

## VÝROBA SKÚŠANÝCH LIEKOV REVÍZIA 1

### Aktuálna verzia

### Zásady

Skúšané lieky by sa mali vyrábať v súlade so zásadami a podrobnými pokynmi správnej výrobnéj praxe liekov (Pravidlá pre lieky v Európskom spoločenstve, zväzok IV). Ostatné pokyny publikované Európskou komisiou by sa mali zohľadniť podľa potreby a s ohľadom na fázu vývoja výrobku. Postupy musia byť natoľko flexibilné, aby sa do nich mohli premietnuť zmeny, ktoré súvisia s prehĺbovaním znalostí o procese a ktoré zodpovedajú fáze vývoja výrobku.

V klinickom hodnotení môžu byť riziká pre subjekty, ktoré sa zúčastňujú štúdie, väčšie ako pre pacientov, ktorí sa liečia liekmi už existujúcimi na trhu. Uplatnenie správnej výrobnéj praxe vo výrobe hodnotených liekov má zabezpečiť, aby subjekty hodnotenia neboli vystavené riziku a aby výsledky klinického hodnotenia neboli skreslené nedostatočnou bezpečnosťou, kvalitou alebo účinnosťou spôsobenou neuspokojivým výrobným procesom. Ďalším cieľom je zabezpečiť, aby boli šarže štandardné, t.j. aby sa dosiahol súlad medzi jednotlivými šaržami toho istého hodnoteného lieku používaného v rovnakom alebo v inom klinickom hodnotení a aby sa zmeny, ktoré sa vyskytujú počas vývoja hodnoteného lieku a ich zdôvodnenie, adekvátne zdokumentovali.

Výroba skúšaných liekov je v porovnaní s výrobkami na trhu zložitejšia v tom zmysle, že ešte nie sú zavedené rutinné postupy odlišuje sa aj forma rôznych klinických hodnotení, následne sa odlišuje aj vzhľad obalov, často treba robiť randomizáciu a zaslepenie a zvyšuje sa riziko skříženej kontaminácie a zámény. Okrem toho môžu byť poznatky o účinnosti a toxicite výrobku neúplné, môže chýbať kompletná validácia procesu, alebo môžu sa používať výrobky predtým uvedené na trh, ktoré sa prebalujú, alebo určitým spôsobom modifikujú.

Tieto problémy vyžadujú, aby pracovníci úplne rozumeli správnej výrobnéj praxi, ktorá sa vzťahuje na skúšané lieky a aby v tejto oblasti boli preškolení. Treba spolupracovať so zadávateľmi hodnotenia (sponsors), ktorí nesú v konečnom dôsledku akúkoľvek zodpovednosť za všetky aspekty klinického hodnotenia, a to vrátane kvality skúšaných liekov. Zložitejší charakter výrobných operácií si vyžaduje vysoko efektívny systém kvality.

Táto príloha obsahuje zároveň aj pokyny, ktoré sa týkajú objednávanía, prepravy a vrátenia dodávok skúšaných liekov pre klinické hodnotenie, ktoré sú navzájom prepojené a zároveň dopĺňujú správnu klinickú prax.

## **POZNÁMKA**

Subjekty, ktoré sa zúčastňujú hodnotenia, môžu dostať aj iné výrobky, ako je skúšaný liek, placebo alebo porovnávací výrobok. Takéto výrobky sa môžu použiť ako podporné alebo núdzové lieky za účelom preventívnej, diagnostickej liečby, alebo ako výrobky, ktoré subjekt dostal pre zabezpečenie príslušnej zdravotnej starostlivosti. Zároveň sa môžu používať v súlade s protokolom za účelom vyvolania fyziologickej odpovede. Tieto výrobky nie sú zahrnuté do definície skúšaného lieku a dodávať ich môže zadávateľ alebo skúšajúci. Zadávatel' by mal zabezpečiť, aby boli v súlade s ohlásením klinického hodnotenia/žiadost'ou o povolenie klinického hodnotenia a aby ich kvalita, pokiaľ ide o ich zdroje, zodpovedala účelom hodnotenia, bez ohľadu na to či sú predmetom registrácie a či boli prebalené. Na túto úlohu sa odporúča využiť poradenstvo a účasť kvalifikovanej osoby.

## **Použité pojmy**

### **Zaslepenie (Blinding)**

Proces, pomocou ktorého sa jednej alebo niekoľkým zúčastneným stranám hodnotenia znemožňuje zistiť, aká liečba sa komu pridelila. Jednoduché zaslepenie obvykle znamená, že subjekt (subjekty) hodnotenia nie je oboznámený s týmto faktom, dvojité zaslepenie obvykle znamená, že subjekt (subjekty), skúšajúci, monitorujúci a v niektorých prípadoch i osoby analyzujúce údaje hodnotenia, nepoznajú priradenie liečebných postupov. V súvislosti s hodnoteným liekom zaslepenie znamená zámerné skrytie identity výrobku v súlade s pokynmi zadávateľa. Odslepenie znamená odhalenie identity zaslepených výrobkov.

### **Klinické hodnotenie (Clinical trial)**

Akékolvek hodnotenie, ktoré sa uskutočňuje na ľudských subjektoch a má za cieľ zistiť alebo overiť klinické, farmakologické a/alebo iné farmakodynamické účinky skúšaného lieku (liekov) a/alebo stanoviť jeho (ich) prípadné nežiaduce účinky a/alebo skúmať absorpciu, distribúciu, metabolizmus a vylučovanie jedného alebo viacerých skúšaných liekov s cieľom potvrdiť ich bezpečnosť a/alebo účinnosť.

**Porovnávajúci výrobok (Comparator product)**

Skúšaný liek alebo liek v obehu (t.j. aktívna kontrola) alebo placebo používané za účelom klinického hodnotenia na porovnanie.

