neoznačené kódem šarže, má být dodržen náležitý postup a o vrácení pořízen zápis.

Konečné produkty

5.63 Konečné produkty mají zůstat až do propuštění kontrolou v karanténě za zachování podmínek předepsaných výrobcem.

5.64 Postup hodnocení konečného přípravku a dokumentace požadované pro propuštění konečného produktu je popsán v kapitole 6 (Kontrola jakosti).

5.65 Po propuštění mají být konečné produkty skladovány jako použitelná zásoba za podmínek předepsaných výrobcem.

Zamítnuté, nezpracované a vrácené materiály

5.66 Zamítnuté materiály a produkty mají být zřetelně označeny a mají být uloženy odděleně na vymezeném místě s omezeným přístupem. Mají být vráceny dodavateli, nebo kde je to možné k přepracování nebo k likvidaci. Výše uvedené postupy mají být schváleny oprávněnými pracovníky a zaznamenány.

5.67 Přepracovávání nepropuštěných přípravků může být pouze výjimečné. Je přípustné pouze za předpokladu, že nebude mít žádný vliv na jakost konečného přípravku a splní-li produkt po

přepřacování požadavky specifikací, a proběhne-li přepřacování definovaným způsobem, schváleným po vyhodnocení možných rizik. O přepřacování je potřebné vést záznamy.

5.68 Zpracování všech podílů dřívějších výrobních šarží určitého produktu, které vyhovují požadavkům na jakost, přidáním do šarže stejného přípravku v určeném stupni zpracování má být předem schváleno. Toto zpracování má být provedeno v souladu s definovaným postupem, po vyhodnocení všech s tím spojených rizik, včetně případného vlivu na dobu použitelnosti přípravku. O zpracování je nutno pořídít záznam.

5.69 Oddělení kontroly jakosti má posoudit, zda u hotového výrobku, který byl přepřacován, nebo byl zpracován s podíly předtím vyrobené šarže, není potřebné zařadit další dodatečné zkoušky jakosti.

5.70 Produkty vrácené z terénu, které nebyly pod kontrolu výrobce, mají být zničeny, pokud není zcela nepochybné, že jejich jakost je vyhovující; v takovém případě lze uvažovat o jejich prodeji, přeznačení, nebo po kritickém vyhodnocení oddělením kontroly jakosti spojení s některou příští výrobní šarží, a to v souladu s písemným postupem. Při rozhodování je potřebné brát v úvahu povahu výrobku, zvláštní skladové podmínky, jeho stav, historii a čas, který uplynul od původního propuštění. Vzniknou-li nějaké pochybnosti o jakosti produktu, nemá být znovu propuštěn k expedici a užívání; je však možné jeho zásadní chemické přepřacování, aby se z materiálu získala zpět léčivá látka. Všechny tyto postupy mají být vhodně zaznamenány.

Nedostatek léčivých přípravků způsobený omezením výroby

Výrobce má oznámit držíteli rozhodnutí o registraci jakákoli omezení ve výrobních operacích, která by mohla vyústit v neočekávané omezení dodávek. Oznámení držíteli rozhodnutí o registraci o omezení dodávek má být učiněno neprodleně, aby držitel rozhodnutí o registraci mohl toto omezení oznámit v souladu s jeho právními povinnostmi příslušným oprávněným autoritám.⁹

⁹ Články 23a a 81 směrnice 2001/83/ES (§13 odst. 3 písm. b) a § 33 odst. 3 písm. g) bod 1 zákona o léčivech)

Kapitola 6

Kontrola jakosti

Obsah

- Zásady
 - Obecně
 - Správná praxe v laboratoři kontroly jakosti
 - Dokumentace*
 - Vzorkování*
 - Zkoušení*
 - Průběžný program monitorování stability*
 - Transfer zkušebních metod*
-

Zásady

Tato kapitola má být chápána v souvislosti se všemi relevantními částmi pokynů SVP.

K úkolům kontroly jakosti patří vzorkování, sestavování specifikací, provádění zkoušek a organizační a písemné činnosti spojené s propuštěním, které zajišťují provedení nezbytných a odpovídajících zkoušek, a to, že materiály nejsou uvolněny ke zpracování a konečné produkty nejsou propuštěny k prodeji nebo expedici dříve, než je jejich jakost posouzena jako vyhovující. Kontrola jakosti se neomezuje na laboratorní činnosti, ale musí být zapojena při každém rozhodování, jež může mít vliv na jakost výrobku. Nezávislost útvaru kontroly jakosti na výrobním úseku je základním předpokladem pro úspěšnost jeho činnosti.

Obecně

- 6.1 Každý držitel povolení k výrobě má mít oddělení kontroly jakosti. Toto oddělení má být nezávislé na ostatních odděleních a má být vedeno pracovníkem, který má příslušnou kvalifikaci a zkušenosti a má k dispozici jednu nebo více kontrolních laboratoří. Musí být k dispozici přiměřené zdroje, aby bylo zajištěno, že všechna opatření kontroly jakosti budou účinně a spolehlivě prováděna.
- 6.2 Hlavní povinnosti pracovníka odpovědného za kontrolu jakosti jsou uvedeny v kapitole 2. Oddělení kontroly jakosti jako celek má také další povinnosti, jako jsou: stanovit, validovat a zavádět postupy kontroly jakosti, dohlížet na referenční a/nebo retenční vzorky výchozích látek a produktů, tam kde je to vhodné, zajišťovat správné označování obalových jednotek materiálů a produktů, zajišťovat sledování stability produktů, spolupracovat při šetření reklamací na jakost produktů, atd. Všechny tyto činnosti mají být prováděny podle písemných postupů, a pokud je to nezbytné, i zaznamenávány.
- 6.3 Posuzování konečných produktů má zahrnovat všechny významné faktory, včetně výrobních podmínek, výsledků průběžných výrobních kontrol, posouzení výrobní dokumentace (včetně balení), shody se specifikací pro konečný produkt a posouzení konečného balení.
- 6.4 Pracovníci kontroly jakosti mají mít podle potřeby přístup do výrobních prostor z důvodu vzorkování a v případě potřeby prošetřování.

