

DOKUMENT EURÓPSKEJ KOMISIE

Brusel, Október 2005

**Eudralex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union**

**Volume 4
EU Guidelines to
Good Manufacturing Practice
Medicinal Products for Human and Veterinary Use**

**Part I
Basic requirements for Medicinal Products**

SLOVENSKÝ PREKLAD AKTUÁLNEJ VERZIE

**Eudralex
Pravidlá pre lieky v ES**

Zväzok 4

**Pokyny ES k
SPRÁVNEJ VÝROBNEJ PRAXI PRE LIEKY**

**Časť I
Základné požiadavky pre lieky**

POKYNY PRE SPRÁVNU VÝROBNÚ PRAX – revízia 1

Úvod k pokynom pre správnu výrobnú prax

Farmaceutický priemysel Európskej únie zachováva vysokú úroveň zabezpečenia kvality vo vývoji, výrobe a v kontrole liekov. Systém registrácií zabezpečuje hodnotenie prípravkov príslušnými orgánmi, čím je zabezpečená zhoda so súčasnými požiadavkami na bezpečnosť, kvalitu a účinnosť. Systém povolenia výroby zabezpečuje, aby všetky výrobky, ktoré sú registrované na európskom trhu, vyrábali iba schválení výrobcovia, ktorých činnosť podlieha pravidelným inšpekciám zo strany príslušných orgánov. Držiteľmi povolení na výrobu majú byť všetci farmaceutickí výrobcovia v Európskom spoločenstve bez ohľadu na to, či sa prípravky predávajú v rámci Spoločenstva alebo mimo neho.

Komisia prijala dve smernice, ktorými sa stanovujú zásady a pokyny pre správnu výrobnú prax (SVP) liekov. Smernica 2003/94/ES sa týka liekov na humánne použitie a smernica 91/412/EHS liekov na veterinárne použitie. Podrobné pokyny, ktoré sú v súlade s týmito zásadami, sú zverejnené dokumente Pokyny pre správnu výrobnú prax (Guide to Good Manufacturing Practice), ktoré sa uplatňujú pri hodnotení žiadostí o povolenie výroby a ako podklady na inšpekciu u výrobcov liekov.

Zásady SVP a podrobné pokyny sa vzťahujú na všetky činnosti, ktoré si vyžadujú povolenie podľa článku 40 smernice 2001/83/ES v znení smernice 2004/27/ES a článku 44 smernice 2001/82/ES, v znení smernice 2004/28/ES. Tieto zásady a pokyny sa zároveň vzťahujú na všetky ďalšie výrobné farmaceutické postupy v inom ako individuálnom meradle, ako sú postupy uskutočňované v nemocniciach a postupy na výrobu produktov pre klinické skúšanie.

Všetky členské štáty a priemysel sa dohodli, že požiadavky SVP, ktoré sa vzťahujú na výrobu liekov pre veterinárne použitie, budú rovnaké ako tie, ktorými sa riadi výroba liekov na humánne použitie. Určité podrobné úpravy pokynov pre SVP sú uvedené vo dvoch špecifických doplnkoch určených pre veterinárne lieky a pre imunologické veterinárne lieky.

Pokyny sa predkladajú vo dvoch častiach základných požiadaviek a v konkrétnych doplnkoch. Časť I obsahuje zásady SVP, ktorými sa riadi výroba liekov. Časť II sa vzťahuje na zásady SVP pre liečivá, ktoré sa používajú ako vstupné suroviny.

Kapitoly Časti I, „základné požiadavky“, sú nazvané podľa jednotlivých zásad definovaných smernicou 2003/94/ES a smernicou 91/412/EHS. Kapitola 1, Riadenie kvality, stanovuje základné princípy zabezpečenia kvality v oblasti výroby liekov. Každá ďalšia kapitola obsahuje princíp, ktorý určuje ciele kvality tejto kapitoly, a text, ktorý poskytuje dostatočne podrobné údaje, na oboznamovanie výrobcu so zásadnými požiadavkami, ktoré treba zohľadňovať pri zavádzaní daných zásad.

Časť II sa nanovo ustanovila na základe pokynov vytvorených na úrovni ICH a zverejnených ako ICH Q7a pre „účinné farmaceutické substancie“, ktoré sa implementovali ako Doplnok 18 k pokynom pre SVP na dobrovoľné uplatnenie v roku 2001. V súlade s upraveným článkom 47 smernice 2001/83/ES, v znení neskorších predpisov, a článkom 51 smernice 2001/82/ES, v znení neskorších predpisov, má Komisia prijať a zverejniť podrobné pokyny pre SVP pri výrobe liečiv používaných ako vstupné suroviny. Predchádzajúci Doplnok 18 tak nahradzuje nová Časť II pokynov pre SVP, ktorých uplatnenie sa rozširuje na humánny i na veterinárny sektor.

Ako doplnenie základných požiadaviek správnej výrobnéj praxe uvedených v časti I a II, je začlenený celý rad doplnkov, ktoré poskytujú podrobné údaje o konkrétnych oblastiach činnosti. Pri niektorých výrobných postupoch sa súčasne uplatní niekoľko doplnkov (napr. doplnok o výrobe sterilných liekov a doplnok o výrobe rádiofarmák a/alebo o výrobe liekov biologického pôvodu).

Za doplnky bol vložený zoznam definícií niektorých pojmov používaných v pokynoch.

Účelom pokynov nie je zaoberať sa bezpečnostnými aspektami pre pracovníkov, ktorí sa podieľajú na výrobe. Môže to mať osobitný význam pri výrobe niektorých liekov, ako sú napr. vysoko účinné, biologické a rádioaktívne lieky. Jednako však tieto aspekty sa riadia inými ustanoveniami práva Spoločenstva alebo národného práva.

V rámci pokynov sa predpokladá, že požiadavky na registráciu, ktoré sa vzťahujú na bezpečnosť, kvalitu a účinnosť prípravkov, sa systematicky zapracúvajú do všetkých činností držiteľa povolenia na výrobu v oblasti výroby, kontroly a prepúšťania na predaj.

Výroba liekov sa dlhé roky uskutočňuje v súlade s pokynmi pre správnu výrobnú prax a neriadi sa normami CEN/ISO. Harmonizované normy v znení prijatom európskymi normalizačnými organizáciami CEN/ISO môžu využívať spoločnosti, ktoré sú činné v danej oblasti podľa vlastného uváženia a ako nástroj na zavádzanie systému kvality vo

farmaceutickom priemysle. Normy CEN/ISO sa vzali do úvahy, napriek tomu však terminológia týchto noriem sa v tomto treťom vydaní pokynov nepoužila.

Uznávame, že existujú aj iné prijateľné metódy ako tie, ktoré sú popísané v pokynoch, a prostredníctvom ktorých možno dosiahnuť splnenie zásad zabezpečovania kvality. Tieto pokyny nijako neobmedzujú vývoj nových prístupov a nových technológií, ktoré sa zvalidovali a ktoré umožňujú dosiahnuť aspoň takú úroveň zabezpečenia kvality, aká je stanovená v týchto pokynoch. Revízia pokynov sa bude pravidelne uskutočňovať.

O B S A H

Časť I – Základné požiadavky na lieky

| | |
|--|----|
| Kapitola 1 - Riadenie kvality | 6 |
| Kapitola 2 - Pracovníci | 12 |
| Kapitola 3 - Priestory a zariadenia | 17 |
| Kapitola 4 - Dokumentácia | 23 |
| Kapitola 5 - Výroba | 32 |
| Kapitola 6 - Kontrola kvality | 42 |
| Kapitola 7 - Zmluvná výroba a laboratórne testovanie | 49 |
| Kapitola 8 - Reklamácia a stiahnutie prípravkov | 52 |
| Kapitola 9 - Vnútoraná inšpekcia | 55 |