**Skúšaný liek (Investigational medicinal product)**

Lieková forma liečiva (účinnnej látky) alebo placebo, ktorá sa hodnotí alebo používa ako referenčná v klinickom hodnotení, vrátane registrovaného lieku, ak sa používa alebo zhotovuje (spracúva alebo balí) odlišne od registrovanej formy, alebo ak sa používa pre neregistrovanú indikáciu, alebo ak sa používa na zistenie ďalších informácií o registrovanej forme.

**Vnútorý obal (Immediate packaging)**

Nádobka alebo iná forma balenia, ktorá je v bezprostrednom kontakte s liekom alebo skúšaným liekom.

**Skúšajúci (Investigator)**

Osoba, ktorá zodpovedá za uskutočnenie klinického hodnotenia v mieste hodnotenia. Ak hodnotenie robí skupina osôb v jednom mieste hodnotenia, potom je skúšajúci zodpovedným vedúcim tejto skupiny a môže sa nazývať hlavný skúšajúci.

**Výrobca/dovozca skúšaných liekov (Manufacturer/Importer of Investigational Medicinal Product)**

Akýkoľvek držiteľ povolenia výroby/dovozu podľa článku 13.1 smernice 2001/20/ES.

**Objednávka (Order)**

Inštrukcia pre výrobu, balenie a/alebo dodávanie určitého počtu balení skúšaného lieku (liekov).

**Vonkajší obal (Outer packaging)**

Obal, v ktorom je umiestnený vnútorný obal.

**Zväzok: Špecifikácia výrobku (Product Specification File)**

Referenčný dokument obsahujúci zložky alebo odkazujúci na zložky so všetkými informáciami nevyhnutnými na prípravu písomných pokynov na spracovanie, balenie, skúšky kontroly kvality, prepúšťanie šarží a dodávanie skúšaného lieku.

### **Randomizácia (Randomisation)**

Postup zaradovania subjektov hodnotenia do liečebných alebo kontrolných skupín, ktorý využíva pri tomto zaradovaní prvky náhodnosti za účelom zredukovania odchýlky.

### **Randomizačný kód (Randomisation Code)**

Zoznam, v ktorom sa uvádza, aká liečba sa v procese randomizácie pridelila jednotlivým subjektom.

### **Dodávanie (Shipping)**

Operácie balenia pre dodanie a dodávka objednaných liekov určených na klinické hodnotenie.

### **Zadávateľ (Sponsor)**

Fyzická osoba, spoločnosť, inštitúcia alebo organizácia, ktorá preberá zodpovednosť za začiatok, riadenie a/alebo financovanie klinického hodnotenia.

### **Riadenie kvality**

1. Systém kvality navrhnutý, zavedený a overený výrobcom alebo dovozcom by sa mal popísať v písomných postupoch, ktoré sú k dispozícii zadávateľovi a ktoré zohľadňujú zásady a pokyny správnej výrobnéj praxe vzťahujúce sa na skúšané lieky.
2. Špecifikácia výrobku a výrobné pokyny možno počas vývoja meniť, ale treba zabezpečiť úplnú kontrolu a možnosť vyhľadania týchto zmien.

### **Pracovníci**

3. Všetci pracovníci pracujúci so skúšanými liekmi by sa mali patrične preškoliť v požiadavkách, ktoré sú špecifické pre tento typ výrobkov.
4. Kvalifikovaná osoba mala byť zodpovedná predovšetkým za zabezpečenie toho, aby sa zaviedli systémy, ktoré spĺňajú požiadavky stanovené v tomto Doplnku, a teda by mala mať bohaté vedomosti o procesoch farmaceutického vývoja a procesoch klinického hodnotenia.

Pokyny pre kvalifikovanú osobu v súvislosti s osvedčovaním hodnotených liekov sú uvedené v odsekoch 38 až 41.

## **Priestory a vybavenie**

5. Poznatky o toxicite, účinnosti a senzibilizačnom potenciáli môžu byť pri hodnotení skúšaných liekov neúplné, čo zvyšuje potrebu minimalizovať všetky riziká skríženej kontaminácie. Konštrukčné riešenie zariadenia a priestorov, spôsoby kontroly/skúšanie a limity prijateľnosti, ktoré sa majú uplatniť po čistení, majú zodpovedať povahe týchto rizík. Tam, kde je to vhodné, je potrebná kampaňovitá výroba. Pri výbere rozpúšťadla pre čistiaci prípravok treba brať do úvahy rozpustnosť výrobku.

## **Dokumentácia**

### *Špecifikácie a inštrukcie*

6. Špecifikácie (vstupných surovín, primárnych obalových materiálov, medziproduktov, nerozplnených liekov a hotových výrobkov), výrobné predpisy a inštrukcie pre spracovanie a balenie by mali byť maximálne podrobné a mali by zodpovedať súčasnému stavu poznatkov. Počas vývoja by sa mali pravidelne prehodnocovať a podľa potreby aktualizovať. Každá nová verzia by mala zohľadňovať najnovšie údaje, aktuálne používanú technológiu, regulačné požiadavky a požiadavky liekopisu, mala by umožniť vyhľadanie predchádzajúceho dokumentu. Všetky zmeny treba robiť podľa písomného postupu, ktorý by mal zohľadniť akékoľvek dopady na kvalitu prípravku, ako napr. na stabilitu a bioekvivalenciu.

7. Zdôvodnenie zmien by sa malo zaznamenávať a vplyv zmeny na kvalitu výrobku a na uskutočňované klinické hodnotenie by sa mal vyšetriť a zdokumentovať.