Správná praxe v kontrolní laboratoři

- 6.5 Prostory a zařízení v kontrolních laboratořích mají splňovat obecné i speciální požadavky na kontrolu jakosti uvedené v kapitole 3. Laboratorní zařízení nemá být běžně stěhováno mezi prostory s vysokým rizikem, aby nedošlo k náhodné křížové kontaminaci. Zvláště mikrobiologické laboratoře mají být uspořádány tak, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace.
- 6.6 Počet a kvalifikace pracovníků, prostory a zařízení laboratoří mají být přiměřené úkolům, které vyplývají z povahy a rozsahu výrobních činností. Jsou-li k tomu konkrétní důvody, lze připustit využívání externích laboratoří v souladu se zásadami uvedenými v kapitole 7 Externě zajišťované činnosti. Využívání smluvní kontroly má být uvedeno v záznamové dokumentaci kontroly jakosti.

Dokumentace

- 6.7 Laboratorní dokumentace se má řídit zásadami uvedenými v kapitole 4. Na útvaru kontroly jakosti má být snadno dostupná následující dokumentace:
- specifikace,
 - postupy popisující vzorkování, zkoušení, záznamy (včetně analytických pracovních listů a/nebo laboratorních deníků), vedení záznamů a ověřování,
 - postupy kalibrace/kvalifikace a údržby přístrojů a záznamy o jejich provádění,
 - postup pro šetření výsledků mimo specifikaci a mimo trend,
 - zkušební protokoly nebo analytické certifikáty nebo obojí,
 - údaje o monitoringu prostředí (vzduchu, vody a jiných médií) tam, kde je to požadováno,
 - záznamy o validacích analytických metod, tam kde je to vhodné.
- 6.8 Veškerá dokumentace kontroly jakosti, která se vztahuje k záznamům o šarži, se uchovává dle zásad uvedených v kapitole 4 pro uchovávání dokumentů.
- 6.9 Některé druhy údajů (např. výsledky zkoušek, výtěžky, kontroly prostředí) mají být zaznamenávány způsobem umožňujícím hodnocení trendu. Veškeré výsledky mimo trend nebo výsledky mimo specifikaci mají být prošetřeny.
- 6.10 Kromě údajů, jež jsou součástí dokumentace šarže, se mají uchovávat i další primární data, např. laboratorní deníky a/nebo záznamy; data mají být snadno dostupná.

Vzorkování

- 6.11 Vzorkování se má provádět a zaznamenávat podle schválených písemných postupů, v nichž má být uvedeno následující:
- způsob vzorkování,
 - zařízení a pomůcky, kterých se má použít,
 - množství vzorku, které se má odebrat,
 - návod pro požadované dělení vzorku,
 - typ vzorkovnice včetně zvláštních požadavků
 - způsob identifikace obalových jednotek, z nichž byly odebrány vzorky,
 - zvláštní opatření, zejména při vzorkování sterilních nebo škodlivých materiálů,
 - podmínky uchovávání,
 - návod k čištění a uchovávání zařízení a pomůcek pro vzorkování.

- 6.12 Vzorky mají být reprezentativní pro šarži materiálu nebo produktu, z níž byly odebrány. Mohou být odebrány také další vzorky, pomocí kterých se mají sledovat kritické části výroby (např. začátek nebo konec výroby). Použitý plán vzorkování má být dostatečně zdůvodněn a založen na řízení rizik.
- 6.13 Vzorkovnice mají být označeny štítkem udávajícím úplnou identifikaci materiálu, číslo šarže, datum vzorkování a identifikaci obalové jednotky, ze které byl vzorek odebrán. Se vzorkovnicemi má být nakládáno tak, aby se minimalizovalo riziko záměny a aby byly vzorky chráněny před nepříznivými podmínkami skladování.
- 6.14 Další pokyny týkající se referenčních a retenčních vzorků jsou uvedeny v Doplnku 19.

