

*REFERENČNÉ A RETENČNÉ VZORKY***Aktuálna verzia**

OBSAH:

	Str.
1. Zásady.....	2
2. Princípy.....	2
3. Dĺžka uchovávania	3
4. Veľkosť referenčných a retenčných vzoriek.....	3
5. Podmienky uchovávania.....	3
6. Písomné dohody	4
7. Referenčné vzorky – všeobecne.....	4
8. Retenčné vzorky – všeobecne	4
9. Referenčné a retenčné vzorky pri súbežne dovážaných/distribuo- vaných produktoch.....	5
10. Referenčné a retenčné vzorky v prípade ukončenia činnosti výrobcu	5

1. Rozsah platnosti

1.1. Tento doplnok k pokynom pre správnu výrobnú prax liekov uvádza pokyny na odber a uchovávanie referenčných vzoriek vstupných materiálov, obalových materiálov alebo hotových výrobkov a retenčných vzoriek hotových výrobkov.

1.2. Konkrétne požiadavky na hodnotené lieky sú uvedené v Doplnku 13 k pokynom.

1.3. Tento doplnok obsahuje aj pokyny na odber retenčných vzoriek súbežne dovážaných/ distribuovaných liekov.

2. Princípy

2.1. Vzorky sa uchovávajú z dvoch dôvodov:

a/ zabezpečiť vzorku pre analytické skúšanie,

b/ zabezpečiť vzor kompletného hotového výrobku. Vzorky teda môžu patriť do dvoch kategórií:

Referenčná vzorka: vzorka šarže vstupného materiálu, obalového materiálu alebo hotového výrobku, ktorý je uložený za účelom prípadnej analýzy počas doby použiteľnosti danej šarže. Ak to umožňuje stabilita, mali by sa uchovávať referenčné vzorky z kritických fáz medziproduktu (napr. tie, ktoré vyžadujú analytické skúšky a prepustenie) alebo vzorky medziproduktov, ktoré sa pripravujú mimo dosahu kontroly zo strany výrobcu.

Retenčná vzorka: kompletná zabalená jednotka zo šarže hotového výrobku. Uchováva sa za účelom identifikácie. Počas doby použiteľnosti šarže môže sa objaviť potreba doložiť vzhľad, balenie, označenie na obale, príbalovú informáciu, číslo šarže, dátum expirácie.

Môžu vzniknúť výnimočné okolnosti, pri ktorých možno splniť túto požiadavku, bez toho, aby sme museli uchovávať duplicitné vzorky, napr. tam, kde je malé množstvo zo šarže balené pre rôzne trhy, alebo pri výrobe veľmi drahých liekov.

Pri konečných produktoch budú v mnohých prípadoch identicky prezentované referenčné a retenčné vzorky, t.j. ako kompletne zabalené jednotky. V takýchto prípadoch možno považovať referenčné a retenčné vzorky za vzájomne zameniteľné.

2.2 Ako je uvedené v odstavci 7 a 8, treba, aby výrobca, dovozca alebo miesto prepustenia zabezpečili referenčné a/alebo retenčné vzorky z každej šarže hotového výrobku a aby výrobca zabezpečil referenčnú vzorku každej šarže vstupných materiálov (s uplatnením určitých výnimiek - pozri odstavec 3.2 nižšie) a/alebo medziproduktu. Každé miesto, kde sa balí, zabezpečí referenčné vzorky každej šarže primárnych a potlačených obalových materiálov. Dostupnosť potlačených materiálov ako súčasti referenčnej a/alebo retenčnej vzorky hotového výrobku možno považovať za prijateľnú.

2.3 Referenčné a/alebo retenčné vzorky slúžia ako záznam o šarži hotového výrobku alebo nespracovanej suroviny a možno ich posudzovať napríklad v prípade sťažnosti na kvalitu liekovej formy, otázky o súlade s rozhodnutím o registrácii, otázky označenia na obale/balení alebo v súvislosti so správou o farmakovigilancii.

2.4 Treba uchovávať záznamy o spätnej sledovateľnosti vzoriek a poskytnúť ich k nahliadnutiu príslušným orgánom.

3. Dĺžka uchovávania

3.1 Referenčné a retenčné vzorky každej šarže hotového výrobku sa ukladajú na dobu minimálne jedného roku po ukončení doby použiteľnosti. Referenčná vzorka by mala byť uložená vo svojom konečnom vnútornom obale alebo v obale, ktorý je zložený z rovnakého materiálu, ako je vnútorný obal, v ktorom sa výrobok uvádza na trh (ďalšie údaje k veterinárnym liekom okrem imunologických liekov sú uvedené v Doplnku 4, odst. 8 a 9).

