

Pokyn ÚSKVBL/INS/VYR – 01/2006

Doplnění Pokynů pro správnou výrobní praxi

Platnost od: uvedeno dále u jednotlivých změn (aktualizace odkazů 2008)

Platnost do: není omezeno

Mění a doplňuje: Doporučené postupy uplatňování správné výrobní praxe (nově Pokyny pro SVP)

Zrušuje/nahrazuje: -

Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv jako národní kompetentní autorita v oblasti veterinárních léčiv zveřejňuje na základě § 12 odst. 2 písm. e) zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů (dále jen zákon), Pokyny pro správnou výrobní praxi tak, jak je zveřejňuje Evropská Komise (dále jen Komise) v Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské Unii, Svazek IV – Pokyny pro správnou výrobní praxi. Podle požadavku § 41b písm. i) a § 41g zákona je výrobce léčivých přípravků nebo výrobce léčivých látek povinen dodržovat zásady a pokyny pro SVP pro léčivé přípravky, resp. léčivé látky, stanovené předpisy Společenství.

Tímto pokynem ÚSKVBL vydává upřesňující pokyny v souladu s revizemi a doplněním provedenými Komisí. Dále uvedené pokyny jsou překladem příslušných textů zveřejněných Komisí v „The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practices“. Originální verze pokynů je dostupná na internetové stránce Komise http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4_en.htm. Zde je třeba připomenout, že od 1.5.2004 je výrobce podle § 41b písm. i) zákona povinen dodržovat přímo pokyny vydávané Komisí, tedy bez čekání na jejich převádění do pokynů ÚSKVBL.

Pro velký rozsah tohoto pokynu nepublikujeme celé Pokyny pro správnou výrobní praxi ve Věstníku ÚSKVBL, ale jeho úplné znění naleznete na internetové stránce ÚSKVBL www.uskvbl.cz, v části inspekce. V dalším textu jsou uvedeny pouze změny, které se týkají revidovaných částí Pokynů pro SVP, tj. úvodní části celého dokumentu, částí kapitol 1, 6 a 8. V kapitole 6 je dále doplněn odkaz na nový Doplněk 19, platný od 1. června 2006, který bude blíže specifikovat požadavky pro referenční a retenční vzorky. Tento doplněk bude publikován samostatně.

S platností od 1. ledna 2006 byla provedena restrukturalizace Pokynů pro SVP, kdy byly rozděleny do dvou základních částí (Part I a Part II) a následných doplňků. Část I se týká léčivých přípravků a Část II léčivých látek. Komise zveřejnila základní požadavky na výrobu léčivých látek používaných jako výchozí suroviny v Pokynech pro SVP, část II, které nahrazují předchozí Doplněk 18 k Pokynům pro SVP, jehož platnost byla pozastavena. Vůči Doplněku 18 se úpravy týkají úvodu, kde je stanoveno, že pokyny se vztahují na účinné látky používané ve výrobě humánních i veterinárních přípravků. Technické požadavky zůstávají ve srovnání s Doplněkem 18 nezměněné. Další informace dále najdete v upraveném úvodu k Pokynům pro SVP ([introduction to the GMP guide](#)).

Znění jednotlivých změn Pokynů pro správnou výrobní praxi:

1) Úvod k Pokynům pro správnou výrobní praxi

Farmaceutický průmysl Evropské unie zachovává vysokou úroveň jistění jakosti ve vývoji, výrobě a kontrole léčivých přípravků. Systém registrací zajišťuje hodnocení přípravků

příslušnými orgány, čímž je zajištěna shoda se současnými požadavky, jimiž se řídí bezpečnost, jakost a účinnost. Systém povolení výroby zajišťuje, aby všechny přípravky registrované na evropském trhu vyráběli pouze schválení výrobci, jejichž činnost podléhá pravidelným inspekcím ze strany příslušných kompetentních orgánů. Držiteli Povolení výroby mají být všichni farmaceutičtí výrobci v Evropském společenství bez ohledu na to, zda jsou přípravky prodávány v rámci Společenství nebo mimo něj.

Komise přijala dvě směrnice, kterými se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi (SVP) léčivých přípravků. Směrnice 2003/94/ES se týká léčivých přípravků pro humánní použití a Směrnice 91/412/EHS léčivých přípravků pro veterinární použití. Podrobné pokyny, které jsou v souladu s těmito zásadami, jsou zveřejněny v Pokynech ke správné výrobní praxi (Guide to Good Manufacturing Practice), jež se uplatní při hodnocení žádostí o povolení výroby a jako podklady pro inspekce u výrobců léčivých přípravků.

Zásady SVP a podrobné pokyny se vztahují na veškeré činnosti, které vyžadují povolení podle článku 40 Směrnice 2001/83/ES ve znění Směrnice 2004/27/ES a článku 44 Směrnice 2001/82/ES, ve znění Směrnice 2004/28/ES. Tyto zásady a pokyny se zároveň vztahují na veškeré další výrobní farmaceutické postupy v jiném než individuálním měřítku, jako jsou postupy prováděné v nemocnicích a postupy pro přípravu přípravků k použití v klinických hodnoceních.

Všechny členské státy a průmysl se dohodly, že požadavky SVP vztahující se na výrobu léčivých přípravků pro veterinární použití budou stejné jako ty, jimiž se řídí výroba léčivých přípravků pro humánní použití. Určité podrobné úpravy pokynů SVP jsou uvedeny ve dvou specifických doplňcích určených pro veterinární léčivé přípravky a pro imunologické veterinární léčivé přípravky.