Zkoušení

- 6.15 Zkušební metody mají být validovány. Laboratoř, která používá zkušební metodu, u níž neprováděla původní validaci, má ověřit vhodnost této zkušební metody. Všechny zkušební postupy popsané v registrační dokumentaci se mají provádět schválenými metodami.
- 6.16 Získané výsledky se mají zaznamenávat. Výsledky parametrů, které byly určeny jako kritické, mají být kontrolovány, zda jsou vzájemně shodné, a má být hodnocen jejich trend. Všechny výpočty mají být kriticky ověřovány.
- 6.17 O provedených zkouškách se mají pořizovat záznamy, které uvádějí alespoň následující údaje:
- i. název materiálu nebo produktu, kde je potřebné i lékovou formu,
 - ii. číslo šarže, případně výrobce, dodavatele, nebo obojí,
 - iii. odkaz na příslušnou specifikaci a postupy zkoušení,
 - iv. výsledky zkoušek, včetně pozorování a výpočtů a odkazů na analytické certifikáty,
 - v. data zkoušení,
 - vi. parafy pracovníků, kteří zkoušky provedli,
 - vii. parafy pracovníků, kteří zkoušky případně výpočty ověřili,
 - viii. jednoznačný výrok o propuštění nebo zamítnutí (nebo jiné rozhodnutí) s uvedením data a s podpisem určeného odpovědného pracovníka,
 - ix. odkaz na použité zařízení.
- 6.18 Všechny průběžné výrobní kontroly, včetně těch, které provádějí pracovníci výroby ve výrobních prostorech, mají být prováděny postupy schválenými útvarem kontroly jakosti, a jejich výsledky se mají zaznamenávat.
- 6.19 Zvláštní pozornost má být věnována kvalitě zkoumadel, odměrného nádobí a roztoků, referenčních látek a živných půd. Mají být připravovány a kontrolovány podle písemných postupů. Úroveň kontrol má být přiměřená jejich použití a dostupným údajům o stabilitě.
- 6.20 Referenční látky mají být ustaveny tak, aby byly vhodné pro zamýšlený účel. Má být jasně stanovena a dokumentována jejich způsobilost a certifikace. Pokud existují, mají být jako primární referenční látky přednostně používány referenční látky z oficiálního lékopisného zdroje. Použití jiných referenčních látek má být plně zdůvodněno (použití sekundárních standardů je povoleno, jakmile byla prokázána a dokumentována jejich návaznost na primární standardy). Lékopisné materiály mají být používány pro účel popsáný v příslušné monografii, pokud příslušná národní kompetentní autorita neschválila jiné použití.

- 6.21 Laboratorní zkoumadla, roztoky, referenční látky a živné půdy mají být označeny datem přípravy a datem otevření a podpisem pracovníka, který je připravoval. U zkoumadel a živných půd má být na štítku uvedena doba jejich použitelnosti a podmínky jejich uchovávání. U odměrných roztoků má být navíc uvedeno datum posledního stanovení titru a aktuální hodnota titru.
- 6.22 Tam, kde je to nezbytné, má být každé balení látky, používané při zkoušení (např. zkoumadla, roztoky nebo referenční látky) označeno datem přijetí. Mají být dodržovány návody k jejímu používání a uchovávání. V některých případech může být nezbytné provést při převímce zkoumadla nebo před jeho použitím zkoušku totožnosti, případně další zkoušky.
- 6.23 Živné půdy mají být připravovány podle požadavků výrobce půd, pokud není vědecky zdůvodněno jinak. Před použitím mají být ověřeny růstové vlastnosti půd.
- 6.24 Použité mikrobiologické půdy a kmeny mají být dekontaminovány a likvidovány podle standardního postupu způsobem zabraňujícím křížové kontaminaci a zadržování reziduí. Má být stanovena, dokumentována a vědecky zdůvodněna doba použitelnosti připravených mikrobiologických médií.
- 6.25 Laboratorní zvířata, kterých se používá při zkoušení složek, materiálů nebo produktů mají být, je-li to třeba, před použitím ponechána v karanténě. Mají být chována a sledována tak, aby bylo zajištěno, že budou způsobilá pro zamýšlené použití. Mají být identifikována a mají se vést záznamy o jejich používání.

Průběžný program stability - On-going stability programme

- 6.26 Po uvedení přípravku na trh je třeba sledovat stabilitu léčivého přípravku v souladu s vhodným průběžným programem, který umožní odhalit veškeré problémy se stabilitou (např. změny v hladině nečistot nebo v disolučním profilu) související se složením prodávaného balení.
- 6.27 Účelem průběžného programu stability je sledovat přípravek po celou dobu použitelnosti a stanovit, zda přípravek i nadále splňuje, nebo lze předpokládat, že splní, specifikace za deklarovaných podmínek pro uchovávání.
- 6.28 To se týká především léčivého přípravku v obalu, v němž se prodává, ale je třeba zároveň zvážit i zahrnutí nerozplněných přípravků do tohoto programu. Například pokud se nerozplněný přípravek uchovává po dlouhou dobu před zabalením a/nebo dodáním z místa výroby na místo, kde je balen, je třeba zhodnotit a zkoumat vliv na stabilitu přípravku v podmínkách okolního prostředí. Kromě toho je třeba vzít v úvahu i meziprodukty, které jsou skladovány a používány po delší období. Studie stability u rekonstituovaného přípravku se provádějí během vývoje přípravku a není třeba je sledovat průběžně. Nicméně v případě potřeby lze monitorovat i stabilitu rekonstituovaného přípravku.
- 6.29 Průběžný program stability má být popsán v písemném protokolu podle obecných pravidel uvedených v kapitole 4 a výsledky mají být formalizovány ve zprávě. Zařízení používané pro účely průběžného programu stability (mimo jiné stabilitní komory) je třeba kvalifikovat a udržovat v souladu s obecnými pravidly stanovenými v kapitole 3 a v doplňku 15.
- 6.30 Protokol průběžného programu stability má zahrnovat celou dobu použitelnosti až do jejího ukončení a má, mimo jiné, zahrnovat následující parametry:

- i. počet šarží podle síly a různých velikostí šarží, pokud se uplatňují,
- ii. příslušné fyzikální, chemické, mikrobiologické a biologické zkušební metody,
- iii. kritéria přijatelnosti,
- iv. odkazy na zkušební metody,
- v. popis systému (systémů) uzávěru primárního obalu,
- vi. zkušební intervaly (časové body),
- vii. popis podmínek uchovávání (používají se standardizované podmínky ICH/VICH pro dlouhodobé stabilitní studie, a to v souladu s údaji uvedenými na obalu přípravku),
- viii. další parametry, které lze uplatnit pro konkrétní léčivý přípravek.

