

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 červenec 2011)

ČÁST I

SPRÁVNÁ VÝROBNÍ PRAXE PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Kapitola 1

Řízení jakosti

Obsah

- Zásady
 - Jištění jakosti
 - Správná výrobní praxe pro léčivé přípravky
 - Kontrola jakosti
 - Hodnocení jakosti produktu
-

Zásady

Výrobce musí vyrábět léčivé přípravky, tak aby bylo zaručeno, že jsou vhodné k zamýšlenému užití, že splňují požadavky uvedené ve schválené registrační dokumentaci, a že nepředstavují ohrožení v důsledku toho, že by jejich bezpečnost, jakost nebo účinnost nebyla odpovídající. Za dosahování požadované jakosti nese odpovědnost vedení společnosti, vyžaduje se však aktivní účast pracovníků na všech úrovních společnosti, dodavatelů a distributorů konečných produktů. Pro spolehlivé dosahování požadované jakosti musí být podrobně navržen a důsledně do praxe zaveden systém jištění jakosti, který zahrnuje správnou výrobní praxi (dále jen SVP), kontrolu jakosti a řízení rizik pro jakost. Systém má být plně dokumentován a jeho účinnost má být průběžně sledována. Pro všechny části systému jištění jakosti je potřebný dostatečný počet kompetentních pracovníků, vhodné a přiměřené pracovní prostory a zařízení. Držitel povolení k výrobě a kvalifikovaná osoba mají další zákonem stanovené odpovědnosti.

Základní pojmy jištění jakosti, správné výrobní praxe, kontroly jakosti a řízení rizik pro jakost spolu úzce souvisejí. Vzhledem k jejich vzájemnému propojení a jejich zásadnímu významu pro výrobu a kontrolu léčivých přípravků jsou v následujícím textu podrobně vymezeny.

Jištění jakosti

1.1. Jištění jakosti je široký pojem zahrnující vše, co jednotlivě i společně ovlivňuje jakost produktu. Je to souhrn všech záměrných opatření sledujících zajištění toho, aby léčiva splňovala jakostní požadavky pro své zamýšlené použití. Jištění jakosti v sobě zahrnuje jak SVP, tak další faktory mimo rámec těchto pokynů.

Vhodný systém jištění jakosti, aplikovaný na výrobu léčiv, má docílit toho, že

- (i) léčiva jsou navrhována a vyvíjena při dodržování doporučených zásad správné výrobní praxe, léčivé přípravky i zásad správné laboratorní praxe a správné klinické praxe;
- (ii) výrobní i kontrolní činnost jsou jednoznačně dokumentovány jsou zavedeny zásady SVP;
- (iii) odpovědnosti vedoucích pracovníků jsou předem jednoznačně určeny;

- (iv) je zajištěna výroba, nákup a používání vyhovujících výchozích látek a obalových materiálů;
- (v) jsou prováděny všechny nezbytné zkoušky meziproductů, průběžné výrobní kontroly a validace;
- (vi) konečný produkt je vyráběn a kontrolován podle předem stanovených postupů;
- (vii) léčiva nejsou prodávána a distribuována, dokud kvalifikovaná osoba závazně nepotvrdí, že šarže produktu byla vyrobena a kontrolována ve shodě s podmínkami uvedenými v předpisové dokumentaci příslušného léčiva a ve schválené registrační dokumentaci příslušného léčivého přípravku a ve shodě se všemi dalšími závaznými opatřeními vztahujícími se k výrobě, kontrole a propouštění léčiv;
- (viii) je dostatečně zajištěno, že skladování, distribuce a další manipulace s léčivou probíhá takovým způsobem, aby jejich jakost byla zachována po celou dobu jejich použitelnosti;
- (ix) jsou stanoveny postupy pro provádění vnitřních inspekcí a auditů jakosti, které pravidelně hodnotí účinnost a efektivnost systému jištění jakosti.

Správná výrobní praxe pro léčivé přípravky (SVP)

1.2. SVP je součástí systému jištění jakosti, která zajišťuje, že produkty jsou trvale zpracovávány a kontrolovány ve shodě se standardem jakosti, který odpovídá jejich zamýšlenému užití, se schválenou registrační dokumentací pro příslušný léčivý přípravek a ostatní předpisovou dokumentací.

Správná výrobní praxe platí jak pro výrobu, tak pro kontrolu jakosti. Základní požadavky SVP jsou následující:

- (i) všechny výrobní postupy jsou jednoznačně definovány, jsou systematicky podrobovány revizím a je prokázáno, že umožňují vyrábět léčiva, jejichž jakost trvale odpovídá stanoveným specifikacím;
- (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;
 - vhodných výchozích látek, primárních a potitštěných obalových materiálů;
 - schválených postupů a instrukcí;
 - vhodných skladovacích prostor a dopravy;
- (iv) instrukce a postupy jsou názorné a jednoznačné, vypracované cíleně pro určitá pracoviště a zařízení;
- (v) pracovníci jsou školeni a připravováni tak, aby příslušné postupy prováděli bezchybně;
- (vi) během výroby jsou pořizovány záznamy, buď písemné nebo zapisovacími přístroji nebo obojím způsobem, které prokazují, že všechny kroky definovaného postupu a instrukce byly dodrženy a že jakost produktu a množství odpovídají předpokladům. Jakékoliv významné odchylky jsou plně dokumentovány a prošetřeny;
- (vii) výrobní záznamy a záznamy o distribuci umožňující dodatečně zrekonstruovat úplnou historii dané šarže jsou uchovávány v takové formě, aby byly srozumitelné a dostupné;
- (viii) distribuce léčivých přípravků je prováděna tak, aby omezovala možné ohrožení jejich jakosti na nejmenší možnou míru;
- (ix) je vytvořen systém, který umožňuje stáhnout z distribuce a oběhu jakoukoliv šarži léčiva;
- (x) jsou prošetřeny reklamace prodávaných produktů, zkoumány příčiny závad jakosti a přijímána vhodná opatření k vadnému produktu a zabraňující opakování zjištěných závad.

