

# Pokyny pro správnou výrobní praxi

Platnost od: 1. března 2008

## DOPLNĚNÍ K 20. ČÁSTI ÍZENÍ RIZIK PRO JAKOST

### Podmínky a rozsah působnosti

Nový doplněk k 20. části odpovídá pokynům ICH Q9 k řízení rizik pro jakost (QRM). Poskytuje pokyny pro systematický přístup ke QRM usnadňující dodržování požadavků SVP a dalších požadavků na jakost. Zahrnuje principy, které je třeba uplatnit, a příklady pro procesy, metody a nástroje, které lze použít při uplatňování formálního přístupu k řízení rizik pro jakost.

Z důvodů harmonizace byla provedena revize Pokynů pro SVP, část I, kapitola 1, řízení jakosti, doplňující aspekty QRM v rámci systému jakosti. Podobná revize se plánuje u části II Pokynů pro SVP. Další části pokynů pro SVP mohou být upraveny tak, aby zahrnovaly aspekty QRM, v rámci jejich budoucích významných revizí.

Revizí kapitol o řízení jakosti v Pokynech pro SVP, část I a II, se QRM stává integrální součástí systému jakosti u výrobců. Zároveň samotná Příloha 20 však není vytvářet jakákoliv nová regulační opatření; příloha poskytuje pohled mezinárodně uznávaných metod a nástrojů řízení rizik společně se seznamem možného uplatnění podle vlastního uvážení výrobců.

Je zřejmé, že pokyn ICH Q9 byl primárně vytvořen pro účely QRM v oblasti humánních léčivých přípravků. S implementací v rámci Doplněného k 20 jsou přínosy tohoto pokynu, jako jsou postupy, metody a nástroje QRM, dostupné také veterinárnímu sektoru.

Zatímco Pokyny pro SVP jsou určeny především pro výrobce, pokyn ICH Q9 se vztahuje i na další pokyny a obsahuje také specifické části pro regulační orgány. Nicméně z důvodů koherence a celistvosti byl celý pokyn ICH Q9 převeden do Doplněného k 20 Pokynů pro SVP.

Další úvahy v oblasti regulace, jako je například revize „Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information“ a jiné další pokyny publikované EMEA, budou postupně následovat.

### OBSAH

<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>2</b>
<b>2 ROZSAH</b> .....	<b>3</b>
<b>3 PRINCIPY QRM</b> .....	<b>3</b>
<b>4 OBECNÝ PROCES QRM</b> .....	<b>3</b>
<b>4.1 ODPOVĚDNOSTI</b> .....	<b>4</b>
<b>4.2 ZAVEDENÍ PROCESU QRM</b> .....	<b>4</b>
<b>4.3 HODNOCENÍ RIZIK</b> .....	<b>5</b>
<b>4.4 KONTROLA RIZIK</b> .....	<b>6</b>
<b>4.5 SDĚLENÍ RIZIK</b> .....	<b>6</b>
<b>4.6 PŘEHODNOCENÍ RIZIKA</b> .....	<b>6</b>
<b>5 METODIKA ŘÍZENÍ RIZIK</b> .....	<b>7</b>

6 INTEGRACE QRM DO INNOSTÍ PR MYSLU A REGULATORNÍCH AUTORIT .....	7
7 DEFINICE .....	8
8 REFERENCE .....	9
P ÍLOHA I: METODY A NÁSTROJE ÍZENÍ RIZIK.....	11
I.1 ZÁKLADNÍ METODY USNAD UJÍCÍ ÍZENÍ RIZIK .....	11
I.2 ANALÝZA FMEA .....	11
I.3 ANALÝZA FMECA .....	11
I.4 ANALÝZA FTA.....	12
I.5 ANALÝZA HACCP .....	12
I.6 ANALÝZA HAZOP .....	12
I.7 ANALÝZA PHA .....	13
I.8 KLASIFIKACE A FILTRACE RIZIK.....	13
I.9 PODP RNÉ STATISTICKÉ NÁSTROJE.....	14
P ÍLOHA II: MOŽNÁ UPLATN ĚNÍ QRM .....	15
II.1 QRM JAKO SOU ÁST INTEGROVANÉHO ÍZENÍ JAKOSTI .....	15
II.2 QRM JAKO SOU ÁST REGULA NÍCH INNOSTÍ.....	16
II.3 QRM JAKO SOU ÁST VÝVOJE .....	16
II.4 QRM PRO ZA ÍZENÍ, VYBAVENÍ A INŽENÝRSKÉ SÍT .....	16
II.5 QRM JAKO SOU ÁST SKLADOVÉHO HOSPODÁ STVÍ.....	17
II.6 QRM JAKO SOU ÁST VÝROBY .....	18
II.7 QRM JAKO SOU ÁST LABORATORNÍ KONTROLY A STUDIÍ STABILITY.....	18
II.8 QRM JAKO SOU ÁST BALENÍ A ZNA ENÍ.....	19

## 1. Úvod

Principy *ízení rizik* se ú inn uplat ují v mnoha oblastech soukromého a regulatorního sektoru, v etn oblasti financí, poji-t ní, bezpe nosti práce, ve ejného zdraví, farmakovigilance a jsou vyuffivány i orgány regulujícími tyto obory. P estofe v sou asné dob existuje n kolik p íklad vyuffití *ízení rizik pro jakost (QRM)* ve farmaceutickém pr myslu, jedná se o omezené p íklady, které nep edstavují v-echny p ínosy, které ízení rizik nabízí. Krom toho ve farmaceutickém pr myslu je uznáván význam *systém jakosti* a za íná být z ejmé, fe QRM je cennou slofkou efektivního systému jakosti.

B fln je p íjímána definice *rizika* jakoftto kombinace pravd podobnosti *vzniku* –kody a *závařnosti* této –kody. Nicmén je obtířné dosáhnout jednotného pohledu r zných ú astník ů na aplikaci ízení rizik, nebo kařdý z nich m fe vnímat odli-ěné potencionální –kody, vznik r zných –kod m fe ohodnotit odli-nou pravd podobností a odli-ným stupn m závařnosti. Ve vztahu k lé iv m, i kdyřl jsou zde r zné skupiny jako jsou pacienti, léka i, ale i pr mysl i regulatorní autority, je t eba považovat ochranu pacienta prost ednictvím ízení rizik pro jakosti za v c prvo adého významu.