- 6.31 Protokol průběžného programu stability se může lišit od protokolu původní dlouhodobé studie stability předloženého v rámci registrační dokumentace za předpokladu, že je to v protokolu zdůvodněno a zdokumentováno (např. frekvence zkoušení nebo aktualizace na základě doporučení ICH/VICH).
- 6.32 Počet šarží a frekvence zkoušení mají poskytovat dostatečné množství dat pro provedení analýzy trendů. Pokud není zdůvodněno jinak, je třeba do programu stability zahrnout minimálně jednu šarži za rok od každé síly vyráběného přípravku a od každého typu vnitřního obalu, pokud je to relevantní (s výjimkou případů, kde v daném roce nebyla vyrobena žádná šarže). U přípravků, kde dlouhodobé sledování stability běžně vyžaduje zkoušení za použití zvířat a není k dispozici žádná vhodná alternativní validovaná metoda, může se ve frekvenci zkoušení zohlednit přístup poměru rizik a přínosů. Principy „bracketing“ a „matrixing“ lze uplatnit, pokud jsou v protokolu vědecky odůvodněny.
- 6.33 V určitých situacích je třeba do průběžného programu stability začlenit další šarže. Například průběžnou studii stability je třeba provést po každé významné změně nebo významné odchylce v postupu nebo balení. Jakékoliv operace přepracování, opakovaného zpracování nebo zpětného získávání jsou podnětem pro zvážení zařazení takových šarží do programu.
- 6.34 Výsledky průběžných studií stability mají být k dispozici klíčovým pracovníkům a zvláště pak kvalifikované osobě. Pokud průběžné studie stability probíhají na jiném místě než v místě výroby nerozplněného nebo konečného přípravku, je třeba, aby zúčastněné strany uzavřely písemnou dohodu. Výsledky průběžných studií stability mají být k dispozici v místě výroby pro účely kontroly ze strany příslušného orgánu.
- 6.35 Výsledky mimo specifikace nebo významné atypické trendy mají být prošetřeny. O veškerých potvrzených výsledcích mimo specifikace nebo významných negativních trendech, které ovlivňují šarže přípravku propuštěné na trh, má být informován příslušný orgán. V souladu s kapitolou 8 pokynů pro SVP a při konzultaci s příslušným kompetentním orgánem se zváží možný dopad na šarže uvedené na trh.
- 6.36 Shrnutí všech získaných dat, včetně jakýchkoliv předběžných závěrů programu, musí mít písemnou podobu a musí být evidováno. Toto shrnutí je třeba pravidelně přehodnocovat.

Transfer zkušebních metod

- 6.37 Před transferem zkušebních metod musí transferující místo ověřit, že zkušební metoda(y) je v souladu s metodou popsanou v registrační dokumentaci. K zajištění shody s platnými požadavky ICH/VICH má být přezkoumána původní validace zkušební metody. Před zahájením procesu transferu má být provedena a dokumentována diferenční analýza (gap analysis), kterou se určí potřeba provedení dodatečné validace.

- 6.38 Transfer zkušební metody z jedné laboratoře (transferující laboratoř) do druhé laboratoře (přijímající laboratoř) má být popsán v podrobném protokolu.
- 6.39 Protokol o transferu má obsahovat alespoň následující parametry:
- i. identifikaci zkoušení, které má být prováděno, a příslušných zkušebních metod, které budou transferovány,
 - ii. identifikaci požadavků na dodatečné školení,
 - iii. identifikaci referenčních látek a zkoušených vzorků,
 - iv. identifikaci zvláštních podmínek transportu a uchovávání zkoušených položek,
 - v. kritéria přijatelnosti založená na platné validační studii s ohledem na požadavky ICH/VICH.
- 6.40 Odchytky od protokolu mají být šetřeny před uzavřením procesu transferu. Zpráva o transferu má obsahovat srovnání výsledků a má případně identifikovat oblasti vyžadující další revalidaci zkušební metody.
- 6.41 Při transferu konkrétních zkušebních metod (např. spektroskopie v blízké infračervené oblasti) se uplatní zvláštní požadavky popsané v jiných evropských pokynech, jsou-li k dispozici.

Kapitola 7

Externě zajišťované činnosti

Obsah

Zásady

Obecně

Objednatel

Příjemce smlouvy

Smlouva

Zásady

Veškeré činnosti podléhající Pokynům pro správnou výrobní praxi, které jsou zajišťovány externě, mají být řádně definovány, schváleny a kontrolovány tak, aby nedocházelo k nesprávným výkladům, jejichž důsledkem by mohla být nevyhovující jakost produktu nebo operace. Mezi objednatelem a příjemcem smlouvy musí existovat písemná smlouva, která jednoznačně stanoví povinnosti obou stran. Systém řízení jakosti objednatele musí jasně definovat způsob, jakým bude kvalifikovaná osoba, která propouští jednotlivé šarže produktu k prodeji, uplatňovat svou plnou zodpovědnost.