Kontrola jakosti

1.3. Kontrola jakosti je součástí správné výrobní praxe a zabývá se odběrem vzorků, specifikacemi a zkoušením a dále organizací, dokumentací a postupy propouštění, které zajišťují, aby byly skutečně provedeny nutné a důležité zkoušky a nebyly propuštěny k použití žádné výchozí látky a ani 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, meziproduktů, nerozplněných produktů a konečných produktů a tam, kde je potřebné z hlediska SVP, i pro sledování kvality pracovního prostředí;
- (ii) vzorky výchozích látek, obalových materiálů, meziproduktů, nerozplněných produktů i konečných výrobků jsou odebírány pracovníky a postupy schválenými oddělením kontroly jakosti;
- (iii) postupy zkoušení jsou validovány;
- (iv) jsou vedeny záznamy (ručně nebo pořizované zapisovacími přístroji nebo obojím způsobem), které prokazují, že požadovaný odběr vzorků, předepsané kontroly a zkoušky byly skutečně provedeny. Jakékoliv odchylky jsou zaznamenány a prozkoumány;
- (v) konečné produkty obsahují léčivé látky, které svým kvalitativním a kvantitativním složením odpovídají schválené registrační dokumentaci pro příslušný přípravek, dosahují požadované čistoty a jsou uzavřeny v předepsaném obalu, označeném správnými údaji;
- (vi) jsou vedeny záznamy o výsledcích kontrol a zkoušek výchozích látek, meziproduktů, 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 k jejímu písemnému propuštění kvalifikovanou osobou, která potvrzuje, že šarže odpovídá požadavkům uvedeným ve schválené registrační dokumentaci pro příslušný produkt;
- (viii) uchovává se dostatečný počet vzorků výchozích látek i konečných produktů, aby bylo možné je v případě potřeby později znovu přezkoušet. Produkty se uchovávají v konečném balení, s výjimkou produktů zabalených v mimořádně velkých baleních;

Hodnocení jakosti produktu

1.4. Pravidelné periodické nebo průběžné hodnocení jakosti všech registrovaných léčivých přípravků, včetně přípravků určených výhradně pro vývoz, je třeba provádět s cílem ověření souladu mezi stávajícími postupy, vhodnosti aktuálních specifikací pro výchozí suroviny i pro konečný přípravek, aby se zdůraznily jakékoliv trendy a aby bylo možno nalézt zlepšení jak ve smyslu přípravku, tak i procesů. Takováto hodnocení se běžně provádějí a dokladují ročně, přičemž se berou v úvahu předcházející rozhodnutí a zahrnou se minimálně následující body:

- (i) přezkoumání výchozích surovin a obalových materiálů používaných pro přípravek, zvláště pak suroviny a materiály z nových zdrojů
- (ii) přezkoumání kritických mezioperačních a průběžných výrobních kontrol a výsledků zkoušek konečných přípravků,
- (iii) přezkoumání všech šarží, které nesplnily stanovenou specifikaci (stanovené specifikace) 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 týkajících se pouze třetích zemí (výhrad. exportu),
- (vii) přezkoumání výsledků programu sledování stability a veškerých nežádoucích trendů,
- (viii) přezkoumání veškerých případů vracení, reklamací a stahování z důvodů jakosti a šetření prováděná v danou dobu,
- (ix) zhodnocení adekvátnosti veškerých předchozích 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 s cílem zajistit jejich aktuálnost.

Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci, pokud se jedná o dvě odlišné osoby, by měli posoudit výsledky tohoto hodnocení a stanovit, zda je třeba provést nápravná a preventivní opatření či revalidaci. Důvody takovýchto nápravných opatření je nutno zdokumentovat. Přijatá nápravná a preventivní opatření je třeba provádět účinně a včas. Pro průběžné řízení těchto opatření je třeba stanovit řídicí postupy. Účinnost těchto postupů 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 stejná osoba jako výrobce, měly by strany uzavřít dohodu o technických otázkách, kterou se stanoví jejich příslušné odpovědnosti při přípravě hodnocení jakosti. Kvalifikovaná osoba odpovědná za konečné osvědčení šarží by měla společně s držitelem rozhodnutí o registraci zajistit, aby se hodnocení jakosti provádělo včas a přesně.

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. Systém řízení rizik pro jakost má zajistit, aby:

- vyhodnocení rizik pro jakost bylo založeno na vědeckých základech, znalostech procesu a v konečném důsledku bylo spojeno s ochranou pacienta
- míra úsilí, formálního přístupu a dokumentace postupu řízení rizik pro jakost byla přiměřená úrovni rizika

Příklady postupů a použití řízení rizik pro jakost jsou uvedeny mimo jiné i v Doplnku č. 20.