Výroba a používání léčivého přípravku, včetně jeho složení, nezbytně zahrnuje jistý stupeň rizika. Riziko pro jeho jakost je pouze jednou složkou celkového rizika. Je důležité chápat, že *jakost* přípravku je třeba zachovat po celou dobu jeho *životního cyklu* tak, aby vlastnosti, které jsou důležité pro jakost léku (léčivého přípravku), stále odpovídaly těm, které byly použity v klinických studiích. Efektivní použití QRM může dále zajistit vysokou kvalitu léku (léčivého přípravku) pro pacienta tím, že poskytne proaktivní prostředky pro stanovení a kontrolu potenciálních problémů pro jakost během vývoje a výroby. Kromě toho může využití QRM zlepšit rozhodování v případě, že vznikne problém s jakostí. Efektivní QRM může napomoci lepšímu a informovanějšímu rozhodování, může regulační autority lépe ujistit o schopnosti výrobce vypořádat se s potenciálními riziky a může mít pozitivní vliv na rozsah a úroveň regulačního dohledu.

Účelem tohoto dokumentu je nabídnout systematický přístup ke QRM. Dokument slouží jako základní dokument a podklad, který je nezávislý na ostatních dokumentech jakosti ICH, nicméně je podporuje a doplňuje stávající praxi, požadavky, standardy a pokyny v oblasti jakosti v rámci farmaceutického průmyslu a regulačního prostředí. Konkrétně poskytuje pokyny k principům a nástrojům QRM, které mohou umožnit efektivnější a konsistentnější rozhodování na základě rizik, a to jak ze strany regulačních agentur, tak průmyslu, ve smyslu jakosti léčivých látek a léků (léčivých přípravků) po celou dobu životního cyklu přípravku. Záměrem dokumentu není vytvářet další nová očekávání nad rámec stávajících regulačních požadavků.

Není ani vždy vhodné ani vždy nezbytné uplatnit formální postup řízení rizik (aplikovat uznané nástroje a/nebo interní postupy, například standardní operační postupy). Použití neformálních postupů řízení rizik (použití empirických nástrojů a/nebo interních postupů) lze také považovat za přijatelné. Vhodné použití QRM může pomoci splnit povinnosti průmyslu dodržovat regulační požadavky, nicméně této povinnosti nezbavuje ani nenahrazuje vhodnou komunikaci mezi průmyslem a regulačními agenturami.

## 2 Rozsah

Tento pokyn uvádí principy a příklady nástrojů QRM, které lze aplikovat na různé aspekty farmaceutické jakosti. Tyto aspekty zahrnují vývoj, výrobu, distribuci a inspekci a dále předkládání/kontroly postupů po dobu životního cyklu léčivých látek, léků (léčivých přípravků), biologických a biotechnologických přípravků (včetně použití surovin, vstředků, pomocných látek, obalových materiálů a materiálů pro značení léků (léčivých přípravků) a biologických přípravků).

## 3 Principy QRM

Dva základní principy QRM jsou tyto:

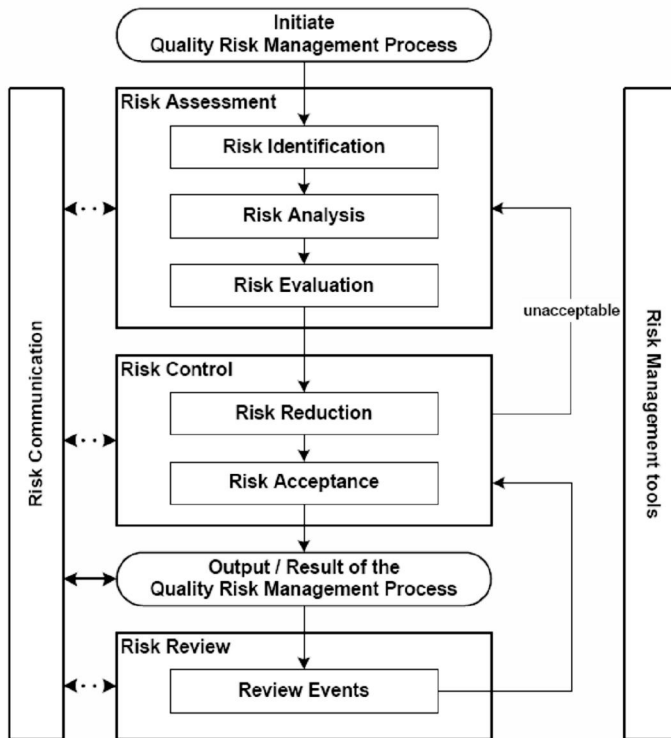
- vyhodnocení rizika pro jakost založené na vědeckých znalostech a v konečném důsledku spojené s ochranou pacienta; a
- prácnost, formálnost a dokumentace procesu QRM odpovídá úrovni rizika.

## 4 Obecný proces QRM

QRM představuje systematický proces posouzení, kontroly, sledování a přehodnocení rizik jakosti léku (léčivého přípravku) po celou dobu životního cyklu přípravku. Model QRM je nastíněn diagramem (obr. 1). Využit lze i jiné modely. Důležitá je každou složkou struktury se měnit

p ípad od p ípadu, ale solidní proces bude zahrnovat zváfení v-ech prvk v takových podrobnostech, jaké odpovídají konkrétnímu riziku.

Obr . 1: P ehled typického procesu QRM



*Risk Review* ó p ehodnocení rizika  
*Risk Communication* ó sd lení rizika  
*Risk Assessment* ó posouzení rizika  
*Risk Evaluation* ó vyhodnocení rizika  
*Risk Control* ó kontrola rizika  
*Risk Analysis* ó analýza rizika  
*Risk Reduction* ó snífení rizika  
*Risk Identification* ó stanovení rizika  
*Review Events* ó p ehodnocení p íhod  
*Risk Acceptance* ó akceptace rizika  
*Initiate Quality Risk Management Process* ó zahájení procesu QRM  
*Output / Result of the Quality Risk Management Process* ó Výstup z/výsledek procesu QRM  
*Risk Management tools* ó nástroje ízení rizik  
*unacceptable* - nep íjatelné

Uzlové body rozhodování nejsou na vý-e uvedeném diagramu znázorn ny, protože k rozhodnutí m fle dojít kdykoliv b hem tohoto procesu. Takovým rozhodnutím m fle být rozhodnutí o návratu k p edchozímu kroku a zji-t ní dal-ích informací, úprav model rizik a dokonce o ukon ení procesu ízení rizik na základ informací, které podporují takovéto rozhodnutí.

Pozn.: šnep íjatelnéõ ve vývojovém diagramu se netýká pouze zákonných, legislativních i regula ních požadavk , ale také pot eby znovu p ezkoumat proces posouzení rizik.

#### 4.1 Odpov dnosti

innosti QRM jsou obvykle, nikoliv v-ak vfdy, provád ny mezioborovými týmy. Kdyfl se týmy sestavují, m ly by vedle osob znalých procesu QRM zahrnout také odborníky z p íslu-ných oblastí (nap . útvar jakosti, obchodní rozvoj, technický útvar, registrace, výroba, prodej a marketing, oblast právní, statistická a klinická).