Poznámka: Tato kapitola řeší povinnosti výrobců vůči příslušným orgánům členských zemí z hlediska udělení registrace a povolení k výrobě. V žádném případě nemá vliv na příslušné odpovědnosti příjemců smlouvy a objednatelů vůči spotřebitelům; tyto záležitosti se řídí jinými ustanoveními práva Společenství a práva jednotlivých členských zemí.

Obecně

7.1 Má existovat písemná smlouva, upravující externě zajišťované činnosti, produkty nebo operace, k nimž se tyto činnosti vztahují, včetně související dohody o technických otázkách.

7.2 Všechny dohody o externě zajišťovaných činnostech, včetně všech navržených technických a jiných změn mají být v souladu s platnými předpisy, případně s rozhodnutím o registraci (včetně údajů uvedených v registrační dokumentaci) pro příslušný léčivý přípravek.

7.3 Pokud jsou držitel rozhodnutí o registraci a výrobce odlišné subjekty, je nutno uzavřít náležité dohody zohledňující zásady popsané v této kapitole.

Objednatel

7.4 Farmaceutický systém jakosti objednatele má zahrnovat kontrolu a přezkoumání všech externě zajišťovaných činností. Objednatel nese konečnou odpovědnost za existenci procesů zajišťujících kontrolu externě zajišťovaných činností. Součástí těchto procesů musí být zásady řízení rizik pro jakost a především zahrnují:

7.5 Před zahájením externě zajišťovaných činností je objednatel povinen posoudit zákonnost, vhodnost a způsobilost příjemce smlouvy k úspěšnému provedení externě zajišťovaných činností. Objednatel je rovněž odpovědný za smluvní zajištění dodržování zásad a pokynů správné výrobní praxe, jak je dále vyloženo v tomto pokynu.

7.6 Objednatel má příjemci smlouvy poskytnout veškeré informace a znalosti nutné k řádnému provedení externě zajišťovaných činností v souladu s platnými předpisy a registrací příslušného přípravku. Objednatel má zajistit, že si je příjemce smlouvy plně vědom problémů spojených s přípravkem nebo prací, které by mohly představovat nebezpečí pro jeho prostory, zařízení, personál, ostatní suroviny či ostatní přípravky.

7.7 Objednatel má sledovat a hodnotit činnost příjemce smlouvy a rovněž identifikaci a realizaci nutných zlepšení.

7.8 Objednatel je odpovědný za přezkoumání a hodnocení záznamů a výsledků souvisejících s externě zajišťovanými činnostmi. Má rovněž zajistit, aby veškeré přípravky a suroviny dodané mu příjemcem smlouvy byly zpracovány v souladu se správnou výrobní praxí a registrační dokumentací, a to buď sám, nebo na základě potvrzení kvalifikované osoby příjemce smlouvy.

Příjemce smlouvy

7.9 Příjemce smlouvy musí být schopen provádět práci zadanou objednatelem uspokojivým způsobem, tedy mít k dispozici odpovídající prostory, zařízení, znalosti, zkušenosti a způsobilý personál.

7.10 Příjemce smlouvy má zajistit, aby veškeré produkty, suroviny a znalosti mu dodané a poskytnuté byly vhodné pro zamýšlený účel.

7.11 Příjemce smlouvy nesmí zadat žádnou část práce svěřené mu na základě smlouvy třetí straně bez předchozího souhlasu objednatele a bez schválení příslušného ujednání. Ujednání mezi příjemcem smlouvy a třetí stranou musejí zajistit, aby informace a znalosti včetně informací a znalostí vyplývajících z posouzení vhodnosti třetí strany byly dány k dispozici stejným způsobem jako mezi původním objednatelem a příjemcem smlouvy.

7.12 Příjemce smlouvy nesmí provádět neschválené změny v rozporu s podmínkami smlouvy, které by pro objednatele mohly mít nepříznivý dopad na jakost externě zajišťovaných činností.

7.13 Příjemce smlouvy má být srozuměn s tím, že externě zajišťované činnosti včetně smluvních analýz mohou být předmětem kontroly ze strany odpovědných orgánů.

Smlouva

7.14 Mezi objednatelem a příjemcem smlouvy má být uzavřena smlouva, v níž jsou uvedeny jejich odpovědnosti a komunikační procesy související s externě zajišťovanými činnostmi. Technická hlediska smlouvy mají být stanovena kompetentními osobami s odpovídající znalostí příslušných externě zajišťovaných činností a správné výrobní praxe. Veškerá ujednání týkající se externě zajišťovaných činností musejí být v souladu s platnými předpisy a registrací příslušného přípravku a rovněž musejí být schválena oběma stranami.

7.15 Ve smlouvě má být jasně uvedeno, kdo provádí jednotlivé kroky externě zajišťované činnosti, např. management znalostí, transfer technologií, dodavatelský řetězec, zadávání subdodávek, jakost a nákup surovin, zkoušky a propouštění surovin, realizace výroby a kontroly jakosti (včetně průběžných výrobních kontrol, odběru a analýzy vzorků).

7.16 Veškeré záznamy týkající se externě zajišťovaných činností, např. záznamy o výrobě, analýzách a distribuci, a referenční vzorky, má uchovávat nebo mít k dispozici objednatel. Veškeré záznamy relevantní pro posouzení jakosti přípravku v případě stížností či podezření na závadu v

jakosti nebo pro šetření v případě podezření na padělaný přípravek musejí být dostupné a specifikované v příslušných postupech objednatele.