Kapitola 2

Pracovníci

Obsah

Zásady
Obecně
Klíčovní pracovníci
Školení
Osobní hygiena

Zásady

Vytvoření a dodržování spolehlivého systému jistění jakosti a správná výroba léčiv jsou závislé na lidech. Musí být proto zajištěn dostatek kvalifikovaných pracovníků k provádění všech úkolů, jež patří k odpovědnosti výrobce. Dílčí zodpovědnosti musí být jednotlivým zaměstnancům srozumitelné a musí o nich existovat písemný doklad. Všichni pracovníci mají dbát zásad správné výrobní praxe 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 s praktickými zkušenostmi. Míra odpovědnosti uložená pracovníkovi nesmí být tak velká, že by to mohlo vést k ohrožení jakosti produktu.

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

Klíčovní pracovníci

2.3. Mezi vedoucími pracovníky musí být zastoupeny funkce vedoucího pracovníka odpovědného za výrobu, vedoucího pracovníka odpovědného za kontrolu jakosti, a pokud alespoň jeden z nich není pověřen rozhodováním o tom, které výrobky lze propustit jako vyhovující, má být pro tuto funkci určena další oprávněná osoba. 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 si nesmí být vzájemně podřízeni a musí být navzájem na sobě nezávislí. Ve větších podnicích mohou být některé dílčí povinnosti uvedené dále v bodech 2.5, 2.6. a 2.7. přeneseny na další pracovníky.

2.4. Kvalifikovaná osoba má tyto povinnosti:

- a) pro léčivé přípravky vyráběné v ČR a zemích ES kvalifikovaná osoba zajistí, že každá šarže byla vyrobena a zkoušena/kontrolována v souladu s právními předpisy a rozhodnutím o registraci,
- b) pro léčivé přípravky vyráběné mimo ČR a zemí ES, kvalifikovaná osoba zajistí, že každá dovezená šarže byla v zemi dovozu podrobena zkoušení podle příslušných ustanovení legislativy;
- c) kvalifikovaná osoba podle prováděných činností a před každým propuštěním osvědčí v registru nebo v rovnocenném dokumentu, že výroba každé šarže splňuje požadavky příslušných ustanovení legislativy.

Kvalifikované osoby splňují požadavky stanovené v příslušném ustanovení legislativy a jsou trvale a nepřetržitě k dispozici držiteli povolení výroby, aby naplňovaly stanovené odpovědnosti. Jejich odpovědnosti mohou být delegovány pouze na jinou kvalifikovanou osobu (osoby).

2.5. 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 před předáním do oddělení kontroly jakosti zkontrolovány a podepsány pověřeným pracovníkem;
- IV. ověřovat, jak se provádí údržba v jeho oddělení, ve výrobních prostorách a na výrobních zařízeních;
- V. zajistí, aby se prováděly potřebné validace;
- VI. zajišťovat potřebný vstupní i následný opakovaný výcvik a školení přizpůsobené potřebám pracovníků na svém oddělení.

2.6. 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. vyhodnocovat záznamy o kontrole šarže;
- III. zajišťovat, aby se prováděly všechny požadované zkoušky;
- IV. schvalovat specifikace, postupy odběru vzorků, postupy zkoušení a jiné pracovní postupy související s kontrolou jakosti;
- V. schvalovat výsledky a průběžně kontrolovat práci externích kontrolních laboratoří pracujících ve smlouvě;
- VI. kontrolovat údržbu prováděnou v jeho oddělení, místnostech, kontrolních laboratořích a laboratorních přístrojích;
- VII. zajišťovat provádění validací;
- VIII. zajišťovat potřebný vstupní a následně opakovaný výcvik a školení odpovídající potřebám pracovníků svého oddělení.

Další povinnosti oddělení kontroly jakosti jsou shrnuty v kapitole 6.

2.7. Vedoucí pracovníci odpovědní za výrobu i kontrolu jakosti mají obvykle některé společné nebo společně zastávané povinnosti, jež mají vztah k jakosti produktů. Tyto povinnosti mají obsahovat:

- schvalování písemných instrukcí a postupů a jiných dokumentů, včetně jejich dodatků;
- průběžné sledování a kontrolu pracovního prostředí;
- hygienické zásady;
- validace výrobních prostor;
- výcvik a školení;
- schvalování dodavatelů výchozích látek a jejich stálé sledování;
- schvalování smluvních výrobců a jejich stálé sledování;
- stanovení podmínek skladování výchozích látek, obalových materiálů a produktů a jejich sledování;
- uchovávání záznamů;
- stálé sledování souladu s požadavky správné výrobní praxe;
- inspekce, šetření závad a odebírání vzorků s cílem průběžného sledování faktorů, které mohou ovlivnit jakost produktů;

Školení

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

2.9. Kromě základního školení o teorii a praxi správné výrobní praxe mají nově přijatí pracovníci dostat speciální výcvik odpovídající činností, 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 pracovníci, odpovědný za výrobu nebo vedoucí pracovník odpovědný za kontrolu jakosti. O provedeném školení a výcviku se mají vést záznamy.

2.10. 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).

2.11. Návštěvníci nebo nevyškolení pracovníci nemají být, je-li to možné, do prostor pro výrobu a kontrolu jakosti vpuštěni. 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.

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

Osobní hygiena

2.13. Mají být vypracovány podrobné hygienické řady, 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 řady mají být podrobně probírány během školení a výcviku.

2.14. 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. Při vstupní lékařské prohlídce mají následovat úměrně povaze vykonávané práce a osobnímu zdravotnímu stavu pracovníka další prohlídky.

2.15. 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.

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

2.17. 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.