Časť II – Základné požiadavky pre liečivá používané ako vstupné suroviny

Doplnky k Pokynom pre správnu výrobnú prax

- Doplnok 1 – Výroba sterilných liekov
- Doplnok 2 – Výroba liekov biologického pôvodu
- Doplnok 3 – Výroba rádiofarmák
- Doplnok 4 – Výroba Veterinárnych liekov okrem imunologických veterinárnych liekov
- Doplnok 5 – Výroba imunologických veterinárnych liekov
- Doplnok 6 – Výroba plynov pre medicínálne účely
- Doplnok 7 – Výroba fytofarmák
- Doplnok 8 – Vzorkovanie vstupných látok a obalových materiálov
- Doplnok 9 – Výroba tekutých liekových foriem, krémov a mastí
- Doplnok 10 – Výroba aerosolových výrobkov na inhalačné použitie
- Doplnok 11 – Systémy riadené počítačom
- Doplnok 12 – Používanie ionizujúceho zariadenia vo výrobe liekov
- Doplnok 13 – Výroba hodnotených liekov
- Doplnok 14 – Výroba liekov, ktoré pochádzajú z ľudskej krvi alebo ľudskej plazmy
- Doplnok 15 – Kvalifikácia a validácia
- Doplnok 16 – Schvaľovanie a prepúšťanie šarží kvalifikovanou osobou
- Doplnok 17 – Parametrické prepúšťanie
- Doplnok 18 – Požiadavky na lieky používané ako vstupné suroviny sú počínajúc októbrom 2005 zahrnuté do Časti II
- Doplnok 19 – Referenčné a retenčné vzorky

KAPITOLA 1 RIADENIE KVALITY

Obsah

| | |
|--|----------|
| Zásady..... | 6 |
| Zabezpečovanie kvality..... | 6 |
| Správna výrobná prax pre lieky (SVP)..... | 7 |
| Kontrola kvality..... | 8 |
| Preskúmanie kvality výrobku..... | 9 |

Zásady

Držiteľ rozhodnutia o povolení výroby liekov musí vyrábať lieky tak, aby sa zaručilo, že sú vhodné na plánované použitie, že spĺňajú požiadavky uvedené vo schválenej registračnej dokumentácii a že nevystavujú pacientov riziku v dôsledku toho, že by ich bezpečnosť, kvalita alebo účinnosť nebola vyhovujúca. Za dosahovanie požadovanej kvality nesie zodpovednosť vedenie spoločnosti, vyžaduje sa však aktívna účasť pracovníkov na všetkých úsekoch a úrovniach spoločnosti, dodávateľov a distribútorov.

Na dosiahnutie požadovanej kvality musí byť podrobne navrhnutý a dôsledne zavedený do praxe systém zabezpečovania kvality, ktorý zahŕňa správnu výrobnú prax (ďalej iba SVP), vrátane kontroly kvality. Systém má byť dokonale dokumentovaný a jeho účinnosť sa má priebežne sledovať. Pre systém zabezpečovania kvality je potrebný dostatočný počet kompetentných pracovníkov, vhodné a primerané pracovné priestory a zariadenie. Existujú ďalšie právne zodpovednosti držiteľa rozhodnutí o povolení výroby liekov a kvalifikovanej osoby/osôb.

Základné systémy (alebo prvky) zabezpečovania kvality, správnej výrobnéj praxe a kontroly kvality spolu úzko súvisia. Vzhľadom na ich vzájomné prepojenie a na ich zásadný význam pre výrobu a kontrolu liekov, sú v nasledujúcom texte podrobne popísané.

Zabezpečovanie kvality

1.1. Zabezpečovanie kvality je široký pojem, ktorý zahŕňa všetko, čo jednotlivo i spoločne ovplyvňuje kvalitu výrobku. Je to súhrn všetkých cielených opatrení, ktoré majú za cieľ zabezpečiť to, aby lieky spĺňali kvalitatívne požiadavky pre svoje plánované použitie.

Zabezpečovanie kvality zahŕňa jednak SVP, ako aj ďalšie faktory mimo rámca týchto pokynov. Vhodný systém zabezpečovania kvality, aplikovaný na výrobu liekov, má za cieľ to, že:

- I. lieky sa navrhujú a vyvíjajú s ohľadom na požiadavky správnej výrobnéj praxe a správnej laboratórnej praxe;
- II. výrobné i kontrolné činnosti sú jednoznačne špecifikované a sú zavedené zásady SVP;
- III. zodpovednosť vedúcich pracovníkov je vopred jednoznačne určená;
- IV. je zabezpečená výroba, nákup a používanie vyhovujúcich vstupných látok a obalových materiálov;
- V. sa robia všetky nevyhnutné skúšky medziproduktov, priebežné výrobné kontroly a validácie;
- VI. konečný produkt sa vyrába a kontroluje podľa vopred stanovených postupov;
- VII. lieky sa nepredávajú a nedistribujú, kým kvalifikovaná osoba záväzne nepotvrdí, že každá šarža bola vyrobená a kontrolovaná v súlade s požiadavkami registračnej dokumentácie a v súlade so všetkými ďalšími predpismi, ktoré sa vzťahujú na výrobu, kontrolu a prepúšťanie liekov;
- VIII. je dostatočne zabezpečené, že skladovanie, distribúcia a ďalšia manipulácia s liekmi sa robí takým spôsobom, aby sa zachovala ich kvalita po celú dobu ich použiteľnosti;
- IX. sú stanovené postupy na uskutočňovanie vnútornej inšpekcie a auditov kvality, ktoré pravidelne hodnotia účinnosť a efektívnosť systému zabezpečovania kvality.

Správna výrobná prax pre lieky (SVP)

1.2. SVP je súčasťou systému zabezpečovania kvality, ktorý zabezpečuje, že produkty sa trvalo vyrábajú a kontrolujú v súlade so štandardom kvality, ktorý zodpovedá ich zamýšľanému použitiu, je v súlade so schválenou registračnou dokumentáciou pre daný liek a ostatnou predpisovou dokumentáciou. Správna výrobná prax platí tak pre výrobu, ako aj pre kontrolu kvality.

Základné požiadavky SVP sú tieto:

- I. všetky výrobné postupy sú jednoznačne definované a systematicky sa preskúmajú na základe skúseností, či sú spôsobilé vyrábať lieky, ktorých kvalita trvale zodpovedá stanoveným špecifikáciám;
- II. robí sa validácia kritických stupňov výrobných postupov a ich významnejších zmien;

- III. sú zabezpečené predpoklady na dodržiavanie SVP, vrátane:
 - a) náležite kvalifikovaných a vyškolených pracovníkov,
 - b) vhodných budov a priestorov,
 - c) vhodného zariadenia a služieb,
 - d) vhodných vstupných materiálov použitých na výrobu, primárnych a potlačených obalových materiálov,
 - e) schválených postupov a inštrukcií,
 - f) vhodných skladovacích priestorov a dopravy;
- IV. inštrukcie a postupy sú názorné a jednoznačné, vypracované cielene pre určité pracovisko a zariadenie;
- V. pracovníci sa školia a pripravujú tak, aby príslušné postupy správne vykonávali;
- VI. počas výroby sa robia záznamy, buď písomne a/alebo zapisovacími prístrojmi, čím sa preukazuje, že všetky kroky definovaného postupu a inštrukcie sa dodržali a kvalita produktu aj množstvo zodpovedajú predpokladom a že všetky významné odchýlky sú dokonale dokumentované a preskúmané;
- VII. výrobné záznamy a záznamy o distribúcii umožňujú dodatočne zrekonštruovať úplnú históriu určitej šarže a uchovávajú sa v takej forme, aby boli zrozumiteľné a dostupné;
- VIII. distribúcia liekov sa robí tak, aby sa minimalizovalo ohrozenie ich kvality;
- IX. je vytvorený systém, ktorý umožňuje stiahnuť z distribúcie a obehu akúkoľvek šaržu lieku;
- X. prešetrujú sa reklamácie liekov na trhu, príčiny chýb v kvalite a prijímajú sa opatrenia, ktoré zabraňujú opakovaniu zistených chýb.