Pokyny jsou předkládány ve dvou částech základních požadavků a v konkrétních doplňcích. Část I obsahuje zásady SVP, jimiž se řídí výroba léčivých přípravků. Část II se vztahuje na léčivé látky používané jako výchozí suroviny.

Kapitola Část I, „základní požadavky“, je členěna podle jednotlivých zásad definovaných Směrnicí 2003/94/ES a Směrnicí 91/412/EHS. Kapitola 1, Řízení jakosti, stanoví základní principy jistění jakosti v oblasti výroby léčivých přípravků. Poté se každá další kapitola odvíjí od zásad vyjadřujících cíle jistění jakosti v této kapitole a obsahuje text, který poskytuje dostatečně podrobné údaje, jež výrobce seznamují se zásadními požadavky, které je třeba brát v úvahu při zavádění daných zásad.

Část II byla nově ustavena na základě pokynů vytvořených na úrovni ICH a zveřejněných jako ICH Q7a „účinné farmaceutické substance“, které byly implementovány jako Doplňek 18 k Pokynům pro SVP pro dobrovolné uplatnění v roce 2001. V souladu s upraveným článkem 47 Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, a článkem 51 Směrnice 2001/82/ES, ve znění pozdějších předpisů, má Komise přijmout a zveřejnit podrobné pokyny k SVP při výrobě léčivých látek používaných jako výchozí suroviny. Předchozí Doplňek 18 tak nahrazuje nová Část II Pokynů pro SVP, jejíž uplatnění se rozšiřuje na humánní i na veterinární sektor.

Jako doplnění základních požadavků správné výrobní praxe uvedených v části I a II je začleněna řada doplňků poskytujících podrobné údaje o konkrétních oblastech činnosti. U některých výrobních postupů se současně uplatní několik doplňků (např. doplněk o výrobě sterilních léčivých přípravků a doplněk o výrobě radiofarmak a/nebo o výrobě léčivých přípravků biologického původu).

Za doplňky byl vložen rejstřík některých pojmů používaných v Pokynech.

Účelem pokynů není ošetření bezpečnostních aspektů pro pracovníky podílející se na výrobě. Toto může být zvláště významné při výrobě některých léčivých přípravků, jako jsou např. vysoce účinné, biologické a radioaktivní léčivé přípravky. Nicméně tyto aspekty se řídí jinými ustanoveními práva Společenství či národního práva.

V rámci Pokynů se předpokládá, že požadavky registrace vztahující se k bezpečnosti, jakosti a účinnosti přípravků jsou systematicky zapracovány do veškerých činností držitele povolení k výrobě v oblasti výroby, kontroly a propouštění k prodeji.

Výroba léčivých přípravků po mnoho let probíhá v souladu s pokyny pro správnou výrobní praxi, výroba léčivých přípravků se neřídí normami CEN/ISO. Harmonizované normy ve znění přijatém evropskými normalizačními organizacemi CEN/ISO mohou společnosti činné v oboru využívat dle vlastního uvážení jako nástroj pro zavádění systému jakosti ve farmaceutickém průmyslu. Normy CEN/ISO byly uváženy, nicméně terminologie těchto norem nebyla v tomto třetím vydání Pokynů použita.

Uznáváme, že existují i jiné přijatelné metody než ty, které jsou popsány v Pokynech a jejichž prostřednictvím lze dosáhnout splnění zásad jistění jakosti. Tyto Pokyny nijak neomezují vývoj nových přístupů a nových technologií, které byly zvalidovány a které zajišťují alespoň takovou úroveň jistění jakosti, jaká je stanovena v těchto Pokynech. Revize Pokynů budou prováděny pravidelně.

2) Doplnění kapitoly 1 Pokynů pro SVP Hodnocení jakosti přípravku - Product Quality Review

Platnost od: 1.1.2006

Hodnocení jakosti produktu

1.5. 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) přehled výchozích surovin a obalových materiálů používaných pro přípravek, zvláště pak suroviny a materiály z nových zdrojů
- (ii) přehled kritických mezioperačních a průběžných výrobních kontrol a výsledků zkoušek konečných přípravků,
- (iii) přehled všech šarží, které nespĺnily stanovenou specifikaci (stanovené specifikace) a jejich prošetření,
- (iv) přehled veškerých významných odchylek nebo neshod, s nimi souvisejících šetření a účinnosti přijatých následných nápravných a preventivních opatření,
- (v) přehled veškerých změn provedených v postupech nebo v analytických metodách,
- (vi) přehled předložených/povolených/zamítnutých změn v registraci, včetně změn v registračních dokumentacích týkajících se pouze třetích zemí (výhrad. exportu),
- (vii) přehled výsledků programu sledování stability a veškerých nežádoucích trendů,
- (viii) přehled 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) přehled registračních závazků u nových registrací a u změn v registraci,

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

3) Doplnění kapitoly 6 Pokynů pro SVP Průběžný program stability - On-going stability programme

Platnost od: 1.1.2006

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 prodávávaného 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 uchovávání.

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 předloženého 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.

4) Doplnění kapitoly 8 Pokynů pro SVP Reklamace

Platnost od: 1.2.2006

Byl doplněn nový bod 8.7. týkající se padělků, modifikován původní bod 8.7. a původní body 8.7. – 8.15. byly přečíslovány na body 8.8. – 8.16.

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.