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

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

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

Kapitola 3

Prostory a zařízení

Obsah

Zásady
Budovy
<i>Obecně</i>
<i>Výrobní prostory</i>
<i>Skladové prostory</i>
<i>Kontrola jakosti</i>
<i>Pomocné prostory</i>
Zařízení

Zásady

Prostory a zařízení musí být umístěny, navrženy, konstruovány a udržovány tak, aby to odpovídalo činností, 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.

Budovy

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 uklizeny a kde je to potřebné i dezinfikovány, v souladu s podrobnými písemnými postupy.
- 3.3. Osvětlení, teplota, vlhkost a výměnu 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 vybaveny tak, aby zajišťovaly nejvyšší možnou ochranu před vniknutím 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. Aby se co nejvíce snížilo riziko možného zdravotního ohrožení v důsledku křížové kontaminace, musí se ke zpracování určitých léčivých přípravků, jako jsou např. materiály se silně alergizujícím působením (např. peniciliny) nebo biologické přípravky (např. s obsahem živých mikroorganismů), vytvořit jednorúčelová provozně uzavřená pracoviště. Výroba některých dalších produktů, jako např. některých antibiotik, hormonů, cytotoxických látek, zvláště silně účinných látek a nefarmaceutických produktů, nesmí probíhat ve stejných zařízeních. U těchto produktů lze výjimečně připustit možnost kampaňovité výroby na stejném zařízení, za předpokladu přijetí zvláštních opatření a musí být provedeny nezbytné validace. Výroba technických toxických látek, jako jsou pesticidy nebo herbicidy, nemá být povolena v prostorech používaných k výrobě léčiv.
- 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 zpracovávaných léčivých přípravků nebo jejich složek, aby se vyloučila křížová kontaminace a aby se omezilo riziko, že dojde k opomenutí nebo k chybnému výrobnímu nebo kontrolnímu kroku.

3.9. Všude tam, kde jsou výchozí látky, primární obaly, meziprodukty nebo nerozplněné produkty vystaveny vnějšímu prostředí, mají být vnitřní povrchy místnosti (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 výustky 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 vpusti 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 léčiv 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 přijímá 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 prostorech, jež jsou bezpečné a jsou zajištěny proti vstupu neoprávněných osob.
- 3.25. Potištěné obaly jsou považovány za kritické z hlediska zajištění totožnosti léčiv a je potřebné věnovat zvláštní pozornost tomu, aby tyto materiály byly bezpečně uskladněny v prostorech zajištěných proti vstupu neoprávněných osob.

Kontrola 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 radioaktivních izotopů, tyto laboratoře mají být též vzájemně odděleny.
- 3.27. Kontrolní laboratoře mají být navrženy a konstruovány tak, aby odpovídaly činnostem, 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 vzorky biologických materiálů nebo radioizotopů, musí být dodrženy příslušné zvláštní předpisy.

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 produktu.
- 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 čistící 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 přesnosti.

- 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 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 materiálů¹ 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 uchovávání.

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.

¹ 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 potištěných 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 potištěných 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 potištěného 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 látky
Výroba meziproduktů a nerozplněných produktů
Obaly
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 látky a obalové materiály mají být zkontrolovány, aby se ověřilo, že zásilka odpovídá objednavce. 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 přijmutí 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 látkami.
- 5.7. Všechny výchozí látky, 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 (podle zásady první do skladu, první ze skladu, resp. dle doby použitelnosti).
- 5.8. Podle potřeby se má provádět kontrola výtěžků a má se porovnávat shoda vyrobeného množství s množstvím použitých výchozích látek, 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 látkami 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 třeba i celé místnosti, neustále vhodně označeny 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 vyčlenění 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 třeba 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.
- 5.17. Obvykle je potřebné vyloučit, aby na pracovištích a výrobních zařízeních k výrobě léčivých přípravků docházelo ke zpracování produktů, jež nejsou léčivými přípravky.

Prevence křížové kontaminace ve výrobě

- 5.18. Musí být zabráněno kontaminaci výchozí látky nebo produktu jiným materiálem či produktem. Riziko křížové kontaminace vzniká, uvolňují-li se během procesu z výchozí látky, z produktu, ze zbytků v zařízení nebo z oděvů pracovníků nekontrolovatelné částičky prachu, plynů, páry, mlhy, aerosolů a organismů. Závažnost rizika kontaminace je závislá na druhu kontaminace a produktu, který může být kontaminován. Mezi nejzávažnější zdroje kontaminace patří látky vysoce citlivé, vyvolávající alergie, biologické přípravky, látky obsahující živé organismy, některé hormony, cytotoxické látky a jiné silně účinné látky. Produkty, u kterých je riziko nejzávažnější, jsou produkty podávané v injekční formě, ve velkých dávkách a nebo dlouhodobě.
- 5.19. Křížovou kontaminaci lze předcházet vhodnými technickými nebo organizačními opatřeními, například:
- a) výroba probíhá v oddělených prostorech (je vyžadováno u přípravků jako jsou peniciliny, živé vakcíny, přípravky s obsahem živých bakterií a některé další biologické přípravky) nebo probíhá odděleně v čase (kampaňovitě) a po ukončení kampaně následuje odpovídající vyčištění pracoviště,
 - b) vybudováním propustí a zařízeními pro účinné odsávání vzduchu,
 - c) omezí se na minimum riziko kontaminace, způsobené recirkulací nebo vracením neupraveného nebo nedostatečně upraveného vzduchu,
 - d) uvnitř prostor, kde jsou zpracovány přípravky se zvýšeným rizikem křížové kontaminace, jsou používány zvláštní ochranné oděvy,
 - e) jsou používány čistící a dekontaminační postupy, jejichž účinnost byla předem ověřena, protože nedokonalé čištění výrobních zařízení je nejběžnějším zdrojem křížové kontaminace,
 - f) pro výrobu jsou používány "uzavřené výrobní systémy",
 - g) provádějí se zkoušky na přítomnost reziduí a využívá se označování zařízení štítky popisujícími v jakém stavu vyčištění se v daném okamžiku nacházejí.