Kontrola kvality

1.3. Kontrola kvality je súčasťou správnej výrobných praxe a zaoberá sa odberom vzoriek, špecifikáciami a skúšaním ako aj organizáciou a dokumentáciou postupov prepúšťania hotových výrobkov. Zabezpečuje, aby sa skutočne urobili nevyhnutné a predpísané skúšky a neprepustili sa na použitie žiadne vo výrobe vstupné materiály a na expedíciu a distribúciu žiaden hotový výrobok, pokiaľ sa jeho kvalita neposúdila a nezistila ako vyhovujúca. Základné požiadavky na kontrolu kvality sú nasledujúce:

- I. Sú k dispozícii vhodné budovy a zariadenia, vyškolení pracovníci a schválené postupy na odber vzoriek, kontrolu a skúšanie vstupných látok, obalových materiálov,

- medziproduktov, nerozplnených výrobkov a hotových výrobkov a tam, kde je to nevyhnutné z hľadiska SVP, aj na sledovanie kvality pracovného prostredia;
- II. vzorky vstupných materiálov, obalových materiálov, medziproduktov, nerozplnených výrobkov a hotových výrobkov odoberajú pracovníci schválení oddelením kontroly kvality s použitím schválených postupov;
 - III. postupy skúšania sa validujú;
 - IV. vedú sa záznamy (ručne alebo pomocou zapisovacích prístrojov, alebo oboma spôsobmi), ktoré preukazujú, že požadovaný odber vzoriek, predpísané kontroly a skúšky sa skutočne urobili. Akékoľvek odchýlky sú zaznamenané a preskúvané;
 - V. hotové výrobky obsahujú liečivá, ktoré svojím kvalitatívnym a kvantitatívnym zložením zodpovedajú registračnej dokumentácii pre daný výrobok, dosahujú požadovanú čistotu a sú naplnené v predpísanom obale, ktorý je označený správnymi údajmi;
 - VI. vedú sa záznamy o výsledkoch kontrol a skúšok vstupných materiálov, medziproduktov, nerozplnených i hotových výrobkov a náležite sa posudzuje, či hotový výrobok zodpovedá špecifikáciám. Posúdenie zahŕňa kontrolu a vyhodnotenie dôležitej výrobnéj dokumentácie a vyhodnotenie odchýlok od predpísaných postupov;
 - VII. žiadna šarža výrobku sa nesmie prepustiť do distribúcie, kým nedošlo k jej písomnému prepusteniu kvalifikovanou osobou, ktorá potvrdzuje, že šarža zodpovedá požiadavkám registračnej dokumentácie;
 - VIII. uchováva sa dostatočný počet vzoriek vstupných materiálov i hotových výrobkov, aby sa mohli v prípade potreby neskôr znovu preskúšať. Vzorky sa uchovávajú v konečnom balení, s výnimkou výrobkov zabalených v mimoriadne veľkých baleniach.

Preskúmanie kvality výrobku

- 1.4. Pravidelné periodické alebo priebežné preskúmanie kvality všetkých registrovaných liekov, vrátane výrobkov určených výhradne na vývoz, treba robiť s cieľom overiť konzistenciu existujúcich postupov, vhodnosť aktuálnych špecifikácií pre vstupné suroviny aj pre hotový konečný výrobok, aby sa zachytili na akékoľvek trendy a indentikovalo sa zlepšenie výrobku a procesov. Tieto preskúmania sa majú robiť zvyčajne raz ročne, pričom sa berú do úvahy predchádzajúce preskúmania, a majú zahŕňať aspoň:
- (i) preskúmanie vstupných materiálov a obalových materiálov používaných pre výrobok, najmä tých, ktoré pochádzajú z nových zdrojov;

- (ii) preskúmanie kritických medzioperačných a priebežných výrobných kontrol a výsledkov skúšok hotových výrobkov;
- (iii) preskúmanie všetkých šarží, ktoré nevyhoveli stanovenej špecifikácii (stanoveným špecifikáciám) a ich preverenie;
- (iv) preskúmanie všetkých významných odchýlok alebo nesúladu, s nimi súvisiacich preverení a účinnosti prijatých následných nápravných a preventívnych opatrení;
- (v) preskúmanie všetkých zmien uskutočnených v postupoch alebo v analytických metódach;
- (vi) preskúmanie predložených/povolených/zamietnutých zmien v registrácii, vrátane zmien v registračných dokumentáciách, ktoré sa týkajú exportu do tretích krajín;
- (vii) preskúmanie výsledkov programu sledovania stability a všetkých nežiaducich trendov;
- (viii) preskúmanie všetkých prípadov vrátenia, reklamácií a stiahnutia z dôvodu kvality a preverení, ktoré sa robili v danom čase;
- (ix) preskúmanie adekvátnosti všetkých ďalších nápravných opatrení, ktoré sa vzťahujú na výrobok, postup či zariadenie;
- (x) preskúmanie registračných záväzkov pri nových registráciách a pri zmenách v registrácii;
- (xi) stav kvalifikácií príslušného zariadenia a vybavenia, napr. vzduchotechniky, vody, stlačených plynov a pod.;
- (xii) preskúmanie Technických doplnkov k zmluvám s cieľom zabezpečiť ich aktuálnosť.

Výrobca a držiteľ rozhodnutia o registrácii, ak ide o dve odlišné osoby, by mali posúdiť výsledky tohto preskúmania a stanoviť, či treba urobiť nápravné a preventívne opatrenia alebo revalidáciu. Dôvody týchto nápravných opatrení treba zdokumentovať. Prijaté nápravné a preventívne opatrenia treba robiť účinne a včas. Na priebežné riadenie týchto opatrení treba stanoviť riadiace postupy, účinnosť ktorých sa overuje v rámci interných kontrol. Hodnotenie kvality možno zoraďovať podľa typu výrobku, napr. pre tuhé liekové formy, tekuté liekové formy, sterilné výrobky a pod., ak na to existuje vedecký dôvod.

Ak držiteľ rozhodnutia o registrácii nie je tá istá osoba ako výrobca, mali by strany uzatvoriť dohodu o technických otázkach, ktorá stanoví ich náležitú zodpovednosť pri príprave hodnotenia kvality. Kvalifikovaná osoba zodpovedná za konečné osvedčenie šarží má spolu s držiteľom rozhodnutia o registrácii zabezpečiť, aby sa preskúmanie kvality robilo včas a presne.

Riadenie rizika kvality

1.5. Riadenie rizika kvality je systematický proces pre hodnotenie, kontrolu, komunikáciu a preskúmanie rizík pre kvalitu liečiva. Môže sa použiť ako súčasný, alebo retrospektívny spôsob.

1.6. Systém riadenia rizika kvality má zabezpečiť že:

- vyhodnotenie rizika kvality je založené na základe vedeckých poznatkov, skúseností s procesom a v konečnom účinku má zohľadniť ochranu pacienta
- úroveň, spôsob a dokumentácia riadenia procesu rizika kvality má byť primeraná úrovni rizika.

Príklady procesov a využitia riadenia rizika kvality možno nájsť okrem iných zdrojov aj v Doplnku č. 20.

KAPITOLA 2 PRACOVNÍCI

Zásady

Vytvorenie a dodržiavanie spoľahlivého systému zabezpečovania kvality a správna výroba liekov závisí od ľudí. Preto sa musí zabezpečiť dostatok kvalifikovaných pracovníkov na uskutočňovanie všetkých úloh, ktoré patria do zodpovednosti výrobcu. Čiastkové zodpovednosti musia byť jednotlivým zamestnancom zrozumiteľné a musí o nich existovať písomný doklad. Všetci pracovníci majú dodržiavať zásady správnej výrobnéj praxe a majú sa podrobiť úvodnému a pravidelne opakovanému školeniu a výcviku, ktorý zahŕňa i hygienické predpisy a ktorého náplň je prispôbená potrebám.

Všeobecne

2.1. Výrobca má zamestnávať dostatočný počet pracovníkov s potrebnou kvalifikáciou a praktickými skúsenosťami. Miera zodpovednosti uložená pracovníkovi nesmie byť taká veľká, aby by to mohlo spôsobiť ohrozenie kvality výrobkov.

2.2. Výrobca musí mať organizačnú schému. Pracovníci, ktorí zastávajú dôležité funkcie, musia mať rozpísané svoje menovité povinnosti v písomných popisoch práce a musia mať príslušné právomoci, aby mohli uplatňovať svoju zodpovednosť. Ich povinnosti sa môžu presúvať na určených zástupcov, ktorí však musia mať na to potrebný stupeň kvalifikácie. Nemajú existovať medzery alebo prekrývanie zodpovedností u vedúcich pracovníkov, na príslušných úsekoch kde sa má SVP dodržiavať.

Kľúčoví pracovníci

2.3. Medzi vedúcimi pracovníkmi musia byť zastúpené funkcie vedúceho pracovníka zodpovedného za výrobu, vedúceho pracovníka zodpovedného za kontrolu kvality, a ak aspoň jeden z nich nie je poverený rozhodovaním o tom, ktoré výrobky možno prepustiť ako vyhovujúce, má sa pre túto funkciu určiť ďalšia oprávnená osoba. Vedúce miesta majú za normálnych okolností zastávať pracovníci, ktorí pracujú na plný úväzok. Vedúci pracovník, ktorý je zodpovedný za výrobu, a vedúci pracovník, ktorý je zodpovedný za kontrolu kvality, si nesmú byť navzájom podriadení a musia byť od seba nezávislí. Vo veľkých organizáciách

môžu byť niektoré čiastkové povinnosti, ktoré sú uvedené ďalej v bodoch 2.5., 2.6. a 2.7., prenesené na ďalších pracovníkov.