### *Objednávka*

8. Objednávka by mala znieť na spracovanie a/alebo balenie určitého počtu balení a/alebo ich dodanie a mala by sa v mene zadávateľa odovzdať výrobcovi. Objednávka by mala byť písomná (hoci je možné odovzdať ju aj v elektronickej forme) a natoľko presná, aby neobsahovala nejednoznačnosti. Mala by sa formálne autorizovať a mala by mať odkaz na špecifikáciu výrobku, prípadne na protokol daného klinického hodnotenia.

### *Zväzok špecifikácií výrobku*

9. Zväzok špecifikácií výrobku (pozri Definície) by sa mal priebežne aktualizovať v súlade s tým, ako postupuje jeho vývoj a mal by zabezpečiť spätnú sledovateľnosť k predchádzajúcim verziám. Mal by zahŕňať nasledujúce dokumenty, alebo odkazovať na ne:

- špecifikácie a postupy skúšania pre vstupné materiály, obalové materiály, medziprodukty, nerozplnené a hotové výrobky,
- výrobné postupy,
- priebežné výrobné kontroly vrátane metodík,
- kópie schváleného označenia na obale,
- príslušné protokoly klinického hodnotenia a randomizačné kódy,
- príslušné technické časti zmluvy s objednávateľmi,
- údaje o stabilite,
- podmienky na uchovávanie a prepravu.

Hore uvedený zoznam nie je ani vyčerpávajúci a ani nemenný. Jeho obsah sa bude odlišovať podľa prípravku a fázy vývoja. Informácie slúžia ako základ na hodnotenie spôsobilosti na osvedčenie a prepúšťanie konkrétnej šarže kvalifikovanou osobou, a majú byť teda dostupné pre kvalifikovanú osobu. Ak sa rôzne fázy výroby uskutočňujú na rôznych miestach a zodpovedá za ne niekoľko kvalifikovaných osôb, možno viesť samostatnú dokumentáciu, ktoré sa obmedzia na relevantné informácie pre činnosti v danom mieste.

### *Výrobný predpis a inštrukcie pre spracovanie*

10. Pre každú výrobnú činnosť alebo dodávku by mali existovať jednoznačné a zodpovedajúce písomné pokyny a písomné záznamy. Ak sa výroba neopakuje, nie je potrebné spracovať vzorový výrobný predpis (Master formula) a inštrukcie na spracovanie. Záznamy sú zvlášť dôležité pri príprave konečnej verzie dokumentov, ktoré sa budú používať v rutinej výrobe po registrácii výrobku.

11. Informácie vo zväzku špecifikácie výrobku by sa mali používať na prípravu podrobných písomných inštrukcií na spracovanie, balenie, skúšky kontroly kvality, podmienky skladovania a dodávania.

### *Inštrukcie pre balenie*

12. Skúšané lieky sa zvyčajne balia individuálne pre jednotlivé subjekty, ktoré sa zúčastňujú klinického hodnotenia. Počet balení určených na zabalenie sa má určiť pred začiatkom procesu balenia, a to vrátane balení nevyhnutných na uskutočnenie kontroly kvality a vzoriek na uchovávanie. Má sa urobiť príslušná bilancia na overenie, či sa v každej fáze adjustácie zabalilo správne množstvo jednotlivých požadovaných výrobkov.

### *Záznamy o spracovaní, skúšaní a balení šarží*

13. Záznamy o šarži sa majú viesť dostatočne podrobne, aby sa mohlo určiť presné poradie jednotlivých úkonov. Tieto záznamy obsahujú všetky potrebné poznámky, ktoré zdôvodňujú uplatnenie použitých postupov a akýchkoľvek uskutočnených zmien, rozširujú poznatky o výrobku a slúžia na vývoj výrobných činností.

14. Záznamy o výrobe šarží by sa mali uchovávať minimálne počas doby predpísanej smernicou 91/356/EEC v znení, ktoré sa vzťahuje na skúšané lieky.

## **Výroba**

### *Materiály na balenie*

15. Špecifikácia a skúšky kontroly kvality by mali obsahovať opatrenia na zabránenie neplánovaného odslepenia v dôsledku zmien vo vzhľade rôznych šarží obalových materiálov.

### *Výrobné postupy*

16. Počas vývoja sa majú stanoviť kritické parametre a pri kontrole procesu sa majú využívať najmä priebežné výrobné kontroly. Predbežné parametre vlastnej výroby a priebežnej výrobnej kontroly možno odvodiť z predchádzajúcich skúseností, vrátane skúseností získaných z predchádzajúceho vývoja. Kľúčoví pracovníci formulujú nevyhnutné pokyny maximálne starostlivo a priebežne ich upravujú na základe skúseností získaných z vlastnej výroby. Stanovené a kontrolované parametre majú vychádzať zo súčasných známych poznatkov.

17. Nepredpokladá sa, že výrobné postupy skúšaných liekov sa budú validovať tak, ako je to nevyhnutné pri rutinnej výrobe, ale predpokladá sa, že príslušné priestory a zariadenia sú validované. Pri sterilných výrobkoch má validácia sterilizačných procesov zodpovedať štandardu, aký sa uplatňuje pri registrovaných výrobkoch.

Podobne sa má preukázať aj prípadná inaktivácia/odstránenia vírusov alebo iných nečistôt biologického pôvodu, aby sa zabezpečila bezpečnosť biotechnologicky vyrábaných výrobkov; na čo sa využijú vedecké princípy a metódy stanovené v pokynoch pre túto oblasť.

18. Validácia aseptických procesov predstavuje osobitnú problematiku, ak je veľkosť šarže malá. V týchto prípadoch môže počet plnených jednotiek zodpovedať maximálnemu počtu jednotiek plnených pri vlastnej výrobe. Tam, kde je to možné a kde to zodpovedá simulácii procesu, má sa rozplniť živná pôda do väčšieho počtu jednotiek, aby získané výsledky mali vyššiu vypovedaciu hodnotu. Plnenie a uzatváranie je často ručná alebo poloautomatická činnosť, ktorá značne ohrozuje sterilitu, preto treba venovať zvýšenú pozornosť školeniu pracovníkov a validácii aseptického postupu pri jednotlivých pracovníkoch.