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

Validace (další požadavky viz. Doplněk DP SVP č. 15)

5.21. 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.

5.22. 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 látek a zařízení reprodukovatelně poskytovat produkt vyhovující jakosti.

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

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

Výchozí látky

5.25. Nákup výchozích látek je důležitá činnost, jež vyžaduje, aby příslušní pracovníci přesně a důkladně znali své dodavatele.

5.26. Výchozí látky se mají nakupovat pouze od schválených dodavatelů a výrobců, uvedených v příslušných specifikacích, a kde je to možné, přímo od výrobců. Doporučuje se projednat s dodavatelem specifikace jakosti pro výchozí látky, stanovené jejich výrobcem. Je prospěšné, projednají-li se s výrobcem i s dodavatelem všechna hlediska výroby i kontroly příslušné výchozí látky, včetně požadavků na zacházení s nimi, na jejich značení a obaly a postupy při reklamacích a při zamítání nevyhovujících dodávek.

5.27. U každé dodávky má být přezkoumáno, zda obaly, v nichž látka došla, jsou neporušené a dobře uzavřené a zda souhlasí údaje na dodacím listu s údaji na štítcích dodavatele.

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

5.29. Výchozí látky musí být ve skladu přiměřeně označeny (viz.kapitola 5, odstavec 13). Na štítcích mají být alespoň tyto údaje:

- stanovený název látky a pokud pro látku existuje i vnitropodnikové referenční označení,
- číslo přidělené materiálu při příjmu,
- kde je to potřebné stav obsahu balení (tj. v karanténě, ve zkoušení, propuštěno kontrolou, zamítnuto kontrolou),
- 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.

5.30. Mají existovat vhodné postupy nebo opatření pro ověřování totožnosti obsahu každého jednotlivého obalu vstupního materiálu (láhve, kartónu, pytle). Obaly, z nichž byly odebrány vzorky, mají být označeny (viz. kapitola 6, odstavec 13).

5.31. K výrobě smějí být používány pouze výchozí látky propuštěné oddělením kontroly jakosti jako vyhovující, pokud neuplynula doba jejich použitelnosti, nebo doba platnosti propuštění.

5.32. Výchozí látky 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.

- 5.33. Každé odvážené nebo odměřené množství látky vydané ke zpracování má být ještě jednou nezávisle překontrolováno a o kontrole má být proveden záznam.
- 5.34. Výchozí látky vydané pro zpracování určité šarže produktu se mají ponechávat pohromadě a mají být jako celek výrazně označeny.

Výroba meziproductů a nerozplněných produktů

- 5.35. Před zahájením výroby je potřebné ověřit, že pracoviště a výrobní zařízení jsou čistá a nevyskytují se zde jakékoliv jiné výchozí látky, produkty, jejich zbytky nebo dokumenty, které nejsou potřebné pro zahajovanou činnost.
- 5.36. Meziproducty a nerozplněné produkty se mají uchovávat za vhodných podmínek.
- 5.37. Kritické procesy mají být validovány (viz. část Validace v této kap.).
- 5.38. Mají se provádět všechny potřebné průběžné výrobní kontroly a kontroly pracovního prostředí a mají se o nich vést zápisy.
- 5.39. Jakákoliv významnější odchylka oproti očekávanému výtěžku je prověřena a zaznamenána.

Obaly

- 5.40. Nákupu, zacházení a kontrole primárních a potištěných obalů má být věnována obdobná péče jako výchozím látkám.
- 5.41. Zvláštní pozornost je potřebné věnovat potištěným obalům. Mají být uskladněny za bezpečných podmínek a zajištěny proti přístupu nepovolaných osob. Řezané štítky a jiné volně 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.
- 5.42. Každá dodávka nebo šarže potištěných nebo primárních obalů má dostat určité referenční číselné označení nebo identifikační značku.
- 5.43. Zastaralé nebo neplatné primární obaly nebo potištěné obaly se mají likvidovat a o likvidaci se má pořádat zápis.

Balení

- 5.44. 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.
- 5.45. Před zahájením balení je potřebné ověřit, že pracoviště, plnicí linky, potiskovací stroje a jiná používaná zařízení byla důkladně vyčištěna, a že nejsou žádné produkty, materiály nebo dokumenty z předchozí šarže, nejsou-li potřebné pro zahajované balení. Ověření čistoty plnicí linky má být prováděno podle standardního postupu (kontrolního dotazníku).
- 5.46. Název a číslo šarže zpracovávaného produktu má být viditelně umístěno na každém balícím pracovišti nebo lince.
- 5.47. Všechny k balení určené produkty a obaly mají být při přebírání oddělením balení kontrolovány, zda jejich množství, totožnost a kvalita souhlasí s instrukcí pro balení.
- 5.48. Obaly, do nichž se má léčivý přípravek plnit, mají být před rozplňováním čisté. Je potřebné se vyvarovat přítomnosti nepřípustných nečistot jako jsou skleněné střípky nebo kovové částičky.
- 5.49. Běžně by mělo označování štítky 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 produktu nebo k nalepení nesprávných štítků.

5.50. 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.