2.4. Povinnosti kvalifikovanej osoby (osôb) sú vyčerpávajúco opísané v článku 51 smernice ES 2001/83/EC a sú nasledujúce:

- a) pre lieky vyrábané v krajinách ES kvalifikovaná osoba zabezpečí, že každá šarža bola vyrobená a skúšaná/kontrolovaná v súlade s právnymi predpismi a rozhodnutím o registrácii; Podľa smernice 75/319/EEC (teraz kodifikovanej ako smernica 2001/83/EC) a Nariadenia (Case 247/81) Súdneho dvora ES lieky, ktoré boli správne kontrolované kvalifikovanou osobou, nemajú byť znovu kontrolované v inom členskom štáte;
- b) pre lieky vyrábané mimo krajín ES, kvalifikovaná osoba zabezpečí, že každá dovezená šarža sa v krajine podrobila skúšaniam podľa paragrafu 1 (b) článku 51;
- c) kvalifikovaná osoba podľa uskutočnených činností a pred každým prepustením musí certifikovať v registri alebo v rovnocennom dokumente, že výroba každej šarže spĺňa požiadavky článku 51.

Osoby, ktoré sú zodpovedné za vykonávanie týchto činností musia spĺňať požiadavky stanovené v článku 49 hore uvedenej direktívy a sú trvalo a nepretržite k dispozícii držiteľovi povolenia výroby, aby napĺňali stanovené zodpovednosti. Ich zodpovednosti sa môžu delegovať len na inú kvalifikovanú osobu (osoby).

2.5. Vedúci pracovník, ktorý zodpovedá za výrobu, má spravidla tieto povinnosti:

- I. zabezpečiť, aby sa výroba a skladovanie výrobkov uskutočňovali podľa príslušnej dokumentácie tak, aby sa dosahovala požadovaná kvalita;
- II. schvaľovať inštrukcie vypracované pre jednotlivé výrobné činnosti a dozerať na ich prísne dodržiavanie;
- III. zabezpečiť, aby záznamy o výrobe šarže boli vždy pred odovzdaním do oddelenia kontroly kvality skontrolované a podpísané povereným pracovníkom;
- IV. overovať, ako sa robí údržba v jeho oddelení, vo výrobných priestoroch a na výrobných zariadeniach;
- V. zabezpečiť, aby sa robili potrebné validácie,
- VI. zabezpečovať nevyhnutný vstupný i následný opakovaný výcvik a školenie prispôbené potrebám pracovníkov vo svojom oddelení.

2.6. Vedúci pracovník, ktorý je zodpovedný za kontrolu kvality, má spravidla tieto zodpovednosti:

- I. schvaľovať alebo zamietat' podľa zisteného stavu prepustenie vstupných materiálov, obalových materiálov, medziproduktov, nerozplnených výrobkov a hotových výrobkov
- II. vyhodnocovať záznamy o kontrole šarže;
- III. zabezpečiť, aby sa robili všetky požadované skúšky;
- IV. schvaľovať špecifikácie, spôsoby odberu vzoriek, postupy skúšania a iné pracovné postupy, ktoré súvisia s kontrolou kvality;
- V. schvaľovať výsledky a priebežne kontrolovať prácu externých kontrolných laboratórií pracujúcich na základe zmluvy;
- VI. kontrolovať údržbu, ktorá sa robí v jeho oddelení, miestnostiach, kontrolných laboratóriách a na laboratórnych prístrojoch;
- VII. zabezpečovať uskutočňovanie validácií;
- VIII. zabezpečovať potrebný vstupný a následne opakovaný výcvik a školenie, ktoré zodpovedá potrebám pracovníkov v jeho oddelení.

Ďalšie povinnosti oddelenia kontroly kvality sú zhrnuté v kapitole 6.

2.7. Vedúci pracovníci, ktorí zodpovedajú za výrobu a kontrolu kvality, majú zvyčajne niektoré spoločné alebo spoločne zastávané povinnosti, ktoré súvisia s kvalitou produktov. Tieto povinnosti majú obsahovať:

- schvaľovanie písomných inštrukcií a postupov a iných dokumentov, vrátane ich dodatkov;
- priebežné sledovanie a kontrolu pracovného prostredia;
- hygienické zásady;
- validáciu výrobného procesu;
- výcvik a školenie;
- schvaľovanie dodávateľov vstupných látok a ich stále sledovanie;
- schvaľovanie zmluvných výrobcov a ich stále sledovanie;
- stanovenie podmienok skladovania vstupných látok, obalových materiálov a výrobkov a ich sledovanie;
- uchovávanie záznamov;
- stále sledovanie súladu s požiadavkami správnej výrobnéj praxe,
- inšpekciu, prešetrovanie chýb a odoberanie vzoriek s cieľom priebežného sledovania faktorov, ktoré môžu ovplyvňovať kvalitu výrobkov.

Školenie

2.8. Výrobca má zabezpečiť školenie pre všetkých pracovníkov, ktorí pri pracovných povinnostiach vstupujú do výrobných priestorov alebo do kontrolných laboratórií (vrátane pracovníkov technických služieb, údržbárov a upratovačiek) a všetkých ďalších pracovníkov, ktorých činnosť by mohla vplývať na kvalitu výrobku.

2.9. Okrem základného školenia o teórii a praxi správnej výrobnéj praxe majú novoprijatí pracovníci dostať špeciálny výcvik zodpovedajúci činnostiam, ktoré budú vykonávať. Má sa taktiež zabezpečiť, aby sa školenie pravidelne opakovalo, treba pravidelne overovať, aké prináša praktické výsledky. Majú sa zostavovať plány školenia a výcviku, ktoré schvaľuje príslušný vedúci pracovník zodpovedný za výrobu, alebo vedúci pracovník zodpovedný za kontrolu kvality. O uskutočnenom školení a výcviku sa majú uchovávať záznamy.

2.10. Zvláštne školenie majú absolvovať pracovníci oddelení, kde kontaminácia predstavuje vážne ohrozenie (napr. v čistých priestoroch alebo na pracoviskách, kde sa pracuje s vysoko účinnými, toxickými, infekčnými alebo alergizujúcimi materiálmi).

2.11. Návštevníci alebo nevyškolení pracovníci sa nemajú, ak je to možné, vpúšťať do priestorov na výrobu a kontrolu kvality. Ak tomu nemožno zabrániť, mali by byť vopred náležite poučení, predovšetkým o osobnej hygiene a predpísanom ochrannom odevu a ich pohyb sa má prísne sledovať.

2.12. Pri školení a výcviku sa majú čo najpodrobnejšie preberať otázky zabezpečovania kvality a všetky opatrenia, ktoré vedú k ich lepšiemu pochopeniu a dôslednejšiemu uplatňovaniu v praxi.

Osobná hygiena

2.13. Majú sa vypracovať podrobné hygienické pravidlá, ktoré sú prispôbosené potrebám celého závodu. Majú sa popísať správne prístupy k otázkam zdravotného stavu, hygienických návykov a obliekania pracovníkov. Tieto prístupy majú chápať a striktné dodržiavať všetci pracovníci, ktorí sa pohybujú v priestoroch výroby a kontroly kvality. Vedenie závodu má

presadzovať dodržiavanie hygienických pravidiel a hygienické pravidlá sa majú podrobne proberať počas školenia a výcviku.

2.14. Každý pracovník má pri nástupe prejsť lekárskou prehliadkou. Je povinnosťou výrobcu, vydať inštrukcie, na základe ktorých musí byť informovaný o zdravotnom stave pracovníka, ktorý by mohol ovplyvniť kvalitu produktu. Po vstupnej lekárskej prehliadke majú nasledovať ďalšie prehliadky úmerné povahe vykonávanej práce a osobnému zdravotnému stavu pracovníka.

2.15. Treba prijať opatrenia, ktoré zabezpečia, že vo výrobe liekov nebude zamestnaný žiaden pracovník, ktorý je postihnutý infekčnou chorobou, alebo ktorý má otvorenú léziu na nepokrytej časti tela.

2.16. Každá osoba, ktorá vstupuje do výrobných priestorov, má mať na sebe ochranný odev zodpovedajúci charakteru vykonávaných činností.