### **Zásady, ktoré sa vzťahujú na porovnávací výrobok**

19. Ak sa výrobok modifikuje, majú byť k dispozícii údaje (napr. stabilita, porovnanie disolúcie, biologická dostupnosť), ktoré dokladujú, že tieto zmeny významne nezmenia pôvodné charakteristiky kvality výrobku.

20. Dátum expirácie stanovený pre porovnávací výrobok a uvedený na pôvodnom obale nemožno použiť pri výrobku vtedy, ak bol prebalený do iného vnútorného obalu, ktorý nezabezpečuje ekvivalentnú ochranu, alebo nie je s výrobkom kompatibilný. Zadávatel' alebo jeho zástupca má určiť príslušnú dobu použiteľnosti s ohľadom na povahu výrobku, charakteristiku vnútorného obalu a podmienky uchovávanania, ktoré sa vzťahujú na výrobok. Táto doba má byť zdôvodniteľná a nesmie presiahnuť dátum expirácie, ktorý je uvedený na pôvodnom obale a mala by byť v súlade s dobou trvania klinického hodnotenia.

### **Zaslepenie**

21. Ak sa výrobky zaslepujú, mali by sa použiť systémy, ktoré zabezpečia, že sa dosiahne zaslepenie a toto zostane zachované, pričom sa umožní potrebná identifikácia „zaslepených“ výrobkov, a to vrátane čísiel šarží prípravkov pred zaslepením.

V prípade nutnosti by mala byť možnosť rýchlej identifikácie výrobku.

## **Randomizačný kód**

22. Postupy majú popisovať vytváranie, bezpečnosť, pridelovanie, vedenie a uchovávanie akéhokoľvek randomizačného kódu, ktorý sa používa pri balení skúšaných liekov a mechanizmy dešifrovania kódu. Majú sa viesť príslušné záznamy.

## **Balenie**

23. Počas balenia skúšaných liekov môže sa vyskytnúť potreba pracovať s rôznymi výrobkami v rámci jednej adjustačnej linky zároveň. Riziko zámenny výrobkov sa musí minimalizovať pomocou vhodných postupov a/alebo pomocou príslušného špecializovaného zariadenia a preškolením daných pracovníkov.

24. Balenie a označenie skúšaných liekov bude pravdepodobne zložitejšie a bude tu existovať vyššia pravdepodobnosť vzniku chýb (ktorých odhalenie je taktiež zložitejšie), ako pri výrobkoch, ktoré na trhu, a to predovšetkým vtedy, ak ide o "zaslepené výrobky" podobného vzhľadu. Preto sa majú dostatočne posilniť preventívne opatrenia zamerané na chyby v označení, t.j. v bilancii obalového materiálu, vo vyčistení adjustačnej linky a v priebežnej výrobnnej kontrole, ktorú robí patrične vyškolený personál.

25. Pri balení treba zabezpečiť, aby sa zachoval dobrý stav skúšaného lieku pri preprave a skladovaní v medziskladoch. Ak dôjde k otvoreniu alebo manipulácii s vonkajším obalom pri preprave, má sa to dať ľahko zistiť.

## **Označenie**

26. V tabuľke 1 je uvedený súhrn obsahu nasledujúcich odsekov 26-30. Označenie má zodpovedať požiadavkám smernice 91/356/EEC v znení platnom pre skúšané lieky. Označenie obsahuje nasledujúce informácie, s výnimkou prípadov, keď chýbajú zdôvodniteľné údaje, napr. použitím centralizovaného elektronického systému randomizácie:

- a) meno, adresa a telefónne číslo zadávateľa, zmluvného výskumného alebo skúšajúceho pracoviska (hlavný kontakt na informácie o výrobku, klinickom hodnotení a odslepení v prípade núdze),
- b) lieková forma, cesta podania, množstvo dávok, v prípade otvorených hodnotení i názov/identifikátor a sila/účinnosť,
- c) číslo šarže a/alebo kód na identifikáciu obsahu a adjustačnej operácie,

- d) referenčný kód hodnotenia, ktorý umožňuje identifikáciu hodnotenia, miesta hodnotenia, skúšajúceho i zadávateľa, ak nie je inde uvedený,
- e) identifikačné číslo subjektu hodnotenia/číslo liečby a prípadne číslo návštevy,
- f) meno skúšajúceho (ak nie je zahrnuté v rámci písmena (a) či (d)),
- g) pokyny na užívanie (možno odkázať na príbalovú informáciu alebo na iný vysvetľujúci dokument určený pre subjekt hodnotenia alebo pre osobu, ktorá podáva výrobok),
- h) nápis „Len pre účely klinického hodnotenia“ alebo podobná formulácia,
- i) podmienky uchovávania,
- j) doba použiteľnosti (spotrebujte do, expirácia, prípadne dátum opakovaného preskúšania), a to vo formáte mesiac/rok, uvedená spôsobom, ktorý vylučuje akúkoľvek nejednoznačnosť,
- k) nápis „Uchovávajte mimo dosahu detí“ s výnimkou prípravkov používaných v takom hodnotení, kde subjekty nedostávajú výrobok so sebou domov.

27. Adresa a telefónne číslo hlavného kontaktu na informácie o výrobku, klinickom hodnotení a prípadoch núdzového odslepenia sa nemusia na označení uvádzať na označení, ak subjekt dostal leták či kartu, kde sú tieto údaje uvedené, a ak bol vyzvaný, aby ich mal neustále pri sebe.