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

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

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

5.54. Kontrola přípravků na lince v průběhu balící operace má zahrnovat stálé ověřování alespoň těchto bodů:

- a) celkový vzhled hotových balení,
- b) úplnost balení,
- c) rozplňování správného produktu do správných obalů,
- d) správnost dotiskovaných údajů,
- e) funkce kontrolního zařízení linky.

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

5.55. 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 záznam.

5.56. 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.

5.57. 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

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

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

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

Zamítnuté, přepracované a vrácené materiály

5.61. 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.

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

5.63. 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 pořídit záznam.

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

5.65. Produkty vrácené z terénu, které nebyly pod kontrolou 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 přepracování, aby se z materiálu získala zpět léčivá látka. Všechny tyto postupy mají být vhodně zaznamenány.

Kapitola 6

Kontrola jakosti

Obsah

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

Zásady

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 uvolněny 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 produktu. Nezávislost útvaru kontroly jakosti na výrobním úseku je základním předpokladem pro úspěšnost jeho činnosti (viz. také kapitola 1).

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 mít 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 určovat, validovat a zavádět postupy kontroly jakosti, uchovávat referenční vzorky výchozích látek a produktů, zajišťovat správné označování obalových jednotek materiálů a produktů, zajišťovat sledování stability produktů, spolupracovat při šetření reklamací na jakost léčiv 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 laboratoři kontroly jakosti

6.5. Prostory a zařízení v kontrolních laboratořích mají splňovat obecné i speciální požadavky na laboratoře kontroly jakosti uvedené v Kapitole 3.

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 "kontrola ve smlouvě". 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 vzorkování,
- zkušební postupy a záznamy o provedených zkouškách (včetně analytických pracovních listů nebo laboratorních záznamníků nebo obojího),
- zkušební protokoly nebo analytické certifikáty nebo obojí,
- údaje o kontrolách prostředí tam, kde je to požadováno,
- záznamy o validacích analytických metod, tam kde je to vhodné,
- postupy kalibrace přístrojů a údržby zařízení a záznamy jejich provádění.

6.8. Veškerá dokumentace kontroly jakosti, která se vztahuje k záznamům o výrobě šarže, se musí uchovávat nejméně jeden rok po uplynutí doby použitelnosti dané šarže, nejméně však po dobu pěti let od vystavení propouštěcího certifikátu kvalifikovanou osobou.

6.9. Pro některé druhy údajů (např. výsledky zkoušek, výtěžky, kontroly prostředí) se doporučuje uchovávat záznamy způsobem, který umožňuje hodnocení trendu.

6.10. Kromě údajů, jež jsou součástí záznamů o výrobě šarže, se mají uchovávat i další údaje, obsažené např. v laboratorních denících, údaje mají být snadno dostupné.

Vzorkování

6.11. Vzorkování se má provádět 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 ovzorkovaných obalových jednotek,
- 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).

6.13. Vzorkovnice mají být označeny štítkem s úplnou identifikací materiálu, číslem šarže, datem vzorkování a identifikací obalové jednotky, ze které byl vzorek odebrán.

6.14. Z každé šarže konečných produktů mají být uchovávány referenční vzorky po dobu nejméně jednoho roku po uplynutí doby použitelnosti. Konečné produkty se obvykle uchovávají v konečném balení za doporučených podmínek skladování. Vzorky výchozích látek (pokud nejde o rozpouštědla, plyny a vodu) se mají uchovávat po dobu nejméně dvou let od propuštění konečného produktu, dovoluje-li to jejich stabilita. Tuto dobu lze zkrátit, je-li stabilita uvedená ve specifikaci kratší. Množství referenčních vzorků materiálů a produktů má být dostatečné pro úplné přezkoušení. *(od 1. června 2006 jsou bližší podmínky pro referenční a retenční vzorky stanoveny v Doplňku 19 Pokynů pro SVP).*

Zkoušení

- 6.15. Analytické metody mají být validovány. Všechny zkušební postupy popsané v registrační dokumentaci se mají provádět schválenými metodami.
- 6.16. Získané výsledky se mají zaznamenávat a kontrolovat, zda vzájemně odpovídají. Všechny výsledky musí být kriticky ověřovány.
- 6.17. O provedených zkouškách se mají pořizovat záznamy, které uvádějí alespoň následující údaje:
- a) název materiálu nebo produktu, kde je potřebné i lékovou formu,
 - b) číslo šarže, případně výrobce, dodavatele nebo obojí,
 - c) odkaz na příslušnou specifikaci a postupy zkoušení,
 - d) výsledky zkoušek, včetně učiněných zjištění a výpočtů a odkazů na analytické certifikáty,
 - e) data zkoušení,
 - f) parafy pracovníků, kteří zkoušku provedli,
 - g) parafy pracovníků, kteří zkoušku, případně výpočty ověřili,
 - h) jednoznačný výrok o propuštění nebo zamítnutí (nebo jiné rozhodnutí) s uvedením data a s podpisem určeného odpovědného pracovníka.
- 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 podle písemných postupů.
- 6.20. Zkoumadla připravovaná do zásoby mají být označena datem přípravy a podpisem pracovníka, který je připravoval. U nestálých zkoumadel a živných půd má být na štítku uvedena doba jejich použitelnosti a podmínky jejich uchování. U odměrných roztoků má být navíc uvedeno datum posledního stanovení titru a aktuální hodnota titru.
- 6.21. Tam kde je to nezbytné, má být každé balení látky, používané při zkoušení (např. zkoumadla nebo referenční látky), označeno datem přijetí. Mají být dodržovány návody k jejímu používání a uchování. V některých případech může být nezbytné provést při přejímce zkoumadla nebo před jeho použitím zkoušku totožnosti, případně další zkoušky.
- 6.22. 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 zjištěno, že budou způsobilá pro zamýšlené použití. Mají být identifikována a mají se vést záznamy o jejich používání.