*Pracovníci, kte í rozhodují, by m li:*

- p evzít odpovědnost za koordinaci QRM v r zných funkcích a odd leních své organizace, a
- zajistit, aby proces QRM byl stanoven, nasazen a zhodnocen a aby byly k dispozici odpovídající zdroje.

#### 4.2 Zavedení procesu QRM

QRM by m l zahrnovat systematické postupy navržené za ú elem koordinace, podpory a zlep-ování v deckého rozhodování o rizicích. Moflné kroky u in né v zavád ní a plánování procesu QRM mohou zahrnovat následující:

- definování problémů a/nebo otázek spojených s riziky, včetně případných předpokladů a uvažovaných potenciálů rizika,
- shromáždění podkladů a/nebo dat o potenciálním nebezpečí, včetně dopadu na zdraví lidí v souvislosti s hodnocením rizika,
- určení vedoucího pracovníka a nezbytných zdrojů,
- stanovení termínů a úkolů a vhodné úrovně rozhodování pro proces řízení rizik.

### 4.3 Hodnocení rizik

Hodnocení rizik se skládá z identifikace nebezpečí a analýzy a vyhodnocení rizik souvisejících s vystavením tomuto nebezpečí (jak je definováno níže).

QRM začíná dobrou definováním popisem problému nebo otázkou spojenou s riziky. Pokud je potenciální riziko správně definováno, bude snadno najít vhodný nástroj řízení rizik (viz příklady v části 5) a druh informací potřebných k řešení otázky rizika. Jako pomůcka pro jasnou definici rizik(a) pro účely posouzení rizik často poslouží tyto tři základní otázky:

1. Co by mohlo selhat?
2. Jaká je pravděpodobnost tohoto selhání?
3. Jaké jsou důsledky (závažnost)?

**Identifikace rizika** představuje systematické využití informací pro stanovení nebezpečí navazující na potenciální rizika nebo popis problému. Informace mohou obsahovat historická data, teoretickou analýzu, informovaná stanoviska a obavy a zájmy provozovatelů. Identifikace rizika odpovídá na otázku „Co by mohlo selhat?“, a to včetně určení možných následků. Tak se získá východisko pro další kroky v procesu QRM.

**Analýza rizika** představuje odhad rizika souvisejícího s určenými nebezpečími. Jedná se o kvalitativní i kvantitativní proces spojení pravděpodobnosti výskytu a závažnosti (kod). V některých nástrojích řízení rizik je jedním z faktorů odhadu rizika také schopnost zjistit (kod) (detekovatelnost).

**Vyhodnocení rizika** porovnává stanovené a analyzované riziko s danými rizikovými kritérii. Vyhodnocení rizika zvažuje důležitost každé z těchto základních otázek.

Při efektivním posuzování rizik je významná robustnost datového souboru, nebo je rozhodující pro kvalitu výstupu. Odhalující předpoklady a racionální zdroje nejistoty zvyšují důvěryhodnost tohoto výstupu a/nebo napomohou určit jeho omezení. Nejistota je daná kombinací neúplných znalostí procesu a jeho předpokládané i nepředpokládané variability. Typickými zdroji nejistoty jsou mezery ve znalostech farmacie a chápání procesu, zdroj (kod) (např. způsob selhání v procesu, zdroje variability) a pravděpodobnost detekce problémů.

Výstupem z posouzení rizik je buď kvantitativní odhad rizika nebo kvalitativní **popis** rozsahu rizika. Pokud je riziko vyjádřeno kvantitativně, použije se numerická pravděpodobnost. Jinak lze riziko vyjádřit pomocí kvalitativních deskriptorů, jako je švýček, střední nebo šnůček, které je třeba definovat maximálně podrobně. Někdy se pro podrobnější vymezení deskriptorů v hodnocení rizika použijí škála rizika. Při kvantitativním posouzení rizika uvádí odhad rizika pravděpodobnost konkrétního důsledku, a to na základě daného souboru okolností, za nichž může riziko vyvstat. Kvantitativní odhad rizika je tedy výsledky pro jeden konkrétní důsledek. Jinak některé nástroje řízení rizik používají relativní měřítko rizika, kdy se kombinují různé úrovně závažnosti a pravděpodobnosti, a tak se vytváří celkový odhad relativního rizika. Mezikroky v procesu hodnocení mohou někdy využívat kvantitativního odhadu rizika.

#### 4.4 Kontrola rizik

*Kontrola rizik* zahrnuje rozhodování o snížení a/nebo akceptaci rizik. Účelem kontroly rizik je **snížit** riziko na přijatelnou úroveň. Pracnost vynaložená na kontrolu rizik by měla být úměrná významu rizika. Pracovníci, kteří rozhodují, by mohli využít různé postupy, včetně analýzy přínosů a nákladů, aby pochopili optimální hladinu kontroly rizik.

Kontrola rizik by se mohla zaměřovat na následující otázky:

- Přesahuje riziko přijatelnou úroveň?
- Co lze učinit ke snížení nebo eliminaci rizik?
- Jaká je vhodná vyváženost přínosů, rizik a zdrojů?
- Vznikají v důsledku kontroly stanovených rizik nějaká nová rizika?

*Snížení rizika* se zaměřuje na procesy zmírnění nebo prevence vzniku rizika pro jakost, pokud toto překročí určenou (přijatelnou) úroveň (viz obr. 1). Snížení rizika by mohlo zahrnovat opatření vedoucí ke snížení závažnosti a pravděpodobnosti –kody. Procesy, které zlepšují detekovatelnost nebezpečí a rizik jakosti lze v rámci strategie kontroly rizik také využít. Implementace opatření směřujících ke zmírnění rizika může do systému vnést nová rizika nebo zvýšit význam jiných stávajících rizik. Proto by mohlo být vhodné znovu se vrátit k posouzení rizik, aby se určily a vyhodnotily jakékoliv případné změny v rizicích po zavedení procesu snižování rizik.

*Akceptace rizika* představuje rozhodnutí o tom, zda riziko bude přijato. Akceptace rizika může mít podobu formálního rozhodnutí o přijetí zbytkového rizika nebo se může jednat o pasivní rozhodnutí, v němž nejsou zbytková rizika specifikována. U některých druhů –kod dokonce ani nejlepší praxe QRM nemůže zcela vyloučit riziko. Za takovýchto okolností se lze shodnout, že byla uplatněna odpovídající strategie QRM a že riziko jakosti je sníženo na určenou (přijatelnou) úroveň. Tato (specifikovaná) přijatelná úroveň bude záviset na mnoha parametrech a je třeba o ní rozhodovat individuálně.