28. Údaje by sa mali uvádzať v oficiálnom jazyku (jazykoch) krajiny, kde sa má skúšaný liek používať. Údaje uvedené v odseku 26 by mali byť uvedené na vnútornom obale a na vonkajšom obale (okrem vnútorných obalov, ako je to uvedené v odsekoch 29 a 30). Požiadavky, ktoré sa vzťahujú na obsah označenia vnútorného a vonkajšieho obalu sú zhrnuté v tabuľke 1. Údaje môžu byť uvedené aj v ďalších jazykoch.

29. Ak sa má výrobok poskytnúť subjektu hodnotenia alebo osobe, ktorá liek podáva vo vnútornom obale spoločne s vonkajším obalom a tieto obaly majú zostať neoddelené, pričom na vonkajšom obale sú uvedené údaje podľa odseku 26. Nasledujúce informácie majú byť na štítku vnútorného obalu (alebo na označení akéhokoľvek uzatvoreného dávkovača, ktorý obsahuje vnútorný obal):

- a) meno zadávateľa, zmluvného výskumného alebo skúšajúceho pracoviska,
- b) lieková forma, cesta podania (možno vynechať pri pevných perorálnych liekových formách), množstvo dávok, v prípade otvorených hodnotení i názov/identifikátor a sila/účinnosť,
- c) číslo šarže a/alebo kód na identifikáciu obsahu a adjustačnú operáciu,
- d) referenčný kód hodnotenia umožňujúci identifikáciu hodnotenia, miesto hodnotenia, skúšajúceho i zadávateľa, ak nie je inde uvedený,
- e) identifikačné číslo subjektu hodnotenia/číslo liečby a prípadne číslo návštevy.

30. Ak má vnútorný obal podobu blistrov alebo malých jednotiek, ako sú ampuly, na ktorých sa nedajú uviesť požadované údaje podľa odseku 26, mal by byť vonkajší obal vybavený štítkom s takýmito informáciami. Vnútorný obal by mal jednako uvádzať tieto údaje:
- meno zadávateľa zmluvného výskumného alebo skúšajúceho pracoviska,
  - cestu podania (možno vynechať pri pevných perorálnych liekových formách) a v prípade otvorených hodnotení i názov/identifikátor a silu/účinnosť,
  - číslo šarže a/alebo kód na identifikáciu obsahu a adjustačnú operáciu,
  - referenčný kód hodnotenia umožňujúci identifikáciu hodnotenia, miesto hodnotenia, skúšajúceho a zadávateľa, ak nie je inde uvedený,
  - identifikačné číslo subjektu hodnotenia/číslo liečby a prípadne číslo návštevy.
31. Symboly a piktogramy sa môžu uvádzať za účelom jasnejšieho vyjadrenia určitých hore uvedených informácií. Dodatočné informácie, varovanie a/alebo pokyny na použitie možno tiež zobraziť.
32. Pri klinickom hodnotení s charakteristikou podľa článku 14 smernice 2001/20/ES majú sa na pôvodnom obale uviesť ešte nižšie uvedené údaje; nemali by však prekryvať pôvodné označenie:
- meno zadávateľa, zmluvného výskumného alebo skúšajúceho pracoviska,
  - referenčný kód hodnotenia, ktorý umožňuje identifikáciu miesta hodnotenia, skúšajúceho a subjektu hodnotenia.
33. Ak sa vyskytne potreba zmeniť dátum použiteľnosti, má sa skúšaný liek označiť ďalším štítkom. Tento dodatočný štítok má uvádzať nový dátum použiteľnosti a ešte raz uviesť číslo šarže. Možno ním prelepiť starý dátum použiteľnosti, ale z dôvodu kontroly kvality nie na pôvodné číslo šarže. Tento úkon má robiť výrobca liekov s príslušným povolením. V odôvodnených prípadoch ho možno urobiť aj v mieste hodnotenia farmaceutom klinického hodnotenia či iným zdravotníckym pracovníkom alebo pod ich dohľadom v súlade s národnými predpismi. Ak to nie je možné, môže úkon urobiť patrične vyškolený monitorujúci pracovník (monitorujúci pracovníci) klinického hodnotenia. Tento úkon sa má robiť v súlade so zásadami správnej výrobnéj praxe a štandardnými operačnými postupmi, prípadne na základe zmluvy, má ho skontrolovať ďalšia osoba. Toto dodatočné označenie sa má patrične zdokumentovať v dokumentácii klinického hodnotenia, ako aj v záznamoch o šarži.

## KONTROLA KVALITY

34. Vzhľadom k tomu, že procesy nemusia byť úplne štandardizované alebo validované, má skúšanie o to významnejšiu úlohu na zabezpečenie toho, že každá šarža vyhoví špecifikácii.

35. Kontrola kvality sa má robiť v súlade so zväzkom špecifikácií výrobku a v súlade s informáciami oznamovanými podľa čl. 9 (2) smernice 2001/20/ES. Účinnosť zaslepenia sa overuje a vedú sa o tom záznamy.

36. Vzorky jednotlivých šarží skúšaného lieku, vrátane zaslepeného výrobku, sa uchovávajú po dobu, ktorá je stanovená smernicou 91/356/EEC, v znení platnom pre skúšané lieky.

37. Treba zväziť uchovávanie vzoriek z každej série balenia/obdobia hodnotenia, pokiaľ nie je pripravená klinická správa, ktorá umožní potvrdenie identity výrobkov pre prípad preverenia nekonzistentných výsledkov klinického hodnotenia.

### Prepúšťanie šarží

38. Prepúšťanie skúšaných liekov (pozri odsek 43) má sa uskutočniť až potom, keď kvalifikovaná osoba (qualified person) osvedčí, že požiadavky uvedené v čl. 13.3 smernice 2001/20/ES sa splnili (pozri odsek 39). Kvalifikovaná osoba náležite zohľadní prvky uvedené v odseku 40.