Průběžný program monitorování stability

- 6.23. Po uvedení přípravku na trh je třeba sledovat stabilitu 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 prodávajícího balení.
- 6.24. Účelem průběžného programu stability je sledovat přípravek po celou dobu použitelnosti a stanovit, zda přípravek i nadále splňuje, nebo lze předpokládat, že splní, specifikace v souladu s deklarovanými podmínkami pro uchování.
- 6.25. Toto 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.

6.26. Průběžný program stability by měl být popsán v písemném protokolu podle obecných pravidel uvedených v kapitole 4 a výsledky by měly 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.

6.27. Protokol průběžného programu stability by měl zahrnovat celou dobu použitelnosti až do jejího ukončení a měl by, mimo jiné, zahrnovat následující parametry:

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

6.28. Protokol průběžného programu stability se může lišit od protokolu původní dlouhodobé studie stability předložené v rámci registrační dokumentace, a to za předpokladu, že je toto v protokolu zdůvodněno a zdokumentováno (např. frekvence zkoušení nebo aktualizace na základě doporučení ICH).

6.29. Počet šarží a frekvence zkoušení by měly 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.

6.30. 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.

6.31. Výsledky průběžných studií stability by měly 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 by měly být k dispozici v místě výroby pro účely kontroly ze strany příslušného kompetentního orgánu.

6.32. Výsledky mimo specifikace nebo významné atypické trendy mají být prošetřeny. O veškerých potvrzených výsledcích mimo specifikace nebo významných negativních trendech má být informován příslušný kompetentní 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.

6.33. Shrnutí všech získaných dat, včetně jakýchkoliv předběžných závěrů programu, musí mít písemnou podobu a musí být evidováno. Toto shrnutí je třeba pravidelně přehodnocovat.

Kapitola 7

Smluvní výroba a kontrola léčiv

Obsah

Zásady
Obecně
Objednatel
Příjemce smlouvy
Smlouva

Zásady

Smluvní výroba a kontrola musí být jasně vymezena, dohodnuta a kontrolována, aby se zabránilo nedorozuměním, jejichž důsledkem by mohla být nevyhovující jakost produktu nebo provedené práce. Mezi objednavatelem a zhotovitelem musí existovat písemná smlouva, která jednoznačně stanoví povinnosti obou stran. Ve smlouvě musí být jednoznačně uveden způsob jakým bude kvalifikovaná osoba, která propouští jednotlivé šarže produktu k prodeji uplatňovat svou plnou zodpovědnost.

Obecně

7.1. Má existovat písemná smlouva, upravující výrobu a nebo kontrolu sjednanou ve smlouvě včetně související dohody o technických otázkách.

7.2. Všechny dohody o smluvní výrobě a kontrole, včetně všech navržených technických a jiných změn mají být v souladu s rozhodnutím o registraci (včetně údajů uvedených v registrační dokumentaci) pro příslušný léčivý přípravek.

Objednavatel / Navrhovatel

7.3. Objednavatel odpovídá za posouzení schopnosti zhotovitele úspěšně provádět požadovanou činnost a za to, že prostřednictvím smlouvy zajistí dodržování SVP podle zásad uvedených v těchto pokynech.

7.4. Objednavatel má zhotoviteli poskytnout veškeré informace nezbytné pro správné provádění smluvních činností v souladu s rozhodnutím o registraci (včetně údajů uvedených v registrační dokumentaci) a s ostatními obecně závaznými předpisy. Objednavatel má zajistit, aby si zhotovitel byl plně vědom všech rizik, jež jsou s produktem nebo prací spojena, a která by mohla způsobit ohrožení jeho prostor, zařízení, pracovníků, jiných materiálů nebo produktů.

7.5. Objednavatel má zajistit, aby všechny zpracované produkty nebo materiály dodané mu zhotovitelem vyhovovaly příslušným specifikacím nebo aby produkty byly propuštěny kvalifikovanou osobou.

Zhotovitel / Příjemce smlouvy

7.6. Zhotovitel musí mít odpovídající prostory a zařízení, znalosti a zkušenosti a kompetentní pracovníky pro úspěšné provádění prací objednaných objednavatelem. Smluvní výrobu nebo kontrolu může převzít pouze výrobce nebo laboratoř, kteří vlastní povolení k výrobě.

7.7. Zhotovitel má zajistit, aby všechny produkty a materiály, které jsou mu dodávány, byly způsobilé pro zamýšlený účel.

7.8. Zhotovitel nemá přesunout žádnou práci, která mu byla v rámci smlouvy svěřena, na třetí osobu bez předchozího posouzení a schválení příslušného ujednání ze strany objednavatele. Dohoda

mezi zhotovitelem a třetí osobou má zajišťovat stejnou informovanost o výrobě a kontrole jakosti, jako je mezi původním objednavatelem a zhotovitelem.

7.9. Zhotovitel nemá provádět žádnou činnost, která by mohla mít nepříznivý vliv na produkt vyráběný nebo zkoušený pro objednavatele.