7.17 Smlouva má objednateli umožňovat provedení auditu externě zajišťovaných činností prováděných příjemcem smlouvy nebo jeho vzájemně odsouhlasenými subdodavateli.

Kapitola 8

Reklamace, závady v jakosti a stahování přípravků

Obsah

Zásady

Pracovníci a organizace

Postupy při vyřizování reklamací včetně možných závad v jakosti

Vyšetřování a rozhodování

Analýza příčiny a nápravná a preventivní opatření

Stahování přípravků a další možná opatření ke snížení rizik

Zásady

Za účelem ochránit zdraví veřejnosti a zdraví zvířat má být zaveden systém a vhodné postupy pro zaznamenání, posouzení, vyšetření a přezkoumání reklamací, včetně možných závad v jakosti, a účinné a okamžité stažení humánních, veterinárních nebo hodnocených léčivých přípravků z distribuční sítě, je-li to nutné. Na vyšetřování a posuzování závad v jakosti a na rozhodování o nápravných a preventivních opatřeních a dalších opatřeních ke snížení rizika, která plynou ze stahování, se mají použít principy řízení rizik pro jakost. Pokyny vztahující se k těmto principům jsou uvedeny v Kapitole 1.

V případě, že je potvrzena závada v jakosti (nesprávná výroba, snížení kvality léčivého přípravku, zjištění padělání, nesoulad s registrační dokumentací nebo složkou specifikací přípravku či jakýkoliv jiný vážný problém s jakostí) léčivého přípravku či hodnoceného léčivého přípravku, která může vyústit ve stahování nebo mimořádné omezení dodávek léčivého přípravku, mají být informovány všechny příslušné orgány, jichž se problém týká. Pokud bylo zjištěno, že přípravek na trhu nevyhovuje registrační dokumentaci, nepožaduje se informovat všechny příslušné orgány, jestliže stupeň neshody vyhovuje omezením Doplňku 16 ve vztahu k zacházení s neplánovanými odchylkami.

V případě externě zajišťovaných činností má být ve smlouvě popsána úloha a odpovědnosti výrobce, držitele rozhodnutí o registraci a/nebo sponzora a jakýchkoliv dalších relevantních třetích stran ve vztahu k posouzení, rozhodování, informování a zavádění opatření ke snížení rizik, která se vztahují k závadnému přípravku. Pokyny vztahující se ke smlouvám jsou popsány v Kapitole 7. Tyto smlouvy mají rovněž stanovovat, jak kontaktovat odpovědné osoby všech zúčastněných stran, které jsou odpovědné za řízení závad v jakosti a stahování.

Pracovníci a organizace

- 8.1 Pracovníci odpovědní za vyřizování reklamací, šetření závad v jakosti a za rozhodování o opatřeních, která budou přijata k řízení všech rizik spojených s těmito problémy včetně stahování, mají být patřičně vyškolení a mají mít patřičné zkušenosti. Tito pracovníci, pokud to není náležitě zdůvodněno, mají být nezávislí na prodejních a marketingových organizacích. Pokud mezi tyto pracovníky není zahrnuta kvalifikovaná osoba, která certifikovala danou šarži nebo šarže, má být formálně a neprodleně informována o jakémkoliv vyšetřování, opatřeních ke snížení rizika či o stahování přípravku.
- 8.2 Pro zacházení, posuzování, vyšetřování a přezkoumání reklamací a závad v jakosti a pro zavádění opatření ke snížení rizika má být k dispozici dostatečný vyškolený personál a

dostatečné zdroje. Dostatečný vyškolený personál a dostatečné zdroje mají být k dispozici rovněž pro vedení spolupráce s příslušnými orgány.

- 8.3 Má být vzato v úvahu využití interdisciplinárních týmů, v nichž bude zastoupen náležitě vyškolený personál útvaru jištění jakosti.
- 8.4 V případech, že jsou reklamace a závady v jakosti vyřizovány centrálně uvnitř organizace, mají být dokumentovány úlohy a odpovědnosti jednotlivých zúčastněných stran. Centrální řízení reklamací nemá vést k prodlevám ve vyšetřování dané věci.

Postupy pro vyřizování a vyšetřování reklamací včetně možných závad v jakosti

- 8.5 Mají být vypracovány písemné postupy popisující kroky přijaté po obdržení reklamace. Veškeré reklamace mají být zdokumentovány a posouzeny, aby se stanovilo, zda se jedná o možnou závadu v jakosti nebo o jiný problém.
- 8.6 Zvláštní pozornost má být věnována zjištění, zda se reklamace či vyšetřovaná závada v jakosti týká padělání.
- 8.7 Ačkoli ne všechny reklamace, které společnost obdrží, mohou představovat skutečné závady v jakosti, reklamace, které se nejeví jako možné závady v jakosti, mají být příslušně zdokumentovány a oznámeny příslušné osobě či skupině osob odpovědné za prošetření a vyřizování stížností takovéto povahy, jako jsou podezření na nežádoucí účinek.
- 8.8 Mají být vypracovány postupy k usnadnění požadavku na prošetření jakosti šarže léčivého přípravku, aby se podpořilo šetření nahlášeného podezření na nežádoucí účinek.
- 8.9 V případě, že je zahájeno vyšetřování závady v jakosti, mají být k dispozici postupy, které popisují alespoň následující:
 - i. Popis nahlášené závady v jakosti.
 - ii. Určení rozsahu závady v jakosti. Součástí rozhodování může být kontrola či testování referenčních a/nebo retenčních vzorků, a v některých případech má být provedeno přezkoumání záznamů o výrobě šarže, o certifikaci šarže a o distribuci šarže (zvláště pro termolabilní přípravky).
 - iii. Potřeba vyžádat vzorek nebo vrátit závadný přípravek od reklamujícího; pokud byl poskytnut vzorek, má být provedeno náležité hodnocení.
 - iv. Posouzení rizika (rizik) představovaného závadou v jakosti, v závislosti na závažnosti a rozsahu závady v jakosti.
 - v. Rozhodovací postup, který má být použit v souvislosti s možnou potřebou opatření ke snížení rizik, která budou přijata v distribuční síti, jako je stahování přípravku nebo další opatření.
 - vi. Posouzení dopadu, které by mělo stahování přípravku na jeho dostupnost pro pacienty/zvířata na zasaženém trhu a posouzení nutnosti kontaktovat příslušné orgány o těchto dopadech.