2.17. Vo výrobných a skladových priestoroch a v oddelení kontroly kvality sa má zakázať jesť, piť, žuvať alebo fajčiť, nesmú tu byť uložené potraviny, nápoje, fajčiarske potreby alebo lieky pre osobnú potrebu. Všeobecne sa má zakázať akékoľvek nehygienické správanie vo výrobných priestoroch, alebo v ktorejkoľvek ďalšej časti závodu, kde by to mohlo nepriaznivo ovplyvniť kvalitu produktu.

2.18. Treba zabrániť priamemu kontaktu rúk pracovníka s produktom a priamemu kontaktu rúk s časťami strojového zariadenia, ktoré prichádzajú do styku s produktom.

2.19. Pracovníci majú byť poučení, aby používali zariadenie na umývanie rúk.

2.20. Ďalšie požiadavky na výrobu špecifických druhov liekov, napr. sterilných výrobkov, sa nachádzajú v doplnkových smerniciach.

KAPITOLA 3 PRIESTORY A ZARIDENIA

Zásady

Priestory a zariadenie musia byť umiestnené, navrhnuté, konštruované a udržiavané tak, aby vyhovovali činnostiam, ktoré sa tu majú uskutočňovať. Ich usporiadanie a konštrukcia musí minimalizovať riziko chýb a umožňovať účinné čistenie a údržbu tak, aby sa predišlo skríženej kontaminácii, usadzovaniu prachu alebo nečistôt a aby sa vo všeobecnosti zabránilo akémukoľvek nepriaznivému pôsobeniu na kvalitu výrobku.

Priestory

Všeobecne

3.1. Budovy majú byť umiestnené v prostredí, ktoré by spolu s opatreniami na ochranu výroby predstavovalo najmenšie možné riziko kontaminácie vstupných surovín alebo produktov.

3.2. Budovy sa majú starostlivo udržiavať, pričom má byť zabezpečené, aby uskutočňované opravy alebo údržba neohrozili kvalitu výrobku. Budovy sa majú čistiť, a kde je to potrebné, aj dezinfikovať, v súlade s podrobnými písomnými postupmi.

3.3. Osvetlenie, teplota, vlhkosť a výmena vzduchu majú byť primerané a také, aby priamo alebo nepriamo nepriaznivo nevplývali na lieky počas výroby a skladovania, a/alebo správnu funkciu zariadenia.

3.4. Budovy majú byť navrhnuté a vybavené tak, aby zabezpečovali najvyššiu možnú ochranu pred vniknutím hmyzu alebo iných živočíchov.

3.5. Majú sa prijať opatrenia na zabránenie vstupu nepovolaných osôb. Priestory na výrobu, skladovanie a kontrolu kvality sa nemajú používať ako priechodné komunikácie pre pracovníkov, ktorí tu nepracujú.

Výrobné priestory

3.6. Aby sa čo najviac znížilo riziko možného zdravotného ohrozenia v dôsledku skríženej kontaminácie, musí sa na spracovanie určitých liekov, ako sú napr. materiály so silne alergizujúcim pôsobením (napr. penicilíny) alebo biologické výrobky (napr. zo živých

mikroorganizmov), vytvoriť jednoúčelové prevádzkovo uzatvorené pracovisko. Výroba niektorých ďalších výrobkov, ako napr. niektorých antibiotík, hormónov, cytotoxických látok, najmä silne účinných látok a nefarmaceutických výrobkov, sa nesmie uskutočňovať v rovnakých zariadeniach. Pri týchto produktoch možno výnimočne pripustiť kampaňovú výrobu na rovnakom zariadení, za predpokladu prijatia osobitných opatrení a musia sa uskutočniť nevyhnutné validácie. Výroba technických toxických látok, ako sú pesticídy alebo herbicídy, sa nemá povoliť v priestoroch, ktoré sa používajú na výrobu liekov.

3.7. Priestory sa majú optimálne navrhovať tak, aby sa výroba uskutočňovala v priestoroch, ktoré sú navzájom prepojené a logicky zoradené podľa sledu výrobných operácií a podľa požiadaviek na triedy čistoty ovzdušia.

3.8. Vhodné rozvrhnutie priestorov výroby a priestorov na uloženie rozpracovaných materiálov má umožniť správne a logické umiestnenie zariadenia a materiálov tak, aby sa obmedzilo na najnižšiu mieru riziko zámien jednotlivých liekov alebo ich zložiek, aby sa vylúčila skrížená kontaminácia a aby sa obmedzilo riziko, že dôjde k chybnému výrobnému alebo kontrolnému kroku alebo k jeho vynechaniu.

3.9. Všade tam, kde sú vstupné látky, primárne obaly, medziprodukty alebo nerozplnené výrobky vystavené vonkajšiemu prostrediu, majú byť vnútorné povrchy miestností (steny, podlahy a stropy) hladké, nepopraskané a bez otvorených škár, nemajú sa z nich uvoľňovať častice a majú umožňovať účinné čistenie a v prípade potreby dezinfekciu.

3.10. Potrubia, osvetlenie, vzduchotechnické otvory a ostatné technické zariadenie sa majú navrhnuť a urobiť tak, aby nevznikali ťažko čistiteľné miesta. Ak je to možné, majú byť tieto technické zariadenia prístupné pre údržbu mimo výrobných priestorov.

3.11. Výlevky majú byť dostatočne dimenzované a majú mať na vpuste sifóny. Majú sa vylúčiť otvorené odpadové kanáliky; ak sú však nevyhnutné, majú byť plytké, ľahko čistiteľné a dezinfikovateľné.

3.12. Výrobné priestory sa majú účinne vetrať a vybaviť vzduchotechnikou (vrátane úpravy teploty, a kde je to potrebné aj filtráciou a úpravou vlhkosti vzduchu), majú zodpovedať povahe spracúvaného výrobku, uskutočňovaným činnostiam a vonkajšiemu prostrediu.

3.13. Rozvažovanie vstupných materiálov by sa obvykle malo vykonávať v osobitnej miestnosti, ktorá je na to konštruovaná.

3.14. Ak vzniká prach (napr. počas vzorkovania, váženia, miešania a počas výrobných operácií alebo pri adjustovaní suchých produktov), treba prijať osobitné opatrenie na zabránenie skríženej kontaminácie a na uľahčenie čistenia.

3.15. Priestory na balenie liekov majú byť navrhnuté a usporiadané tak, aby sa predišlo zámenám a skríženej kontaminácii.

3.16. Výrobné priestory majú byť dostatočne osvetlené, najmä na miestach, kde prebieha priebežná optická kontrola.

3.17. Priebežné výrobné kontroly sa môžu robiť vo vnútri výrobných priestorov pri predpoklade, že nespôsobia žiadne riziko pre výrobu.

Skladové priestory

3.18. Skladové priestory majú mať dostatočnú kapacitu, aby sa v nich mohli prehľadne uložiť rôzne druhy materiálov a výrobkov; vstupné materiály a obalový materiál, medziprodukty, nerozplnené a hotové výrobky, výrobky v karanténe, prepustené, zamietnuté, vrátené alebo reklamované.

3.19. Skladové priestory majú byť navrhnuté alebo upravené tak, aby zabezpečovali dobré podmienky skladovania. Majú byť hlavne čisté a suché, s udržiavaním teploty v prijateľnom rozpätí. Tam, kde sa požadujú osobitné skladové podmienky (teplota alebo vlhkosť), majú sa zabezpečiť, kontrolovať a sledovať.

3.20. Rampy, na ktorých sa tovar preberá alebo pripravuje na odvoz, majú chrániť materiál i výrobky pred vplyvom nepriaznivých poveternostných podmienok. Priestory na príjem tovaru majú byť navrhnuté a vybavené tak, aby bolo možné v prípade potreby obaly pred ich uložením očistiť.

3.21. Ak sú vyhradené oddelené priestory pre karanténu, musia byť jasne označené a prístup do týchto priestorov môžu mať len poverené osoby. Akýkoľvek systém, nahrádzajúci fyzické oddelenie karantény, musí poskytovať rovnocenné zabezpečenie.

3.22. Zvyčajne má byť k dispozícii oddelený priestor pre vzorkovanie vstupných látok. Ak sa vzorkovanie uskutočňuje v skladových priestoroch, má sa robiť tak, aby sa zabránilo kontaminácii a/alebo skríženej kontaminácii.

3.23. Zamietnuté, reklamované alebo vrátené materiály alebo výrobky sa majú skladovať v oddelených priestoroch.

3.24. Vysoko účinné vstupné materiály alebo výrobky sa majú skladovať v priestoroch, ktoré sú bezpečné a sú zabezpečené proti vstupu neoprávnených osôb.