3.2 Ak si legislatíva členského štátu, kde sa uskutočňuje výroba, nevyžaduje dlhšiu lehotu, ukladajú sa vzorky nespracovaných surovín (okrem rozpúšťadiel, plynov alebo vody používaných vo výrobnom postupe) na dobu minimálne dvoch rokov od prepustenia. Túto lehotu možno skrátiť, ak je stabilita materiálu, ako je to uvedené v príslušnej špecifikácii, kratšia. Obalové materiály sa uchovávajú po dobu použiteľnosti daného hotového výrobku.

4. Veľkosť referenčných a retenčných vzoriek

4.1 Referenčná vzorka má byť dostatočne veľká na to, aby sa dala urobiť kompletná analytická kontrola šarže v súlade s registračnou dokumentáciou, ktorú posúdil a schválil príslušný orgán (príslušné orgány), a to minimálne dvakrát. Ak je to nevyhnutné, majú sa na

uskutočnenie jednotlivých súborov analytických kontrol použiť neotvorené balenia. Akékoľvek navrhované výnimky z horeuvedeného majú byť zdôvodnené príslušnému orgánu a schválené týmto orgánom.

4.2 Ak to prichádza do úvahy, má sa postupovať podľa národných požiadaviek, ktorými sa riadi veľkosť referenčných vzoriek a prípadne retenčných vzoriek.

4.3 Referenčné vzorky majú byť reprezentatívne pre tú šaržu nespracovanej suroviny, medziproduktu alebo hotového výrobku, z ktorej sa odobrali. Možno odoberať aj ďalšie vzorky za účelom sledovania najzaťaženejšej fázy procesu (napr. zo začatia či z ukončenia procesu). Ak sa šarža balí vo dvoch či viacerých samostatných prevádzkach balenia, treba z každej prevádzky balenia odobrať aspoň jednu retenčnú vzorku. Akékoľvek navrhované výnimky z uvedeného sa majú zdôvodniť príslušnému orgánu a schváliť týmto orgánom.

4.4 Treba zabezpečiť, aby akékoľvek nevyhnutné analytické materiály a zariadenia boli stále k dispozícii, alebo, aby bolo možné ich urýchlene zabezpečiť pre účely skúšok uvedených v špecifikácii, a to po dobu jedného roka po ukončení použiteľnosti poslednej vyrobenej šarže.

5. Podmienky uchovávania

5.1 Uchovávanie referenčných vzoriek hotových výrobkov a liečiv musí byť v súlade s aktuálnou verziou pokynov k deklarácii podmienok pre uchovávanie liekov a liečiv (Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances).

5.2 Podmienky uchovávania musia byť v súlade s rozhodnutím o registrácii (napr. uchovávanie v chladničke, kde je to potrebné).

6. Písomné dohody

6.1 Ak je držiteľom rozhodnutia o registrácii iná osoba ako miesto (miesta) zodpovedné za prepustenie šarže v rámci Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP), treba stanoviť zodpovednosť za odber a uchovávanie referenčných/retenčných vzoriek formou písomnej dohody uzatvorenej oboma stranami v súlade s Kapitoulou 7 pokynov EK pre správnu výrobnú

prax (EC Guide to Good Manufacturing Practice). Toto ustanovenie sa vzťahuje taktiež na prípady, keď sa akákoľvek činnosť v rámci výroby alebo prepustenia šarží uskutočňuje na inom mieste, ako je miesto, ktoré má celkovú zodpovednosť za šaržu na trhu v rámci EHP, pričom dohodu medzi týmito samostatnými miestami ohľadne odberu a uchovávanía referenčných a retenčných vzoriek treba stanoviť formou písomnej dohody.

6.2 Kvalifikovaná osoba (qualified person), ktorá vydáva atest šarže na predaj, má zabezpečiť, aby všetky referenčné a retenčné vzorky boli k dispozícii kedykoľvek v primeranom čase. Ak je to potrebné, stanoví sa dohoda o takomto prístupe formou písomnej dohody.

6.3 Ak výroba hotového výrobku prebieha na viacerých miestach, je dostupnosť písomnej dohody kľúčovou pre kontrolu odberu a umiestnenia referenčných a retenčných vzoriek.

7. Referenčné vzorky - všeobecne

7.1 Referenčné vzorky sú určené pre účely analýzy, a teda majú byť dobre prístupné laboratóriu s validovanou metodikou. Pri vstupných materiáloch používaných vo výrobe liekov v EHP sa týmto chápe pôvodné miesto výroby hotového výrobku. U hotových výrobkov vyrábaných v EHP sa týmto rozumie pôvodné miesto výroby.