- vii. Interní a externí komunikace, která má být uskutečněna v souvislosti se závadou v jakosti a jejím prošetřením.
- viii. Identifikace možné příčiny (příčin) závady v jakosti.
- ix. Příslušná nápravná a preventivní opatření (CAPAs), které je třeba identifikovat a uplatnit, a posouzení účinnosti těchto nápravných a preventivních opatření (CAPAs).

Vyšetřování a rozhodování

- 8.10 Informace přijatá v souvislosti s možnou závadou v jakosti má být zaznamenána, včetně všech prvotních detailů. Platnost a rozsah všech nahlášených závad v jakosti mají být zdokumentovány a posouzeny v souladu s principy řízení rizik pro jakost, tak aby byla podpořena rozhodnutí týkající se rozsahu vyšetřování a přijatých opatření.
- 8.11 V případě, že byla objevena nebo je podezření na závadu v jakosti určité šarže, má být věnována pozornost kontrole i jiných šarží a v některých případech i jiných přípravků, aby se určilo, zda nejsou také ovlivněny. Zvláště mají být vyšetřeny šarže, které mohou obsahovat část závadné šarže nebo závadné složky.
- 8.12 Vyšetření závady v jakosti má zahrnovat přezkoumání předešlých hlášení o závadách v jakosti nebo jiných relevantních informací, aby byly nalezeny specifické nebo opakující se problémy, které by vyžadovaly pozornost a případně regulační kroky.
- 8.13 Rozhodnutí učiněná během a následně po vyšetření závady v jakosti mají odpovídat úrovni rizika, které závada v jakosti představuje, stejně tak jako závažnosti jakékoli neshody s požadavky registrační dokumentace/složky specifikací přípravku nebo správné výrobní praxe. Takováto rozhodnutí mají být provedena okamžitě, aby byla zajištěna bezpečnost pacienta/zvířete, a úměrně úrovni rizika představovaného těmito problémy.
- 8.14 Ačkoli v počátečních fázích vyšetřování nemusí být vždy dostupné detailní informace o povaze a rozsahu závady v jakosti, postupy rozhodování mají přesto zajistit, že vhodná opatření ke snížení rizik jsou přijata ve vhodných fázích vyšetřování. Všechna rozhodnutí a opatření přijatá jako následek závady v jakosti mají být zdokumentována.
- 8.15 Závady v jakosti mají být hlášeny okamžitě výrobcem držiteli rozhodnutí o registraci/zadavateli a všem zainteresovaným příslušným orgánům, v případě že by závada v jakosti mohla vyústit ve stahování přípravku nebo v mimořádné omezení dodávek přípravku.

Analýza příčiny a nápravná a preventivní opatření

- 8.16 Během vyšetřování závady v jakosti má být použita vhodná úroveň analýzy příčin. V případech, že skutečný původ závady v jakosti nelze určit, mají být vzaty v úvahu nejpravděpodobnější příčiny a jejich prošetření.
- 8.17 Pokud je určena lidská chyba jako příčina závady v jakosti nebo pokud je podezření na lidskou chybu, má být tato chyba formálně zdůvodněna a má být provedeno pečlivé přezkoumání, aby nebyly přehlédnuty případné procesní, procedurální nebo systémové chyby nebo problémy.
- 8.18 V reakci na závadu v jakosti mají být identifikována a přijata vhodná nápravná a preventivní opatření. Účinnost těchto opatření má být monitorována a zhodnocena.

8.19 Záznamy o závadách v jakosti mají být přezkoumávány a má být pravidelně prováděna analýza trendů, která by mohla naznačovat, že se jedná o specifický či opakovaný problém vyžadující pozornost.

Stahování přípravků a další možná opatření ke snížení rizik

8.20 Mají být zavedeny písemné postupy, které jsou pravidelně revidovány a v případě potřeby aktualizovány, tak aby bylo zajištěno, že budou prováděny veškeré činnosti prováděné během stahování či zavedena jiná opatření ke snížení rizik.

8.21 Poté co byl přípravek umístěn na trh, jakýkoliv návrat takového přípravku z trhu má být považován a řízen jako stahování. (Tento požadavek se nevztahuje na vzorky přípravku navracené z distribuční sítě z důvodu usnadnění vyšetřování závady v jakosti.)

8.22 Stahování má být možno zahájit okamžitě a kdykoli. V některých případech může být nutné zahájit stahování dříve, než je zjištěna příčina a plný rozsah závady v jakosti, aby byla zajištěna ochrana veřejného zdraví nebo zdraví zvířat.