3.25. Potlačené obaly sa považujú za kritické na zabezpečenie zhody liekov a je nevyhnutné, aby sa venovala osobitná pozornosť bezpečnému uskladneniu týchto materiálov v priestoroch, ktoré sú zabezpečené proti vstupu neoprávnených osôb.

Priestory kontroly kvality

3.26. Zvyčajne majú byť laboratóriá kontroly kvality oddelené od výrobných priestorov. Táto požiadavka je osobitne dôležitá pri laboratóriách, kde sa robí kontrola biologických a mikrobiologických materiálov a rádioizotopov; tieto laboratóriá majú byť tiež navzájom oddelené.

3.27 Kontrolné laboratóriá sa majú navrhnuť a konštruovať tak, aby zodpovedali činnostiam, ktoré sa v nich majú vykonávať. Majú mať dostatok priestoru, aby sa zabránilo zámenám a

skříženej kontaminácii. Majú sa zabezpečiť aj dostatočné priestory na skladovanie vzoriek a záznamov.

3.28. V prípade potreby majú byť k dispozícii oddelené miestnosti na ochranu citlivých prístrojov, napr. pred otrasmi, elektrickými rušivými vplyvmi a vlhkosťou.

3.29. V laboratóriách, kde sa pracuje so zvláštnymi látkami, ako sú biologické alebo rádioaktívne vzorky, musia sa dodržiavať príslušné osobitné požiadavky.

Pomocné priestory

3.30. Miestnosti na oddych a občerstvenie majú byť oddelené od ostatných priestorov.

3.31. Šatne, umyvárky a toalety majú byť na príslušných miestach a majú zodpovedať počtu pracovníkov, ktorí ich používajú. Na toalety nesmie byť vstup priamo z výrobného alebo skladového priestoru.

3.32. Dielne pre údržbu sa majú podľa možnosti oddeliť od výrobného priestoru. Ak sú vo výrobných priestoroch uložené náhradné súčiastky a náradie, majú sa uložiť v miestnostiach alebo skrinkách na to určených.

3.33. Priestory na ustajnenie laboratórnych zvierat sa majú dobre oddeliť od všetkých ostatných priestorov, majú mať vlastný vchod (vstup pre zvieratá) a vlastnú vzduchotechniku.

Zariadenia

3.34. Výrobné zariadenie má byť navrhnuté, konštruované, umiestnené a udržiavané tak, aby slúžilo svojmu plánovanému účelu.

3.35. Uskutočňovanie opráv a údržby nesmie žiadnym spôsobom ohrozovať kvalitu výrobkov.

3.36. Výrobné zariadenie má byť navrhnuté a konštruované tak, aby sa mohlo ľahko a dokonale čistiť. Má sa čistiť podľa podrobného písomného postupu a malo by byť udržiavané (uchovávané) v čistom a suchom stave.

3.37. Pomôcky na umývanie a čistenie sa majú vyberať a používať tak, aby neboli zdrojom kontaminácie.

3.38. Zariadenie sa má inštalovať tak, aby sa zabránilo riziku omylu alebo kontaminácii.

3.39. Výrobné zariadenie nesmie byť zdrojom rizika ohrozenia výrobku. Časti zariadenia, ktoré sú v styku s výrobkom, nesmú mať také reaktívne, adsorpčné alebo desorpčné vlastnosti, aby to ovplyvnilo kvalitu kvalitu, alebo predstavovalo akékoľvek ohrozenie.

3.40. Na výrobu a kontrolu kvality majú byť k dispozícii váhy a meradlá s primeraným rozsahom a presnosťou.

3.41. Meradlá, váhy, záznamové a riadiace zariadenie sa majú v pravidelných intervaloch metrologicky overovať vhodnými metódami. O týchto skúškach sa majú viesť príslušné záznamy.

3.42. Trvale inštalované potrubia sa majú zreteľne označiť, aby bolo zrejmé, aké médium sa cez ne vedie a v prípade potreby aj smer jeho toku.

3.43. Rozvody destilovanej vody, deionizovanej vody alebo, ak je to nevyhnutné aj potrubia pre vodu inej kvality, sa majú sanítovať podľa písomných postupov a majú sa stanoviť akčné limity na mikrobiálnu kontamináciu a opatrenia, ktoré treba prijať pri ich prekročení.

3.44. Chybné zariadenia sa majú, ak je to možné, odstrániť z výrobných priestorov a priestorov kontroly, alebo sa majú aspoň zreteľne označiť ako chybné.

KAPITOLA 4 DOKUMENTÁCIA

Zásady

Dobrá dokumentácia je nevyhnutnou súčasťou systému zabezpečovania kvality. Jednoznačne zrozumiteľná písomná dokumentácia zabraňuje nedorozumeniam, ku ktorým dochádza pri ústnej komunikácii a umožňuje rekonštruovať celú históriu šarže. Špecifikácie, výrobné predpisy a inštrukcie, postupy a záznamy nesmú obsahovať chyby a musia existovať v písomnej forme. Mimoriadne dôležitá je čitateľnosť všetkých dokumentov.

Všeobecne

4.1. *Špecifikácie* (Specifications) podrobne uvádzajú podmienky, ktoré musia spĺňať výrobky, vstupné materiály, obalové materiály alebo materiály získavané počas výroby. Slúžia ako podklad na posúdenie ich kvality.

Výrobné predpisy (Manufacturing Formulae, Processing and Packaging Instructions) uvádzajú výpočet všetkých použitých vstupných materiálov a stanovujú postupy výroby a balenia.

Štandardné operačné postupy (Procedures) uvádzajú návody na uskutočňovanie určitých činností, napr. čistenie, obliekanie, kontrolu pracovného prostredia, odber vzoriek, skúšania, obsluhy výrobných zariadení.

Záznamy (Records) zachytávajú priebeh výroby každej jednotlivej šarže výrobku, vrátane údajov o distribúcii i ďalšie dôležité okolnosti, ktoré vplývajú na kvalitu hotového výrobku.

4.2. Dokumenty sa majú dobre navrhnúť, pripraviť, kontrolovať a starostlivo distribuovať. Majú zodpovedať dôležitým častiam schválenej registračnej dokumentácie pre daný prípravok.

4.3. Dokumenty sa majú schváliť, podpísať a datovať vhodnými pracovníkmi, ktorí sú na to oprávnení.

4.4. Dokumenty majú mať jednoznačný obsah; majú mať jasne uvedený názov, povahu a účel dokumentu. Majú sa prehľadne usporiadať tak, aby sa dali ľahko kontrolovať. Kópie dokumentov majú byť zreteľné a čitateľné. Reprodukcie pracovných dokumentov z originálu nesmú umožňovať vznik chýb, ktoré by mohli vzniknúť pri ich reprodukcii.

4.5. Dokumenty sa majú pravidelne podrobovať revízii a upravovať tak, aby zodpovedali súčasnému stavu. Ak sa zavedie pozmenený dokument, má existovať systém, ktorý zabraňuje používanie už neplatných dokumentov.

4.6. Dokumenty sa nemajú vyhotovovať len rukou; avšak tam, kde je do nich potrebné zaznamenávať údaje, má sa to vykonať zreteľným, čitateľným rukopisom tak, aby sa údaje nedali dodatočne vymazať. Pre vypisované údaje sa musí vymedziť dostatočný priestor.

4.7. Ak sa uskutoční zmena záznamu v dokumente, musí sa oprava doplniť dátumom a podpisom; oprava sa má robiť tak, aby pôvodný údaj zostal čitateľný. Tam, kde je na to dôvod, má sa tento zaznamenať ako dôvod opravy.

4.8. Záznamy sa majú vyplňovať vždy ihneď po uskutočnení príslušnej činnosti tak, aby sa mohli spätne vysledovať všetky činnosti, ktoré sú dôležité pri výrobe liekov. Dokumenty sa majú uchovávať ešte počas minimálne 1 roku po uplynutí expirácie daného výrobku.