39. Povinnosti kvalifikovanej osoby vo vzťahu ku skúšaným liekom sú ovplyvnené rôznymi okolnosťami, ktoré môžu nastať a ktoré uvádzame nižšie.

Tabuľka 2 poskytuje súhrn prvkov, ktoré treba považovať za najbežnejšie okolnosti:

- a)i) Výrobok vyrábaný v rámci ES, ale nepodliehajúci registrácii v ES: povinnosti sú stanovené v čl. 13.3 (a) smernice 2001/20/ES.
- a)ii) Výrobok získaný z otvoreného trhu ES v súlade s článkom 80 (b) smernice 2001/83/ES, ktorý podlieha registrácii v ES, bez ohľadu na pôvod výroby: povinnosti sú rovnaké, ako je vyššie uvedené, ovšem rozsah certifikácie možno obmedziť na zabezpečenie toho, aby výrobky zodpovedali ohláseniu/žiadosti o povolení hodnotenia a následnému spracovaniu za účelom

zaslepenia, balenia a označenia pre dané hodnotenie. Rozsah zväzku špecifikácií výrobku bude podobne obmedzený (pozri odsek 9).

- b) Výrobok dovážaný priamo z tretej krajiny: povinnosti sú stanovené v čl. 13.3 (b) smernice 2001/20/ES. Ak sa skúšané lieky dovážajú z tretej krajiny a podliehajú dohode medzi touto treťou krajinou a Spoločenstvom, ako je Dohoda o vzájomnom uznávaní (MRA), uplatnia sa vyhovujúce štandardy správnej výrobných praxe za predpokladu, že daný výrobok podlieha takejto dohode. Ak sa MRA neuplatňuje, mala by kvalifikovaná osoba stanoviť, na základe znalosti systému kvality výrobcu, aké vyhovujúce štandardy správnej výrobných praxe sa uplatnia. So systémom kvality výrobcu sa kvalifikovaná osoba zvyčajne oboznámi prostredníctvom účasti na audite systémov kvality u výrobcu. V každom prípade potom kvalifikovaná osoba môže vydať osvedčenie na základe dokumentácie dodanej výrobcom z tretej krajiny (pozri odsek 40).
- c) Pri dovážaných porovnávacích výrobkoch, kde nemožno získať také ubezpečenie, ktoré by postačovalo na certifikáciu, že každá šarža bola vyrobená v súlade s ekvivalentnými štandardmi správnej výrobných praxe, je povinnosť odborného zástupcu stanovená v čl. 13.3 (c) smernice 2001/20/ES.
40. Posúdenie jednotlivých šarží za účelom osvedčenia pred prepúšťaním môže podľa potreby obsahovať :
- záznamy o šaržiach, vrátane kontrolných správ, správ o priebežných výrobných kontrolách a správ o prepustení, ktoré doložia zhodu so Špecifikáciami výrobku, objednávkou, protokolom a randomizačnými kódmi. Tieto záznamy majú obsahovať akékoľvek odchýlky alebo plánované zmeny a všetky následné dodatočné kontroly či skúšky a majú ich robiť a potvrdiť pracovníci, ktorí majú na to oprávnenie v rámci systému kontroly kvality,
  - výrobné podmienky,
  - stav validácie priestorov a zariadení, procesov a metód,
  - kontrola konečných balení,
  - prípadné výsledky analýz či skúšok uskutočnených po dovoze,
  - správy o stabilite,
  - zdroj a overenie podmienok na skladovanie a prepravu,
  - správy o auditoch systému kvality výrobcu,

- dokumenty, ktoré osvedčujú, že výrobca je oprávnený vyrábať skúšané lieky alebo porovnávacie výrobky za účelom vývozu, vydané príslušnými orgánmi vyvážajúcej krajiny,
- prípadné regulačné požiadavky, ktoré sa vzťahujú na registráciu, príslušné štandardy správnej výrobnnej praxe a akékoľvek oficiálne overenie o dodržiavani správnej výrobnnej praxe,
- akékoľvek ďalšie faktory, o ktorých kvalifikovaná osoba vie a ktoré sú relevantné pre kvalitu šarže.

Relevantnosť hore uvedených prvkov je ovplyvnená krajinou pôvodu výrobku, výrobcom a štatútom výrobku (výrobok registrovaný či neregistrovaný, v krajinách ES alebo v tretej krajine) i fázou vývoja výrobku.

Zadávateľ zabezpečí, aby prvky zohľadnené kvalifikovanou osobou pri vydávaní osvedčenia šarže zodpovedali informáciám ohláseným podľa čl. 9 (2) smernice 2001/20/ES. Pozri aj odsek 44.

41. Ak sa skúšané lieky vyrábajú a balia na rôznych miestach pod dohľadom niekoľkých kvalifikovaných osôb, treba dodržiavať príslušné odporúčania, ktoré sú uvedené v Doplnku 16 k Pokynom pre správnu výrobnú prax.

42. Tam, kde sa balenie a označovanie robí na mieste hodnotenia farmaceutom klinického skúšania alebo iným zdravotníckym pracovníkom alebo pod jeho dohľadom, ak to dovoľujú miestne predpisy, netreba, aby kvalifikovaná osoba osvedčila danú činnosť. Napriek tomu však zadávateľ zostáva zodpovedný za zabezpečenie toho, aby táto činnosť bola adekvátne zdokumentovaná a aby sa robila v súlade so zásadami správnej výrobnnej praxe. V tomto ohľade by mal konzultovať s kvalifikovanou osobou.

## **Dodávanie**

43. Dodávanie skúšaných liekov sa má robiť v súlade s pokynmi uloženými zadávateľom alebo v jeho mene uvedenom v objednávke dodávky.