7.2 Pri hotových liekoch vyrábaných výrobcom v krajine mimo EHP, kde:

7.2.1 existuje platná dohoda o vzájomnom uznávaní (Mutual Recognition Agreement, MRA), možno referenčné vzorky odoberať a uchovávať na mieste výroby. Má sa to zabezpečiť formou písomnej dohody (pozri odstavec 6 vyššie) medzi dovozcom/miestom prepustenia šarží a výrobcom mimo EHP;

7.2.2 neexistuje platná MRA, referenčné vzorky hotového lieku sa odoberajú a uchovávajú u oprávneného výrobcu v EHP. Tieto vzorky sa odoberajú v súlade s písomnou dohodou (písomnými dohodami) uzatvorenou (uzatvorenými) všetkými zúčastnenými stranami. Uprednostňuje sa uchovávanie vzoriek na mieste, kde se uskutočnilo skúšanie dovozu;

7.2.3 Referenčné vzorky vstupných a obalových materiálov sa uchovávajú na pôvodnom mieste, kde sa použili pri výrobe lieku.

8. Retenčné vzorky - všeobecne

8.1 Retenčná vzorka by mala reprezentovať šaržu hotového výrobku v podobe, v akej sa distribuuje v EHP a kde môže vzniknúť potreba preskúmania s cieľom potvrdiť súlad netechnických atribútov s rozhodnutím o registrácii alebo s legislatívou EÚ. Retenčné vzorky by sa preto vo všetkých prípadoch mali nachádzať v EHP. Uprednostňuje sa ich uchovávanie na mieste, kde pôsobí kvalifikovaná osoba vydávajúca atest šarže hotového výrobku.

8.2 V súlade s odstavcom 8.1 horeuvedeného, ak existuje platná MRA a referenčné vzorky sa uchovávajú u výrobcu v krajine nachádzajúcej sa mimo EHP (pozri odstavec 7.2.2. vyššie), treba uložiť samostatné retenčné vzorky v rámci EHP.

8.3 Retenčné vzorky majú byť uložené v priestoroch oprávneného výrobcu, aby sa umožnil ľahký prístup zo strany príslušných orgánov.

8.4 Ak sa v rámci EHP zúčastňuje na výrobe/dovoze/balení/skúšaní/prepustení šarží nevyhnutných pre výrobok viac výrobných miest, treba stanoviť zodpovednosť za odber a uloženie retenčných vzoriek formou písomnej dohody (písomných dohôd) zúčastnených strán.

9. Referenčné a retenčné vzorky pri súbežne dovážaných/ distribuovaných výrobkoch

9.1 Ak nie je vonkajší (sekundárny) obal otvorený, stačí uchovávať len použitý obalový materiál, lebo riziko zámenny výrobku je len minimálne alebo žiadne.

9.2 Ak je vonkajší obal otvorený, napr. preto, aby sa nahradila krabička alebo príbalová informácia, potom treba odobrať jednu retenčnú vzorku obsahujúcu výrobok na každú operáciu balenia, lebo v tomto prípade existuje riziko zámenny výrobkov v priebehu procesu. Je dôležité, aby sa mohlo urýchlene stanoviť, kto zodpovedá za zámenu (pôvodný výrobca alebo ten, kto manipuluje s výrobkom pri súbežnom dovoze), lebo to má vplyv na rozsah prípadného následného stiahnutia lieku z trhu.

10. Referenčné a retenčné vzorky v prípade ukončenia činnosti výrobcu

10.1 Ak výrobca ukončí činnosť a povolenie na výrobu je zrušené, alebo prestane existovať, je pravdepodobné, že mnoho šarží liekov vyrobených týmto výrobcom s platnou dobou použiteľnosti zostáva na trhu. Aby tieto šarže mohli zostať na trhu, treba, aby výrobca do

podrobností zabezpečil prevod referenčných a retenčných vzoriek (a príslušnej dokumentácie SVP) na oprávnené miesto uloženia. Výrobca má príslušným orgánom doložiť, že dohody ohľadom uloženia sú uspokojivé a že vzorky sú pre prípad potreby a analýzy ľahko dostupné.

10.2 Ak výrobca nemôže zabezpečiť príslušné dohody, môže byť týmto poverený iný výrobca. Toto poverenie je zodpovednosťou držiteľa rozhodnutia o registrácii, rovnako ako poskytnutie všetkých nevyhnutných informácií príslušným orgánom. Okrem toho má držiteľ rozhodnutia o registrácii konzultovať vhodnosť navrhovaných opatrení týkajúcich sa uloženia referenčných a retenčných vzoriek s príslušnými orgánmi všetkých členských štátov, v ktorých sa na trh uviedli šarže a ktorých doba použiteľnosti ešte neuplynula.

10.3 Tieto požiadavky sa ďalej vzťahujú na prípady, keď príde k ukončeniu činnosti výrobcu mimo EHP. V takýchto prípadoch má konkrétnu zodpovednosť za zabezpečenie príslušných opatrení a za konzultácie s príslušným orgánom (príslušnými orgánmi) dovozca.