#### 4.5 Sdílení rizik

*Sdílení rizik* je sdílení informací o riziku a řízení rizik mezi pracovníky, kteří rozhodují, a ostatními. Strany spolu mohou komunikovat v jakékoliv fázi procesu řízení rizik (viz obr. 1: přerušované čáry). Výstup/výsledek procesu QRM by měl být vhodně sdílen a zdokumentován (viz obr. 1: nepřerušované čáry). Komunikace může zahrnovat komunikaci mezi zainteresovanými osobami, například regulátory a přímým, nepřímým a pacientem, v rámci podniku, přímým i regulačním orgánům apod. Sdílené informace se mohou vztahovat k existenci, povaze, formě, pravděpodobnosti, závažnosti, přijatelnosti, kontrole, zacházení, detekovatelnosti i jiným aspektům rizika pro jakost. Komunikace se nemusí uskutečňovat ohledně akceptace každého rizika. Komunikace o rozhodnutích QRM mezi přímým a regulačními orgány může probíhat prostřednictvím stávajících kanálů, jak je uvedeno v příloze a pokynech.

#### 4.6 Přehodnocení rizika

Řízení rizik by mělo být přirozenou součástí procesu řízení jakosti. Je třeba zavést mechanismus pro přehodnocení nebo monitorování přínosů.

Výstupy/výsledky procesu řízení rizik je třeba znovu zhodnotit, aby byly zohledněny nové poznatky a zkušenosti. Jakmile se zavede proces QRM, měl by se i nadále používat pro přínosy, které by mohly mít vliv na povodní rozhodnutí QRM, a to bez ohledu na to, zda se jedná o plánované události (například výsledky přehodnocení pípravku, inspekce, audity, kontrola změny) nebo neplánované přínosy (například povodní pířina z –etnění selhání, stažení). Frekvence jakéhokoliv

přehodnocení by měla vycházet z úrovně rizika. Přehodnocení rizika by mohlo zahrnovat přehodnocení rozhodnutí o akceptaci rizika (část 4.4.).

## 5 Metodika řízení rizik

QRM podporuje vdecký a praktický přístup k rozhodování. Poskytuje dokumentované, transparentní a reprodukovatelné metody, jak dosáhnout krok v procesu QRM na základě aktuálních znalostí o posuzování pravděpodobnosti, závažnosti a někdy detekovatelnosti rizika.

Rizika pro jakost byla tradičně posuzována a řízena nejrůznějšími neformálními způsoby (empirickými a/nebo interními postupy), východiskem mohla být například kompilace pozorování, trendů a dalších informací. Tyto přístupy i nadále poskytují užitečné informace, které mohou podporovat taková témata, jako je například řešení stížností, závad jakosti, odchylek a alokace zdrojů.

Kromě toho mohou regulátoři a farmaceutický průmysl posuzovat a řídit rizika pomocí uznávaných nástrojů a/nebo interních postupů (například standardních operačních postupů) pro řízení rizik. Následuje neúplný seznam nástrojů, kterých z těchto nástrojů (další podrobnosti jsou uvedeny v Příloze 1 a v kapitole 8):

- Základní metody usnadňující řízení rizik (vývojové diagramy, kontrolní listy apod.)
- Analýza možných selhání a jejich důsledků (FMEA, Failure Mode Effects Analysis)
- Analýza možných selhání, jejich důsledků a závažnosti (FMECA, Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)
- Analýza stromu chyb (FTA, Fault Tree Analysis)
- Analýza nebezpečí a kontroly kritických bodů (HACCP, Hazard Analysis and Critical Control Points)
- Analýza ohrožení provozuschopnosti (HAZOP, Hazard Operability Analysis)
- Předběžná analýza ohrožení (PHA, Preliminary Hazard Analysis)
- Klasifikace a filtrace rizik
- Podporované statistické nástroje

Měly by být vhodné uplatnit tyto nástroje v konkrétních oblastech týkajících se jakosti léčivých látek a léčivých přípravků. Metody QRM a podporované statistické nástroje lze kombinovat (například pravděpodobnostní odhad rizik). Kombinované použití nabízí flexibilitu, která může usnadnit aplikaci principů QRM.

Stupeň přesnosti a formálnosti aplikace QRM by měl vyjadřovat dostupné znalosti a měl by odpovídat složitosti a/nebo kritičnosti daného problému.

## 6 Integrace QRM do činností průmyslu a regulatorních autorit

QRM je proces, který podporuje vdecké a praktické rozhodování, když je zaplaveno do systému jakosti (viz Příloha II). Jak bylo nastíněno v Úvodu, vhodné uplatnění QRM nezbavuje průmysl povinnosti plnit regulační požadavky. Nicméně efektivní QRM může usnadnit lepší a informovanější rozhodování, a může pro regulátory znamenat větší záruku toho, že společnost je schopna vypořádat se s potenciálními riziky, a může ovlivnit rozsah a úroveň přímého regulatorního dohledu. Kromě toho může QRM podpořit lepší vyvíjení zdrojů v-emi stranami.

Vykolení pracovníků průmyslu i regulačních orgánů v procesech QRM zajistí lepší pochopení postupů rozhodování a zvýší důvěru v ryhodnost výsledků QRM.

QRM by mělo být vhodným způsobem zaplaveno do stávajících činností a zdokumentováno. Příloha II uvádí příklady situací, v nichž uplatnění procesu QRM může poskytnout informace,

kteře lze vyuřít v ad r zných innořtí v oblasti farmacie. Tyto p řklady slouřfí pouze pro ilustraci a jejich v ý et nelze považovat za definitivní í vy erpávající. Cílem t chto p řklad není vytvo řt řládná nová o ekávání nad rámec pořladavk stanovených stávajícími p edpisy.

P řklady pro innořti pr myslu a regulace (viz P řloha II):

- řzení jakosti

P řklady pro provozní a dal-í innořti pr myslu (viz P řloha II):

- Vývoj
- Vybavení, za řzení a infleřrské řt
- Skladové hospodá řtví
- Vlastní výroba
- Laboratorní kontrola a zkou-ky stability
- Balení a zna ění

P řklady pro regula ní innořti (viz P řloha II):

- innořti inspekce a posuzování

P estofe regula ní rozhodnutí budou í nadále řin na regionáln ě, jednotné chápání a uplat ování princip QRM by mohlo z v ý-řt vzájemnou d v ru a podpo řt jednotn ě-ř rozhodování regulátor vycházející ze stejných informací. Tato spolupřáce by mohla b ýt v ýznamná p ř tvorbu politik a pokyn ř integrujících a podporujících praxe QRM.

## 7 Definice

*Pracovník, kteřý rozhoduje (Decision maker(s))* ř osoba kompetentní a oprávn ěná k tomu, aby mohla vhodn ě a v řas rozhodovat v otázkách QRM.

*Detekovatelnost (Detectability)* ř schopnost odhalit nebo stanovit existenci, p řítomnost nebo skute nost nebezpe ří.