8.23 Pracovníkům pověřeným organizací stahování přípravků mají být rychle k dispozici záznamy o distribuci, které mají obsahovat dostatečné údaje o distributorech a přímých zákaznících (s adresami, faxovými a telefonními čísly /během pracovní doby i po ní/, s čísly šarží a dodanými množstvími), včetně exportovaných přípravků a vzorků pro lékaře.

8.24 V případě hodnocených léčivých přípravků mají být identifikována všechna místa zkoušení a mají být označeny všechny země a destinace. V případě hodnocených léčivých přípravků, kterým bylo vydáno rozhodnutí o registraci, má výrobce hodnoceného léčivého přípravku ve spolupráci se zadavatelem informovat držitele rozhodnutí o registraci o jakýchkoli závadách v jakosti, které by mohly souviset s registrovaným léčivým přípravkem. Zadavatel má provést urychlené odslepení zaslepených přípravků, pokud je to nutné pro okamžité stažení. Zadavatel má zajistit, že postup odhalí totožnost zaslepených přípravků pouze do té míry, do které je to nutné.

8.25 Má být věnována pozornost konzultacím s příslušnými orgány ve věci týkající se rozsahu (hloubky) stahování z distribuční sítě, přičemž se má brát v úvahu možné riziko pro veřejné zdraví nebo zdraví zvířat a dopad, který by navržené stahování mohlo mít. Příslušné orgány mají být také informovány v případech, kdy není navrhováno stahování závadné šarže, protože ta již proexpirovala (např. přípravky s krátkou dobou použitelnosti).

8.26 Všechny zainteresované příslušné orgány mají být informovány v předstihu, pokud je zamýšleno stahování přípravku. Ve velmi závažných případech (tj. s možností vážného dopadu na zdraví pacientů nebo zvířat), mohou být přijata urychlená opatření ke snížení rizik (např. stahování přípravku) dříve, než toto bude oznámeno příslušným orgánům. Kdykoli je to možné, má být před provedením takové akce vyžádán souhlas zainteresovaného příslušného orgánu.

8.27 Má se rovněž vzít v úvahu, zda navrhované stahování může ovlivnit různými způsoby různé trhy, a pokud ano, mají být vypracována vhodná opatření ke snížení rizik specifická pro daný trh, a ta mají být diskutována s dotýčnými příslušnými orgány. Před rozhodnutím o opatření ke snížení rizik, jako je stahování, se má vzít v úvahu terapeutické použití a riziko nedostatku léčivého přípravku, který nemá žádnou registrovanou alternativu, na trhu. Jakékoliv rozhodnutí o neprovedení opatření ke snížení rizik, které by za jiných okolností bylo vyžadováno, má být předem odsouhlaseno příslušnými orgány.

- 8.28 Stažené přípravky mají být patřičně označeny a uskladněny odděleně na bezpečném místě až do rozhodnutí o jejich dalším osudu. Má být provedeno a dokumentováno formální umístění všech stažených šarží. Pokud bude rozhodnuto o přepracování staženého přípravku, má být toto rozhodnutí zdokumentováno a projednáno s relevantním příslušným orgánem. Pokud budou přepracované šarže uvedeny na trh, má se vzít v úvahu zbývající doba použitelnosti.
- 8.29 O průběhu stahování mají být vedeny záznamy a po ukončení stahování má být vypracována zpráva, obsahující celkovou bilanci, množství přípravku, které bylo dodáno na trh a množství, které se podařilo vrátit zpět.
- 8.30 Účinnost plánů stahování má být pravidelně hodnocena, aby se potvrdilo, že zůstávají nadále robustní a že jsou vhodná k použití. Takové hodnocení má obsáhnout jak situace v rámci pracovní doby, tak i mimo pracovní dobu, a během tohoto hodnocení má být zvažováno provedení zkušebního stahování. Hodnocení má být zdokumentováno a zdůvodněno.
- 8.31 Při řízení rizik představovaných závadou v jakosti mohou být zvažována další možná dodatečná opatření ke snížení rizik. Mezi tato opatření patří vydání varovných sdělení pro zdravotnické pracovníky týkající se používání potenciálně závadné šarže. Tato dodatečná opatření mají být posuzována případ od případu a diskutována se zúčastněnými příslušnými orgány.

Kapitola 9

Vnitřní inspekce

Zásady

Vnitropodnikové (vnitřní) inspekce se mají provádět za účelem stálé kontroly toho, jak jsou plněny a dodržovány zásady správné výrobní praxe a za účelem navržení potřebných nápravných opatření.

9.1. Podle předem stanoveného plánu mají být v pravidelných časových intervalech prověřováni pracovníci, budovy a zařízení, dokumentace, výrobní postupy, kontroly jištění jakosti, distribuce, vyřizování reklamací a stahování přípravků z trhu, cílem vnitřní inspekce je posoudit, jsou-li výše uvedené oblasti v souladu se zásadami jištění jakosti.

9.2. Vnitropodniková inspekce má být prováděna podrobně a nezávisle určenými kompetentními pracovníky závodu (může být určen pouze jeden kompetentní pracovník). Vhodné mohou být inspekce (audity) prováděné externími odborníky.

9.3. O všech vnitropodnikových inspekcích mají být pořízeny záznamy. Tyto zprávy mají obsahovat všechna zjištění učiněná během inspekce, a tam kde je to vhodné, i návrhy nápravných opatření. mají být vedeny písemné zprávy o opatřeních uskutečněných na základě inspekce.