4.9. Údaje sa môžu zaznamenávať elektronickými zapisovacími systémami, fotografickou cestou alebo iným spoľahlivým spôsobom. Majú existovať podrobné návody, ako používať tieto systémy a presnosť získaných záznamov sa má overovať. Ak sa pri tvorbe predpisovej a záznamovej dokumentácie používajú elektronické systémy, vkladanie údajov do počítača alebo ich zmeny sa majú povoliť len povereným osobám a majú existovať záznamy o zmenách alebo zrušení údajov; prístup do systému sa má obmedziť zavedením hesla alebo iným spôsobom a má sa nezávisle kontrolovať, či kľúčové dôležité údaje boli vložené správne. Záznamy o výrobe jednotlivých šarží uchovávané v pamäti počítača, sa majú chrániť tým, že sa prenesú na diskety, mikrofilm, vytlačia sa na papier alebo iným spôsobom. Dôležité je najmä to, aby údaje boli ľahko dostupné počas celej doby, počas ktorej sa majú uchovávať.

Vyžadované dokumenty

Špecifikácie

4.10. Pre vstupné materiály, obalové materiály a pre hotové výrobky majú existovať špecifikácie, ktorých platnosť je náležite schválená a sú datované; kde je to potrebné, majú existovať aj špecifikácie pre medziprodukty a nerozplnené výrobky.

Špecifikácie pre vstupné látky a obaly

4.11. Špecifikácie pre vstupné materiály, primárne obaly a potlačené obaly majú obsahovať tieto údaje (platia vždy údaje podľa druhu materiálu):

- a) popis materiálu, vrátane:
 - názvu materiálu, interného referenčného označenia,
 - odkazu na liekopis, ak ide o liekopisnú látku,
 - mena schváleného dodávateľa a podľa možnosti aj výrobcu materiálu,
 - vzorky pri potlačených obalových materiáloch,
- b) predpísaný spôsob odberu vzoriek alebo odkaz na tento postup,
- c) kvalitatívne a kvantitatívne požiadavky vrátane ich limitov,
- d) podmienky skladovania a prípadné ďalšie opatrenia na skladovanie,
- e) najdlhšia doba skladovania pred opakovaným preskúšaním.

Špecifikácie pre medziprodukty a nerozplnené výrobky

4.12. Špecifikácie pre medziprodukty a nerozplnené výrobky sa majú vytvoriť v prípadoch, keď sa materiál v tejto forme predáva alebo zasiela, alebo keď údaje stanovené pri nerozplnenom produkte slúžia na hodnotenie kvality hotového výrobku. Špecifikácie majú byť podobné špecifikáciám pre vstupné materiály, alebo ak je to vhodnejšie, špecifikáciám pre hotový výrobok.

Špecifikácie pre hotový výrobok

4.13. Špecifikácie pre hotový výrobok majú obsahovať tieto údaje:

- a) predpísaný názov výrobu, prípadne referenčné označenie,
- b) zloženie výrobku, alebo odkaz na dokument, kde ho možno nájsť,
- c) popis liekovej formy (látky) a podrobné údaje o balení,

- d) predpísaný spôsob odberu vzoriek a ich skúšanie alebo odkaz na dokument, kde ich možno nájsť,
- e) kvalitatívne a kvantitatívne požiadavky, vrátane ich limitov,
- f) podmienky skladovania, prípadné ďalšie opatrenia na skladovanie,
- g) expirácia (doba použiteľnosti výrobku).

VÝROBNÉ PREDPISY A INŠTRUKCIE NA VÝROBU

Pre každý výrobok a pre každú veľkosť šarže má existovať schválený výrobný predpis a inštrukcie na výrobu, ktoré sa môžu spojiť do jediného dokumentu.

4.14. Výrobný predpis má obsahovať:

- a) názov výrobku a referenčné označenie (kód), čo nadväzuje na príslušnú špecifikáciu výrobku,
- b) popis liekovej formy, obsah liečiva a veľkosť šarže,
- c) zoznam všetkých vstupných materiálov s názvom a referenčným označením, čo látku jednoznačne identifikuje, aj s uvedením látok, ktoré sa počas výroby odstránia z produktu; ich množstvo,
- d) konečný výtťažok, vrátane jeho limitov, prípadne tam, kde je to vhodné, i údaje o výtťažkoch medziproduktov v jednotlivých výrobných stupňoch.

4.15. Inštrukcie pre výrobu majú obsahovať:

- a) údaj o pracovisku a základných výrobných zariadeniach, v ktorých sa bude výroba uskutočňovať,
- b) postupy prípravy (alebo odkazy na ne) základných výrobných zariadení (čistenie, montáž, kalibrácia a sterilizácia),
- c) podrobné postupy výrobných činností (napr. príprava a kontrola vstupných látok, poradie, v akom sa majú pridávať do výrobného zariadenia, doba homogenizácie a predpísanej teploty pre jednotlivé výrobné kroky),
- d) inštrukcie pre priebežné výrobné kontroly, vrátane limitov ich výsledkov,
- e) tam, kde je to potrebné, požiadavky pre skladovanie nerozplneného výrobku, vrátane obalu, spôsobu označenia a podľa potreby aj osobitné podmienky skladovania,
- f) akékoľvek osobitné opatrenie.

INŠTRUKCIE NA BALENIE

4.16. Pre každý výrobok a každú jeho veľkosť a druh balenia majú existovať schválené inštrukcie pre balenie. Tieto inštrukcie majú spravidla obsahovať nasledujúce údaje alebo odkaz, kde ich možno nájsť:

- a) názov výrobku,
- b) popis liekovej formy a kde je to potrebné, obsah liečiva (účinnnej látky),
- c) veľkosť balenia, vyjadrenú počtom kusov, hmotnosťou alebo objemom výrobku v jednotlivom konečnom balení,
- d) kompletný zoznam všetkých obalových materiálov potrebných pre štandardnú veľkosť šarže, vrátane ich množstva, veľkosti a druhov, s uvedením referenčného označenia (kódu), ktoré jednotlivé obaly jednoznačne definuje na základe ich špecifikácie kvality,
- e) kde je to vhodné, vzorku alebo jeho reprodukciu, u príslušných potlačených obalových materiálov a vzorky s vyznačením miesta, kde majú byť uvedené čísla šarže a expirácie (doby použiteľnosti) výrobku,
- f) osobitné opatrenia, ktoré sa majú dodržať, vrátane starostlivého preverenia pracovného priestoru a výrobných zariadení, aby sa overilo, že výrobná linka bola pred zahájením balenia dôkladne vyčistená,
- g) popis postupu balenia, vrátane významných činností, ktoré s tým súvisia, a použitých výrobných zariadení,
- h) podrobný popis priebežných výrobných kontrol s ich limitmi a inštrukciami na odber vzoriek.

ZÁZNAMY O VÝROBE ŠARŽE

4.17. Pre každú vyrobenú šaržu alebo jej časť sa má vypracovať záznam o jej výrobe. Záznam vychádza z výrobného predpisu, prípadne inštrukcie pre výrobu. Spôsob vedenia záznamov sa má zaviesť tak, aby nedochádzalo k chybám pri zaznamenávaní údajov. Každý záznam má uviesť aj číslo vyrobenej šarže.

Pred zahájením vlastnej výroby sa má zaznamenať kontrola, ktorá preukazuje, že z výrobného zariadenia a pracovných priestorov sa odstránili všetky zvyšky predchádzajúcich výrobkov a písomných materiálov, ktoré nie sú potrebné pre danú činnosť, a že výrobné zariadenia sú čisté a vhodné pre danú výrobnú činnosť.

Počas výroby šarže sa majú zaznamenávať vždy bezprostredne po ukončení príslušnej činnosti nižšie uvedené údaje; po ukončení šarže sa má záznam označiť dátumom a podpisom pracovníka, ktorý je zodpovedný za výrobu danej šarže.

Záznamy obsahujú aspoň tieto údaje:

- a) názov výrobku,
- b) dátum a čas zahájenia a dokončenia každého významnejšieho stupňa spracovania,
- c) mená pracovníkov, ktorí sú zodpovední za jednotlivé stupne spracovania,
- d) iniciálky podpisov pracovníkov, ktorí robili jednotlivé významné kroky počas spracovania a iniciálky podpisov pracovníkov, ktorí dané činnosti kontrolovali (napr. váženie),
- e) čísla šarží a/alebo čísla analytických protokolov a množstvo skutočne navážených vstupných látok (vrátane čísla šarže a množstva akéhokoľvek regenerovaného alebo prepracovaného materiálu, ktorý sa pridal do spracovanej šarže),
- f) predchádzajúci výrobok spracúvaný na výrobných zariadeniach,
- g) výpočet dôležitých výrobných operácií a použitých výrobných zariadení,
- h) záznam o uskutočnených priebežných výrobných kontrolách s iniciálmi podpisov pracovníkov, ktorí robili skúšky, a ich výsledky,
- i) výt'ažky produktov v jednotlivých významnejších stupňoch spracovania,
- j) poznámky o akýchkoľvek udalostiach súvisiacich s procesom, ako aj o prípadných nezvyčajných problémoch a odchýlkach od výrobných predpisov a inštrukcií pre výrobu, doplnené písomným vyjadrením zodpovedného pracovníka, ktorý schválil odchýlku.