*řkoda (Harm)* ř úřma na zdraví, v etn ě po-kození, k n muřl m řle dořít v d sledku ztráty kvality í dostupnosti p řpravku

*Nebezpe ří (Hazard)* ř potencionáln ě zdroj řkody (ISO/IEC Pokyn 51)

*řivotní cyklus p řpravku (Product Lifecycle)* ř v-řchny řáze existence p řpravku, od po řáte ního v ývoje, p řes uvedení na řřh a řl po ukon ění jeho výroby

*Jakost (Quality)* ř míra, do nířl soubor inherentních vlastností p řpravku, systému nebo procesu spl ũje pořladavky (viz definici ICH Q6a konkrětn ě pro řjakost ř lé ivě látky a řék (řé ivých p řpravk ě)).

*QRM, řzení rizik jakosti (Quality risk management)* ř systematický proces posuzování, kontroly, řd lování a p řhodnocování rizik jakosti řé iva po celou dobu jeho řřivotního cyklu.

*Systěm jakosti (Quality system)* ř souhrn v-řch aspekt ř systému, kteřý implementuje politiku jakosti a zaji- ũje pln ění cíl ě v oblasti jakosti.

*Pořladavky (Requirements)* ř explicitní nebo implicitní pot eby í o ekávání pacient ě nebo osob, kteře je zastupují (nap ř. zdravotník ě, regulátor ě a zákonodárc ě). V tomto dokumentu řpořladavky ř zahrnuj ř nejenom zákonně, legislativní ě ř regula ní pořladavky, ale také takověto pot eby a o ekávání.

*Riziko (Risk)* ó kombinace pravd podobnosti vzniku –kody a závařnosti této –kody (ISO/IEC Pokyn 51).

*Akceptace rizika (Risk acceptance)* ó rozhodnutí o p íjetí rizika (ISO Pokyn 73).

*Analýza rizik (Risk analysis)* ó odhad rizika spjatého se stanoveným nebezpe ím.

*Posouzení rizika (Risk assessment)* ó systematický proces uspo řádání informací takovým zp sobem, aby podporovaly rozhodování o riziku, které má být u in no v rámci procesu ízení rizik. Sestává z ur ení nebezpe í a analýzy a vyhodnocení rizik souvisejících s vystavením tomuto nebezpe í.

*Sd lení rizik (Risk communication)* ó sdlení informací o riziku a ízení rizik mezi pracovníkem, který rozhoduje, a dalšími ú astníky.

*Kontrola rizika (Risk control)* ó kroky, jimiř se realizují rozhodnutí o ízení rizik (ISO Pokyn 73)

*Vyhodnocení rizika (Risk evaluation)* ó porovnání odhadovaného rizika s danými kritérii rizika pomocí kvantitativní a kvalitativní –kály s cílem stanovit význam rizika.

*Identifikace rizika (Risk identification)* ó systematické vyuffívání informací pro stanovení potenciaálních zdroj –kod (nebezpe í) souvisejících s otázkou rizika nebo popisem problému.

*ízení rizik (Risk management)* ó systematické uplat ování politik, postup a praxí ízení rizik v úkolech posouzení, kontroly, sd lování a p ehodnocování rizika.

*Snířlení rizika (Risk reduction)* ó kroky podniknuté ke snířlení pravd podobnosti vzniku –kody a závařnosti této –kody.

*P ehodnocení rizika (Risk review)* ó p ehodnocování nebo sledování výstup /výsledk procesu ízení rizik, p í emř se (je-li to vhodné) uplat ují nové poznatky a zku –nosti týkající se daného rizika.

*Závařnost (Severity)* ó m ítko možných d sledk nebezpe í.

*Dot ená osoba (Stakeholder)* ó jakákoliv fyzická osoba, skupina nebo organizace, která m fle ovlivnit riziko nebo být ovlivn na í cítit se ovlivn na rizikem. Pracovníci, kte í rozhodují, mohou být zároveň ú astníky. Pro ú ely tohoto pokynu jsou primárními ú astníky pacient, zdravotník, regula ní orgán a pr mysl.

*Trend (Trend)* ó statistický termín vyjad ující sm r nebo rychlost zm ny prom nné (prom nných).

## **8 Reference**

ICH Q8 Pharmaceutical development

ISO/IEC Guide 73:2002 - Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards

ISO/IEC Guide 51:1999 - Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center 2002, ISBN 1928593739

IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA)

IEC 60812 Analysis Techniques for system reliabilityô Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209

WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.

IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP)

ISO 14971:2000 - Application of Risk Management to Medical Devices

ISO 7870:1993 - Control Charts

ISO 7871:1997 - Cumulative Sum Charts

ISO 7966:1993 - Acceptance Control Charts

ISO 8258:1991 - Shewhart Control Charts

What is Total *Quality Control*?; *The Japanese Way*, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu, 1985, ISBN 0139524339

## **P íloha I: Metody a nástroje ízení rizik**

Úelem této p ílohy je poskytnout obecný p ehled a odkazy na n které primární nástroje, které mohou poufít reguláto i a pr mysl v QRM. Odkazy jsou za len ny jako pom cka pro získání dal-ích poznatk a podrobností o konkrétním nástroji. Nejedná se o vy erpávající seznam. Je d leflité mít na pam ti, že fládný nástroj i soubor nástroj nelze vyufít pro v-echny situace, kdy se uplat uje QRM.

### **I.1 Základní metody usnad ující ízení rizik**

N které z jednoduchých technik, které se b fln poufívají pro strukturování ízení rizik pomocí uspo ádání dat a usnadn ní rozhodování, jsou tyto:

- Vývojové diagramy
- Kontrolní listy
- Mapování proces
- Diagram p í in a následk (jinak téfl Ishikaw v diagram i diagram rybí kost)

### **I.2 Analýza FMEA**

FMEA (viz IEC 60812) umofl uje vyhodnocení mofných zp sob selhání v procesech a jejich pravd podobný dopad na výsledky a/nebo vlastnosti p ípravku. Jakmile se mofné zp soby selhání stanoví, lze poufít sníflení rizika pro eliminaci, zachování, zmírn ní i kontrolu potencionálních selhání. Analýza FMEA je založena na znalostech p ípravku a procesu. Metodicky rozkládá rozbor komplexních proces na zvladatelné kroky. Jedná se o silný nástroj pro shrnutí d leflitých mofností selhání, faktor zp sobujících tato selhání a pravd podobných dopad t chto selhání.

#### *Mofné oblasti vyufítí*

Analýzu FMEA lze vyufít pro stanovení priorit rizik a sledování efektivity inností kontroly rizik. Lze ji uplatnit u za ízení a vybavení a poufít ji pro analýzu výrobní innosti a jejího vlivu na p ípravek nebo proces. Identifikuje prvky/ innosti v rámci systému, které zvy-ují jeho zranitelnost. Výstup/výsledek analýzy FMEA je mofno vyufít jako podklad pro koncepci nebo dal-í analýzu i jako vodítka pro nasazení zdroj .