44. Skúšané lieky majú zostať pod kontrolou zadávateľa až do doby po ukončení dvojfázového postupu prepúšťania: certifikácia kvalifikovanou osobou a prepúšťanie v súlade s požiadavkami uvedenými v článku 9 (Začiatok klinického hodnotenia) smernice 2001/20/ES. Zadávateľ zabezpečí zhodu s údajmi aktuálne zvažovanými kvalifikovanou osobou. Obidve prepúšťania sa zaevidujú v príslušných dokumentoch hodnotenia vedených zadávateľom alebo v jeho zastúpení.

45. Mechanizmy dešifrovania majú byť k dispozícii príslušným zodpovedným pracovníkom predtým, ako sú skúšané lieky odoslané na miesto hodnotenia.

46. Má sa viesť podrobný inventár zásielok výrobcu či dovozcu. Uvedie sa najmä identifikácia adresátov.

47. Presuny skúšaných liekov z jedného miesta hodnotenia do druhého by sa mali robiť len vo výnimočných prípadoch a mali by sa riadiť štandardnými operačnými postupmi. História lieku za obdobie, keď je mimo dosahu kontroly výrobcu, by sa mala preskúmať v rámci posúdenia spôsobilosti výrobku na presun, napr. prostredníctvom správ o monitoringu klinického hodnotenia a záznamov o podmienkach uchovávaní na pôvodnom mieste hodnotenia a mala by sa konzultovať s odborným zástupcom. Výrobok by sa mal vrátiť výrobcovi alebo inému autorizovanému výrobcovi na prípadné preznačenie a certifikáciu kvalifikovanou osobou. Majú sa viesť záznamy a má sa zabezpečiť možnosť ich kompletnej spätnej sledovateľnosti.

## **Reklamácie**

48. Závery každej previerky vo vzťahu k prípadnej reklamácií v súvislosti s kvalitou výrobku by sa mali prerokovať výrobcom či dovozcom a zadávateľom (ak ide o odlišné osoby). Zúčastniť sa ich môže aj kvalifikovaná osoba a pracovníci, ktorí sú zodpovední za dané klinické hodnotenie, aby sa posúdil akýkoľvek možný dopad na toto hodnotenie, na vývoj výrobku a na subjekty hodnotenia.

## **Stiahnutie a vrátenie**

### **Stiahnutie**

49. Postupy stiahnutia skúšaných liekov a dokumentácia tohto procesu sa majú dohodnúť zadávateľom v spolupráci s výrobcom či dovozcom, ak ide o odlišné osoby. Skúšajúci a monitorujúci musia pochopiť svoje záväzky v rámci tohto postupu.

50. Zadávateľ zabezpečí, aby dodávateľ porovnávajúceho výrobku alebo iného lieku, ktorý sa má používať v klinickom hodnotení, určil systém, akým bude zadávateľovi oznamovať stiahnutie dodávaných výrobkov.

## **Vrátenie**

51. Skúšané lieky sa majú vracať pri dohodnutých podmienkach stanovených zadávateľom a špecifikovaných v schválených písomných postupoch.

52. Vrátené skúšané lieky sa majú jasne označiť a uchovávať v náležite kontrolovaných vyhradených priestoroch. Majú sa viesť inventárne záznamy o vrátených liekoch.

## **Likvidácia**

53. Zadávatel' nesie zodpovednosť za likvidáciu nepoužitých a/alebo vrátených skúšaných liekov. Skúšané lieky sa teda nemajú likvidovať bez predchádzajúcej písomnej autorizácie vystavenej zadávateľom.

54. Množstvo dodaných, použitých a znovu získaných výrobkov by sa malo zaznamenávať, kontrolne porovnávať a overovať zadávateľom alebo v jeho zastúpení pre všetky miesta a obdobia hodnotenia. Likvidácia nepoužitých skúšaných liekov by sa mala pre dané miesto alebo obdobie hodnotenia robiť až po preskúmaní a uspokojivom vysvetlení všetkých nezrovnalostí a po odsúhlasení bilancie. Záznamy o činnostiach likvidácie sa vedú tak, aby bolo možné zohľadniť všetky úkony. Záznamy sú uložené u zadávateľa.

55. Po uskutočnení likvidácie skúšaných liekov má zadávateľ dostať osvedčenie s uvedením dátumu alebo doklad o prevzatí za účelom likvidácie. Tieto doklady majú jednoznačne uvádzať (alebo umožniť vyhľadanie) šarže a/alebo čísla zúčastnených pacientov a skutočne zlikvidované množstvá.

## TABUĽKA 1. SÚHRN ÚDAJOV NA OBALE ( §26 až 30 )

- a) meno, adresa a telefónne číslo zadávateľa, zmluvného výskumného alebo skúšajúceho pracoviska (hlavný kontakt na informácie o výrobku, klinickom hodnotení a odslepení v nevyhnutnom prípade),
- b) lieková forma, cesta podania, množstvo dávok, v prípade otvorených hodnotení i názov/identifikátor a sila/účinnosť,
- c) číslo šarže a/alebo kód na identifikáciu obsahu a adjustačné operácie,
- d) referenčný kód hodnotenia umožňujúci identifikáciu hodnotenia, miesto hodnotenia, skúšajúceho a zadávateľa, ak nie je inde uvedený,
- e) identifikačné číslo subjektu hodnotenia/číslo liečby a prípadne číslo návštevy,
- f) meno skúšajúceho (ak nie je zahrnuté v rámci písmena [a] či d)],
- g) pokyny na užívanie (možno odkázať na príbalovú informáciu alebo na iný vysvetľujúci dokument určený pre subjekt hodnotenia alebo pre osobu podávajúcu výrobok),
- h) nápis „Len pre účely klinického hodnotenia“ alebo podobná formulácia,
- i) podmienky uchovávanania,
- j) doba použiteľnosti (spotrebujte do, dátum expirácie, prípadne dátum opakovaného preskúšania), a to vo formáte mesiac/rok, uvedené tak, aby bola vylúčená akákoľvek nejednoznačnosť,
- k) nápis „Uchovávajte mimo dosahu detí“ s výnimkou výrobkov používaných, v takom hodnotení, kde subjekty nedostávajú výrobok so sebou domov.