Smlouva

7.10. Mezi objednavatelem a zhotovitelem má být uzavřena smlouva, která má stanovovat jejich odpovědnosti vzhledem k výrobě a kontrole produktu. Dohoda o technických otázkách má být vypracována kompetentními osobami přiměřeně znalými farmaceutické technologie, zkoušení léčiv a správné výrobní praxe. Všechny dohody týkající se výroby a kontroly musí být odsouhlaseny oběma smluvními stranami a musí být v souladu s rozhodnutím o registraci (včetně údajů uvedených v registrační dokumentaci).

7.11. Ve smlouvě má být stanoven způsob, kterým kvalifikovaná osoba, která bude šarži propouštět do distribuce zajistí že každá šarže byla vyrobena a kontrolována v souladu s požadavky rozhodnutí o registraci (včetně údajů uvedených v registrační dokumentaci).

7.12. Ve smlouvě má být jednoznačně uvedeno, kdo je zodpovědný za nákup, zkoušení a propouštění materiálů, za zpracování a kontrolu jakosti, včetně průběžných výrobních kontrol, a kdo zodpovídá za odběr vzorků a jejich zkoušení. V případě smluvní kontroly má smlouva určovat, zda má zhotovitel odebírat vzorky na pracovišti výrobce.

7.13. Záznamy o výrobě, kontrole jakosti a o distribuci a referenční vzorky mají být uchovávány objednavatelem, nebo mu mají být dostupné. Všechny záznamy, jež jsou důležité pro posouzení jakosti produktu v případě reklamací nebo podezření na závadu, musí být objednavateli dostupné a musí být uvedeny v jeho postupech pro reklamace a stahování.

7.14. Smlouva má opravňovat objednavatele k inspekcím a auditům pracoviště zhotovitele.

7.15. V případě smluvní kontroly má být ve smlouvě uvedena povinnost příjemce smlouvy umožnit inspekci kontrolních laboratoří kompetentní autoritou.

Kapitola 8

Stížnosti a reklamace

Obsah

Zásady
Reklamace
Stahování

Zásady

Všechny reklamace a jiné stížnosti na možné závadné produkty musí být pečlivě prověřeny podle písemných postupů. Pro všechny nepředvídané skutečnosti má být navržen systém pro rychlé a účinné stahování produktů, které jsou vadné nebo u kterých je podezření na závadu.

Reklamace

8.1. Má být určen pracovník odpovědný za vyřizování reklamací a přijímání potřebných nápravných opatření, má mít dostatečný počet pracovníků, kteří mu v této činnosti pomáhají. Není-li tento pracovník současně kvalifikovanou osobou, je nutné, aby kvalifikovaná osoba byla informována o každé reklamaci, jejím prošetření a o každém stahování.

8.2. Mají být vypracovány písemné postupy pro evidenci a vyřizování stížností a reklamací na případné závady přípravků a postupy pro jejich stahování.

8.3. O každé reklamaci na závadu produktu má být pořízen zápis, obsahující všechny podrobnosti a reklamace má být důkladně prošetřena. Obvykle se má na prošetřování reklamací a stížností zúčastnit pracovník odpovědný za kontrolu jakosti.

8.4. Je-li zjištěna závada v určité šarži, nebo je-li na závadu podezření, je třeba posoudit, zda mají být zkontrolovány i jiné šarže, nemají-li stejnou vadu. Zejména je potřebné prověřit šarže, které mohou obsahovat přepracovanou část vadné šarže.

8.5. Všechna opatření a rozhodnutí provedená v důsledku reklamace mají být zaznamenána s odkazem na příslušný záznam o šarži.

8.6. Záznamy o reklamacích mají být pravidelně prověřovány, aby se prokázalo, zda nebudou objeveny specifické nebo opakovaně se vyskytující problémy vyžadující prošetření a případné stažení produktů z trhu.

8.7. Zvláštní pozornost by měla být věnována zjištění, zda příčinou reklamace není padělání.

8.8. Státní ústav pro kontrolu léčiv a Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv dle své působnosti mají být informovány, zvažuje-li výrobce zásahy související s možnou výrobní chybou, sníženou jakostí přípravku, odhaleným paděláním nebo jiným závažným kvalitativním problémem.

Stahování

8.9. Má být určen pracovník odpovědný za organizaci a koordinaci stahování přípravku z trhu, má mít dostatečný počet pracovníků, kteří mu v této činnosti pomáhají, aby bylo možné uskutečnit všechna opatření s náležitou rychlostí. Tento pracovník má být zpravidla nezávislý na oddělení prodeje a marketingu. Není-li tento pracovník současně kvalifikovanou osobou, tato má být informována o každém stahování produktu.

8.10. Mají být vypracovány písemné postupy pro organizování postupů stahování, tyto postupy mají být pravidelně kontrolovány a dle potřeby novelizovány.

8.11. Postupy stahování mají být připraveny tak, aby je bylo možno kdykoliv okamžitě zahájit.

8.12. Kompetentní úřady ve všech státech, do kterých mohly být přípravky distribuovány, mají být okamžitě informovány v případech, kdy mají být přípravky stahovány z důvodu závady nebo podezření na ni.

8.13. 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 dodaným množstvím), včetně exportovaných přípravků a vzorků pro lékaře.

8.14. Stažené produkty mají být patřičně označeny a uskladněny odděleně na bezpečném místě, až do rozhodnutí o jejich dalším osudu.

8.15. O průběhu stahování mají být vedeny záznamy a po ukončení stahování má být vypracována zpráva, obsahující celkovou bilanci množství produktu, které bylo dodáno na trh a množství, které se podařilo vrátit zpět.

8.16. Namátkově má být prověřována účinnost postupů stahování.

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 pořizeny 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.