### **I.3 Analýza FMECA**

Analýzu FMEA lze roz-í it tak, aby zahrnula –et ení stupn závažnosti d sledk , pravd podobnost jejich vzniku a jejich detekovatelnost ó tak vzniká analýza mofných selhání, jejich d sledk a závažnosti (FMECA; viz IEC 60812). K tomu, aby bylo mofno takovouto analýzu uskute nit, je t eba stanovit specifikace p ípravku nebo procesu.

FMECA m flé ur it místa, kde by mohlo být vhodné p íjmout dopl ující preventivní opat ení, aby se minimalizovala rizika.

#### *Mofné oblasti vyufítí*

Uplatn ní analýzy FMECA ve farmaceutickém pr myslu se p edpokládá p edev-ím u selhání a rizik souvisejících s výrobním postupem; nicmén e neomezuje se pouze na toto poufítí. Výstupem analýzy FMECA je relativní šškóreř rizik pro jednotlivé zp soby selhání, které se poufívá pro klasifikaci t chto zp sob podle relativních rizik.

## I.4 Analýza FTA

Nástroj FTA (viz IEC 61025) představuje přístup, který předpokládá selhání funkčnosti přístroje nebo procesu. Tento nástroj vyhodnocuje selhání systému (nebo subsystému) jedno po druhém, přičemž může kombinovat více příčin selhání tak, že určí kauzální vztahy. Výsledky se znázorňují obrazovými podobami stromů různých chyb. Na každé úrovni stromu jsou popsány kombinace různých chyb logickými operátory (A, NEBO apod.). Analýza FTA je založena na odborném pochopení procesu, z něhož vychází identifikace kauzálních faktorů.

### *Mofné oblasti využití*

Analýzu FTA lze využít k zjištění cest k porušení selhání. Lze ji uplatnit při identifikaci střílností nebo odchylek, kdy umožní úplné pochopení jejich příčin a zajištění, že zamýšlené zlepšení plně vyřeší otázku a nepovede ke vzniku dalších problémů (tj. vyřeší jeden problém, ale vyvolá další). Analýza FTA představuje úžinný nástroj pro vyhodnocení toho, jak nkolik různých faktorů ovlivňuje daný problém. Výstup analýzy FTA zahrnuje vizuální znázornění způsobů selhání. Je užitečný jak pro posouzení rizik, tak pro rozvoj programů sledování.

## I.5 Analýza HACCP

Analýza HACCP představuje systematický, proaktivní a preventivní nástroj pro zajištění jakosti, spolehlivosti a bezpečnosti přístroje (viz WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7). Jedná se o strukturovaný přístup, který uplatňuje technické a vědecké principy s cílem analýzy, vyhodnocení, prevence a kontroly rizika i neřádných děln sledků nebezpečí daných návrhem, vývojem, výrobou a používáním přístroje.

Analýza HACCP sestává z následujících sedmi kroků :

- (1) uskutečnění analýzy nebezpečí a identifikace preventivních opatření pro každý krok procesu,
- (2) stanovení kritických kontrolních bodů ,
- (3) stanovení kritických limitů ,
- (4) zavedení systému sledování kritických kontrolních bodů ,
- (5) stanovení nápravného opatření, které je třeba přijmout, pokud sledování ukazuje, že kritické kontrolní body nejsou pod kontrolou,
- (6) zavedení systému ověření toho, zda systém HACCP funguje efektivně ,
- (7) zavedení systému dokumentace.

### *Mofné oblasti využití*

Analýzu HACCP lze využít pro stanovení a řízení rizik souvisejících s fyzikálními, chemickými i biologickými nebezpečími (včetně mikrobiologické kontaminace). Analýza HACCP je velmi užitečná, pokud je chápání přístroje a procesu dostatečně komplexní na to, aby podporovalo identifikaci kritických kontrolních bodů . Výstupem analýzy HACCP je informace pro řízení rizik, která usnadňuje sledování kritických bodů nejenom ve výrobním procesu, ale také v jiných fázích životního cyklu.

## I.6 Analýza HAZOP

Analýza HAZOP (viz IEC 61882) vychází z teorie, která předpokládá, že rizikové události jsou způsobeny odchylkami od koncepce i provozních záměrů . Jedná se o systematickou techniku brainstormingu, jíž se identifikují nebezpečí pomocí tzv. klíčových slov. Tato klíčová slova (šguide-words, např. Neřádný, Více, Kromě , část apod.) se aplikují na příslušné parametry

(např. kontaminace, teplota), a tak napomáhají stanovit potencionální odchylky od běžného použití nebo koncepcí záměrů. Často se využívá týmu osob s odbornými zkušenostmi na poli koncipování a uplatnění procesů nebo přípravků.

#### *Mofné oblasti využití*

Analýzu HAZOP lze využít ve výrobních postupech, včetně kontrahované výroby a formulace i dodavatelských vztazích, zařízeních a vybavení pro léčiva. Jejím hlavním použitím je dále aplikace ve farmaceutickém průmyslu při vyhodnocování bezpečnostních rizik procesů. Podobně jako u analýzy HACCP je výstupem analýzy HAZOP seznam vlastností kritických z hlediska řízení rizik. To napomáhá pravidelnému sledování kritických bodů ve výrobním procesu.

## **I.7 Analýza PHA**

Analýza PHA představuje analytický nástroj založený na aplikaci předchozích zkušeností i poznatků nebezpečí i selhání pro účely identifikace budoucích nebezpečí, nebezpečných situací a událostí, které by mohly způsobit nehody, a dále pro odhad pravděpodobnosti jejich výskytu v dané vlastnosti, zařízeních, přípravcích i systému. Tento nástroj sestává z: 1) identifikace možností výskytu rizikové události, 2) kvalitativního vyhodnocení rozsahu možného újmu i poškození zdraví, kterému by následně mohlo dojít, a 3) relativní klasifikace nebezpečí vycházející z kombinace závažnosti a pravděpodobnosti výskytu a 4) identifikace možných nápravných opatření.

#### *Mofné oblasti využití*

Analýza PHA může být využita například v rozboru stávajících systémů i stanovení priorit nebezpečí tam, kde okolnosti neumožňují uplatnění komplexnější metody. Lze ji využít u koncepcí přípravků, procesů i zařízení, i pro hodnocení typu nebezpečí u obecného typu přípravků, poté tedy přípravků a konečně konkrétního přípravku. Analýza PHA se velmi často používá v raných fázích vývoje projektu, kdy je k dispozici jen málo informací o koncepcích podrobnostech i provozních postupech; je tedy často předchůdcem dalších studií.