### VŠEOBECNÉ PRÍPADY

Platí vonkajší i vnútorný obal (odsek 26)

Údaje  
a<sup>1</sup> až k

### VNÚTORNÝ OBAL

Ak sa vnútorný a vonkajší obal po celý čas neoddeľuje

(odsek 29)<sup>5</sup>

a<sup>2</sup> b<sup>3</sup> c d e

### VNÚTORNÝ OBAL

Blistre alebo malé jednotky balenia

(odsek 30)<sup>5</sup>

a<sup>2</sup> b<sup>3,4</sup> c d e

<sup>1</sup> Adresa a telefónne číslo hlavného kontaktu na informácie o výrobku, klinickom hodnotení a prípadoch núdzového odslepenia sa nemusia uvádzať na označení, ak subjekt dostal príbalovú informáciu či kartu, na ktorej sú tieto údaje uvedené, a ak bol vyzvaný, aby ich mal neustále pri sebe (odsek 27).

<sup>2</sup> Adresa a telefónne číslo hlavného kontaktu na informácie o výrobku, klinickom hodnotení a prípadoch núdzového odslepenia nemusia byť uvedené.

<sup>3</sup> Cesta podania sa môže vynechať pri pevných perorálnych liekových formách.

<sup>4</sup> Liekovú formu a množstvo dávok možno vynechať.

<sup>5</sup> Ak je vonkajší obal označený údajmi podľa odseku 26.

**TABUĽKA 2. PREPÚŠŤANIE ŠARŽÍ VÝROBKOV**

ZOHĽADŇOVANÉ PRVKY (3)	VÝROBOK DOSTUPNÝ V EÚ		VÝROBOK DOVÁŽANÝ Z TRETÍCH KRAJÍN		
	Výrobok vyrábaný v EÚ bez registrácie	Registrovaný výrobok dostupný na trhoch EÚ	Výrobok neregistrovaný v EÚ	Výrobok registrovaný v EÚ	Porovnávací výrobok, ktorého dokumentáciu svedčiacu o tom, že všetky šarže boli vyrobené za podmienok, ktoré aspoň zodpovedajú podmienkam stanoveným smernicou 91/356/EHS, nemožno získať
<b>Pred klinickým hodnotením</b>					
a) Podmienky pre dodávanie a uchovávanie	Áno				
b) Všetky relevantné faktory (1) potvrdzujú, že každá šarža bola vyrobená a prepustená v súlade so: <ul style="list-style-type: none"> <li>smernicou 91/356/EHS, t.j. SVP štandardmi EÚ, alebo</li> <li>štandardmi SVP, ktoré zodpovedajú aspoň štandardom podľa smernice 91/356/EHS</li> </ul>	Áno -		(2) Áno		
c) Dokumentácia potvrdzujúca, že každá šarža bola prepustená v rámci EÚ v súlade s požiadavkami SVP [pozri čl. 51 smernice 2001/83/ES ] alebo dokumentácie potvrdzujúce, že výrobok je dostupný na trhu EÚ a že bol urobený v súlade s článkom 80 (b) smernice 2001/83/ES.		Áno			
d) Dokumentácie potvrdzujú, že výrobok je dostupný na miestnom trhu a dokumentácia potvrdzujúca dôveryhodnosť miestnych regulačných požiadaviek, ktoré sa vzťahujú na registráciu a prepúšťanie na lokálne použitie					Áno
e) Výsledky analýz, skúšok a kontrol uskutočnených s cieľom posúdiť kvalitu dovezenej šarže podľa: <ul style="list-style-type: none"> <li>požiadaviek registrácie [pozri čl. 51b smernica 2001/83/ES ] alebo</li> <li>zložky špecifikácie výrobku, objednávky, článku 9 (2): údajov v žiadosti o povolenie klinického hodnotenia predložené regulačným orgánom</li> <li>ak sa tieto analýzy a skúšky nerobia v EÚ, treba uviesť zdôvodnenie a kvalifikovaná osoba musí osvedčiť, že sa urobili v súlade so štandardmi SVP, ktoré aspoň zodpovedajú štandardom podľa smernice 91/356/EHS</li> </ul>			- Áno	Áno -	- Áno
			Ano	Áno	Áno
<b>Po klinickom hodnotení</b>					
f) Okrem posúdenia pred klinickým hodnotením všetky relevantné faktory (1), ktoré preukážu, že každá šarža bola spracovaná za účelom zaslepenia, balenia, označenia a skúšania pre konkrétne klinické hodnotenie v súlade so: <ul style="list-style-type: none"> <li>smernicou 91/356/EHS alebo</li> <li>štandardmi SVP, ktoré aspoň zodpovedajú štandardom podľa smernice 91/356/EHS</li> </ul>	Áno -		(2) Áno		

(1) Tieto faktory sú zhrnuté v odseku 40.

(2) Ak sa na dané výrobky vzťahuje uzatvorená dohoda o vzájomnom uznávaní (MRA) alebo iné dohody, uplatnia sa príslušné normy správnej výrobnjej praxe.

(3) Informácie predložené podľa čl. 9 (2) smernice 2001/20/ES, t.j. s ohlásením/žiadosťou o povolenie klinického hodnotenia, musia byť vždy v súlade s prvkami zohľadňovanými odborným zástupcom, ktorý osvedčuje šaržu pred prepúšťaním.