Nebezpečí určená analýzou PHA se obvykle dále posuzují pomocí dalších nástrojů pro řízení rizik, jako jsou ty, které zmíní uje tato část.

## **I.8 Klasifikace a filtrace rizik**

Klasifikace a filtrace rizik je nástroj pro srovnání a klasifikaci rizik. Klasifikace rizik v komplexních systémech obvykle vyřazuje vyhodnocení mnoha různých kvantitativních a kvalitativních faktorů jednotlivých rizik. Tento nástroj zahrnuje rozložení základní otázky rizika do tolika složek, kolik je potřeba k podchycení faktorů obsažených v daném riziku. Tyto faktory se kombinují do jediného skóre relativních rizik, které lze pak využít pro klasifikaci rizik. Šť Filtry, způsob vážení faktorů nebo hranic skóre rizik, lze použít pro upřesnění klasifikace rizik cílem řízení i politiky.

#### *Mofné oblasti využití*

Klasifikaci a filtraci rizik lze použít ke stanovení priorit výrobních míst z hlediska inspekcí/kontrol prováděných regulátory nebo průmyslem. Metody klasifikace rizik jsou zvláště užitečné v situacích, kdy je portfolio rizik a jejich základních důsledků, které je třeba řídit, diverzifikované a obtížné se porovnávat pomocí jediného nástroje. Klasifikace rizik je užitečná tehdy, pokud vedení potřebuje vyhodnotit rizika posouzená kvalitativně i kvantitativně v rámci jedné organizační struktury.

## I.9 Podporné statistické nástroje

Statistické nástroje mohou podporovat a usnadňovat QRM. Mohou umožnit efektivní posouzení dat, napomoci při stanovování významu datových souborů a podpořit spolehlivější rozhodování. Výčet některých hlavních statistických nástrojů používaných ve farmaceutickém průmyslu je zde:

- (i) Regulační diagramy, například:
  - Pějímací regulační diagramy (viz ISO 7966)
  - Regulační diagramy pro aritmetický průměr s výstražnými mezemi (viz ISO 7873)
  - Diagramy pro metodu kumulovaných součtů (viz ISO 7871)
  - Shewhartovy regulační diagramy (viz ISO 8258)
  - Válcový pohyblivý průměr
- (ii) Navrhování experimentů (DOE)
- (iii) Histogramy
- (iv) Paretovy diagramy
- (v) Analýza způsobilosti procesu

## **Příloha II: Možná uplatnění QRM**

Cílem této přílohy je stanovit možná využití principů a nástrojů QRM ze strany průmyslu a regulátorů. Nicméně výběr konkrétních nástrojů řízení rizik zcela závisí na konkrétních skutečnostech a okolnostech.

Tyto příklady jsou předkládány pro ilustraci a slouží pouze jako návrhy možného využití QRM. Cílem této přílohy není vytvořit žádnou novou metodiku nad rámec stávajících regulačních požadavků.

### **II.1 QRM jako součást integrovaného řízení jakosti**

#### **Dokumentace**

Přehodnocení stávající interpretace a aplikace regulačních požadavků.

Stanovení vhodnosti obsahu a/nebo rozvinutí obsahu SOP, pokynů apod.

#### **Tréninkování a vzdělávání**

Stanovení vhodnosti základního a následných školení podle vzdělání, zkušeností a pracovních návyků pracovníků a dále na základě pravidelného hodnocení předchozích školení (např. jejich efektivity).

Stanovení školení, zkušeností, kvalifikace a fyzických schopností, které umožní pracovníkům provádět činnosti spolehlivě a bez nečekaných vlivů na jakost výrobku.

#### **Závady jakosti**

Vytvoření platformy pro stanovení, vyhodnocení a sledování potenciálního dopadu poklesu na závažnost jakosti, státnosti, trendu, odchylky, četnosti, výsledku nevyhovujícímu specifikacím apod.

Pomoc při sledování rizik a stanovení vhodných kroků pro řešení významných závad v jakosti společně s regulačními orgány (např. stažení).

#### **Kontroly/inspekce**

Stanovení frekvence a rozsahu kontrol, interních i externích, při zohlednění takových faktorů, jako jsou:

- Stávající právní požadavky
- Celkový stav dodržování předpisů a historie společnosti v řízení
- Robustnost činností v oblasti QRM v dané společnosti
- Komplexnost závodu
- Komplexnost výrobního procesu
- Komplexnost výrobku a jeho lébný význam
- Počet a významnost závad jakosti (např. stažení)
- Výsledky předchozích kontrol/inspekcí
- Hlavní změny v budovách, zařízeních, procesech, klíčových pracovnících
- Zkušenosti s výrobou výrobku (např. frekvence, objemy, počet případů)
- Výsledky zkoušek provedených v oficiálních výrobních laboratořích

#### **Pravidelné přehodnocování**

Výběr, vyhodnocení a interpretace trendových výsledků dat v rámci přehodnocení jakosti výrobku.

Interpretace dat sledování (např. pro podporu posouzení vhodnosti revalidace nebo změny v odběru vzorků).

### **ízení zm n / kontrola zm n**

ízení zm n na základ znalostí a informací postupn získaných p i farmaceutickém vývoji a výrob .

Vyhodnocení dopad zm n na dostupnost kone ného p ípravku.

Vyhodnocení dopad zm n v za ízení, vybavení, materiálu, výrobním postupu nebo technických p evodech na jakost p ípravku.

Stanovení vhodných krok p edcházejících implementaci zm ny, nap . dopl kové testování, (re)kvalifikace, (re)validace nebo komunikace s regulátory.

### **Pr b fné zlep-ování**

Usnadn ní pr b fného zlep-ování v procesech v rámci celého flivotního cyklu p ípravku.

## **II.2 QRM jako sou ást regula níh inností**

### **innosti inspekce a posuzování**

Pomoc p i p id lování zdroj , v etn nap . plánování a etnosti inspekcí a intenzit inspekcí a posuzování (viz ást šKontroly v p íloze II.1).

Hodnocení významu nap . závad v jakosti, potencionálních stažení a zji-t ní z inspekci.

Stanovení vhodnosti a typu poinspek ního regula ního následného sledování.

Vyhodnocení informací p edkládaných pr myslem, v etn informací o farmaceutickém vývoji.

Vyhodnocení dopad navrhovaných zm n.

Identifikace rizik, o nichfl je t eba informovat dal-í inspektory a posuzovatele s cílem napomoci lep-ímu pochopení mořností kontroly rizik (nap . parametrické propou-t ní, PAT (Process Analytical Technology)).

## **II.3 QRM jako sou ást vývoje**

Navrření kvalitního p ípravku a jeho výrobního procesu tak, aby byla bez výkyv zaji-t na zamý-lená funkce p ípravku (viz ICH Q8).

Zvý-ení znalostí o funkci p ípravku v -írokové -ále materiálních atribut (nap . zrnitost, obsah vlhkosti, pr tokové vlastnosti), mořností zpracování a procesních parametr .

Posouzení kritických atribut surovin, edidel, výchozích surovin ú inné lé ivé látky (API), ú inných lé ivých látek, pomocných látek nebo obalových materiál .

Stanovení odpovídajících specifikací, identifikace kritických procesních parametr a zavedení výrobních kontrol (nap . vyuffívání informací z vývojových farmaceutických studií týkajících se klinického významu nebo atribut jakosti i schopnosti kontrolovat je b hem zpracování).

Snířlení variability jakostních atribut :

- snířlení vad p ípravku a materiál ,
- snířlení výrobních vad.

Posouzení pot eby dal-ích studií (nap . bioekvivalence, stability) vztahujících se k p echodu za laboratorního m ítku do výrobního a transferu technologií.

Vyuffití konceptu šdesign space (viz ICH Q8).

## **II.4 QRM pro za ízení, vybavení a inřenýrské síť**

### **Návrh za ízení/vybavení**

Stanovení vhodných zón p i projektování budov a za ízení, nap . :

- Pohyb materiálu a personálu
- Minimalizace kontaminace
- Deratizační opatření
- Prevence zámny
- Otevřená zaízení versus uzavřená zaízení
- ísté místnosti versus izolátorové technologie
- Vyhrazená í segregovaná zaízení/vybavení

Stanovení vhodných materiálů zaízení a kontejnerů p ícházejících do styku s p ípravky (nap . výrob r t ídy nerezové oceli, t snících vlofk, mazadel).

Stanovení vhodných infleýrských síí (nap . pára, plyny, zdroje elekt iny, stla ený vzduch, topení a klimatizace, voda).

Stanovení vhodné preventivní údrfbly pro související vybavení (nap . soupis nezbytných náhradních díl ).

### **Hygienické aspekty zaízení**

Ochrana p ípravku p ed nebezpe ím plynoucím z prost edí, v etn chemických, mikrobiologických a fyzikálních nebezpe í (nap . ur ení vhodného od vu, hygienické otázky).

Ochrana prost edí (nap . personál, potenciál k íflové kontaminace) p ed nebezpe ím souvisejícím s výrobou p ípravku.

### **Kvalifikace zaízení/vybavení/infleýrských síí**

Stanovení rozsahu kvalifikace zaízení, budov a výrobního vybavení a/nebo laboratorních p ístroj (v etn pat í ných metod kalibrace).

#### **i-t ní zaízení a kontrola prost edí**

Diferenciace snah a rozhodnutí vycházejících z ú elu pouflití (nap . víceú elové oproti jednoú elovému, -arfle oproti pr b ílné výrob ).

Stanovení p íjatelných (specifikovaných) limitů validace i-t ní.

### **Kalibrace/preventivní údrfbba**

Nastavení vhodných harmonogramů kalibrace a údrfbly.

### **Po íta ové systémy a po íta ov ízení vybavení**

Výb r designu po íta ového hardwaru a softwaru (nap . modulární, strukturovaný, tolerance chyb).

Stanovení rozsahu validace, nap .:

- Identifikace kritických parametrů výkonnosti
- Výb r požadavků a designu
- Revize kódu
- Rozsah testování a testovací metody
- Spolehlivost elektronických záznamů a podpis

## **II.5 QRM jako sou íst skladového hospodá ství**

### **Posouzení a vyhodnocení dodavatelů a smluvních výrobců**

Zaji-t ní komplexního vyhodnocení dodavatelů a smluvních výrobců (nap . kontroly, dodavatelské smlouvy o jakosti).

### **Výchozí suroviny**

Posouzení rozdílů a možných rizik jakosti souvisejících s variabilitou výchozích materiálů (např. stabilita, způsob syntézy).

### **Použití materiálů**

Stanovení toho, zda je vhodné používat materiál v karanténě (např. pro další interní zpracování).

Stanovení vhodnosti opakovaného zpracování, zpracování, použití vráceného zboží.

### **Podmínky skladování, distribuce a logistika**

Posouzení podmínkami opatření k zajištění zachování vhodných podmínek skladování a přepravy (např. teplota, vlhkost, návrh kontejneru).

Stanovení vlivu nesrovnalostí v podmínkách skladování i přepravy na jakost přípravku (např. řízení chladového režimu) ve spojitosti s dalšími pokyny ICH.

Zachování infrastruktury (např. kapacity pro zajištění vhodných podmínek přepravy, dočasného skladování, manipulace s nebezpečnými materiály a kontrolovanými látkami, celní odbavení).

Poskytnutí informací pro zajištění dostupnosti léčiv (např. klasifikace rizik pro dodavatelské režimy).

## **II.6 QRM jako součást výroby**

### **Validace**

Stanovení rozsahu činností verifikace, kvalifikace a validace (např. analytické metody, procesy, vybavení a metody řízení).

Stanovení rozsahu činností následného sledování (např. odběr vzorků, monitorování a opakovaná validace).

**Odlišení kritických a nekritických kroků v procesech pro účely snazšího navržení validační studie.**

### **Mezioperační a průběžné odběry vzorků a zkoušení**

Vyhodnocení frekvence a rozsahů mezioperačních a průběžných výrobních kontrolních zkoušek (např. za účelem odvození snížené míry zkoušení v podmínkách doložené kontroly).

Vyhodnocení a odvození aplikace PAT (Process Analytical Technologies) společně s parametrickým propouštěním a propouštěním v reálném čase.

### **Plánování výroby**

Stanovení odpovídajícího plánování výroby (např. vyhrazených, kampanových a souběžných sekvencí výrobního procesu).

## **II.7 QRM jako součást laboratorní kontroly a studií stability**

### **Výsledky nevyhovující specifikací**

Stanovení potenciálních povodních příčin a nápravných opatření během etické výsledky nevyhovujících specifikací.

### **Lhůty retestace/data ukončení použitelnosti**

Vyhodnocení adekvátnosti skladování a zkoušení meziproduktů, pomocných látek a výchozích surovin.

## **II.8 QRM jako součást balení a značení**

### **Návrh obal**

Navržení sekundárního balení jako ochrany primárního zabaleného přípravku (např. pro zajištění autentičnosti přípravku, integritnosti údajů na obalu).

### **Výběr systému uzavření kontejneru**

Stanovení kritických parametrů systému uzavření kontejneru.

### **Kontroly značení**

Navržení postupů kontroly značení na základě možnosti vzniku záměrných vztahujících se na značení různých přípravků, včetně různých verzí téhož značení.

---