ZÁZNAMY O BALENÍ ŠARŽE

4.18. Pre každú vyrábanú šaržu alebo jej časť sa má vypracovať záznam o jej balení. Záznam má vychádzať z inštrukcie pre balenie. Spôsob vedenia záznamov má byť taký, aby nedochádzalo k chybám pri prepisovaní údajov. Každý záznam má uvádzať aj množstvo produktu určeného na balenie a číslo šarže a predpokladané množstvo hotového adjustovaného výrobku.

Pred zahájením vlastnej adjustácie sa má zaznamenať kontrola preukazujúca, že z výrobného zariadenia a pracovného priestoru sa odstránili všetky zvyšky predchádzajúcich výrobkov a písomných materiálov, ktoré nie sú potrebné pre danú činnosť a že výrobné zariadenie je čisté a vhodné pre danú výrobnú činnosť.

Počas výroby sa šarže majú vždy bezprostredne po ukončení príslušnej činnosti viesť záznamy; po ukončení šarže má sa záznam označiť dátumom a podpisom pracovníka, ktorý zodpovedá za balenie danej šarže.

Záznamy obsahujú aspoň tieto údaje:

- a) názov výrobku,
- b) dátum a čas jednotlivých baliacich operácií,
- c) meno pracovníka zodpovedného za balenie,
- d) iniciálky podpisov pracovníkov, ktorí robili jednotlivé významné kroky počas balenia,
- e) záznam o overení totožnosti a o súlade s inštrukciou na balenie, výsledky priebežných výrobných kontrol,
- f) podrobnosti o uskutočňovaných postupoch balenia, s uvedením použitých typov výrobných zariadení, vrátane baliacich liniek;
- g) predchádzajúci výrobok spracúvaný na baliacej linke,
- h) ak je to možné, vzorky potlačených obalov s označením čísla šarže, doby použiteľnosti a ďalších dotlačovaných údajov,
- i) poznámky o prípadných nezvyčajných problémoch a odchýlkach od výrobného predpisu a inštrukcie pre balenie, doplnené písomným vyjadrením zodpovedného pracovníka, ktorý schválil odchýlku,
- j) množstvo, referenčné označenie alebo identifikačné označenie potlačených obalových materiálov a produktov vydaných na balenie, množstvo poškodených alebo vrátených obalových materiálov a množstvo získaného výrobku na uskutočnenie príslušnej bilancie.

POSTUPY A ZÁZNAMY

Príjem

4.19. Majú existovať písomné postupy pre prijatie a záznamy o prijatí každej dodávky vstupnej látky, primárneho obalového a potlačeného obalu.

4.20. Záznamy o prijatí majú obsahovať:

- a) názov materiálu uvedeného na dodacom liste a na obale s materiálom,
- b) vnútropodnikové označenie materiálu, jeho referenčné označenie alebo obidvoje, ak sa odlišuje od názvu uvedeného v bode a),
- c) dátum prijatia,

- d) meno dodávateľa a podľa možnosti i výrobcu,
- e) číslo šarže alebo referenčné číslo výrobcu,
- f) celkové množstvo prijímaných materiálov a počet jednotlivých obalov,
- g) číslo pridelené materiálu pri prijatí,
- h) ďalšie údaje (napr. o stave obalov pri prijatí).

4.21. Majú existovať vhodné postupy pre vnútropodnikové označovanie, karanténu a skladovanie vstupných materiálov, obalových a iných materiálov tak, ako je to potrebné.

Vzorkovanie

4.22. Majú existovať záväzné písomné postupy, ktoré určujú pracovníkov, postupy a pomôcky na odber vzoriek, množstvo odobraných vzoriek a nevyhnutné opatrenia na zamedzenie rizika kontaminácie alebo poškodenie kvality vzorkovaného materiálu (viď aj kapitolu 6, bod 13).

Skúšanie

4.23. Majú existovať písomné postupy na skúšanie vstupných látok, obalových materiálov a výrobkov v rôznych stupňoch výroby, upravujúce postupy, prístroje a zariadenia, ktoré sa majú používať pri skúšaní. O uskutočnených zkušokach sa majú viesť záznamy (viď aj kapitolu 6 odstavec 17).

Ostatné

4.24. Majú existovať písomné postupy na prepúšťanie alebo zamietnutie vstupných látok, obalových materiálov a výrobkov. Postup na prepúšťanie hotových výrobkov produktov kvalifikovanou osobou je v súlade s požiadavkami v článku 51 smernice 2001/83/EC.

4.25. Majú sa viesť záznamy o distribúcii každej šarže hotových výrobkov, aby sa v prípade nutnosti umožnilo stiahnutie výrobku z terénu (pozri kapitolu 8).

4.26. Pre nasledujúce činnosti majú existovať písomné postupy a o činnostiach sa majú viesť záznamy, vrátane prijatých opatrení a záverov:

- validácia,
- montáž a zostavovanie výrobných zariadení a ich kalibrácia,
- údržba, čistenie a sanitácia,
- procesy súvisiace s požiadavkami na personál, vrátane prípravy, výcviku a školenia pracovníkov, ich obliekania a hygienického správania,
- kontrola pracovného prostredia,
- opatrenia proti hmyzu a drobným živočíchom,
- vybavovanie sťažností a/alebo reklamácií,
- stiahnutie výrobkov z obehu,
- zaobchádzanie s vrátenými výrobkami.

4.27. Majú existovať jasné a zrozumiteľné návody na použitie a obsluhu pre všetky základné výrobné zariadenia a prístroje.

4.28. O základných výrobných zariadeniach a prístrojoch sa majú viesť denníky, do ktorých sa zaznamenávajú uskutočnené validácie, kalibrácie, údržba, čistenie a/alebo opravy, vrátane údajov a mien pracovníkov, ktorí tieto činnosti robili.

4.29. V horeuvedených denníkoch sa taktiež vedú záznamy o používaní týchto zariadení a prístrojov (vyrábané výrobky, číslo ich šarží, dátumy, mená pracovníkov a označenie pracoviska).

KAPITOLA 5 VÝROBA

Zásady

Jednotlivé výrobné operácie sa musia uskutočňovať v zhode s jednoznačne definovanými postupmi a musia sa zachovávať zásady správnej výrobnéj praxe, aby hotové výrobky mali požadovanú kvalitu a zodpovedali požiadavkám na povolenie k činnosti a rozhodnutiu o registrácii (registračnej dokumentácii).

Všeobecne

5.1. Výrobu majú uskutočňovať a kontrolovať kompetentní pracovníci.

5.2 Akákoľvek manipulácia s materiálmi a výrobkami (napr. preberanie pri dodaní, uskladnenie do karantény, vzorkovanie, ďalšie skladovanie, značenie, výdaj na spracovanie, spracovanie, balenie a distribúcia) sa majú robiť na základe písomných postupov alebo inštrukcií a tam, kde je to potrebné, má sa urobiť záznam.

5.3. Všetky vstupné látky a obalové materiály sa majú skontrolovať, aby sa overilo, že zásielka zodpovedá objednávke. Vonkajšie obaly, v ktorých sa tovar dodáva, sa majú v prípade potreby očistiť a označiť v súlade s predpismi.

5.4. Ak je materiál dodaný v poškodených obaloch, alebo ak vznikne iná chyba, ktorá by mohla nepriaznivo ovplyvniť kvalitu materiálu, treba ju prešetriť, vypracovať zápis a toto ohlásiť oddeleniu kontroly kvality.

5.5. Prijatý materiál a hotové výrobky sa majú ihneď po ich prijatí alebo po dokončení výroby uviesť do karantény; karanténa môže byť fyzická alebo administratívna, a trvá dovtedy, kým sa materiál prepustí na ďalšie spracovanie, alebo pri konečnom produkte na distribúciu.

5.6 Ak sa medziprodukty alebo nerozplnené výrobky nakupujú, treba s nimi pri dodaní do závodu nakladať rovnako ako so vstupnými materiálmi.

5.7. Všetky vstupné materiály, obaly a výrobky sa majú prehľadne skladovať za vhodných podmienok stanovených výrobcom, aby bolo možné jednotlivé šarže od seba odlíšiť a aby dochádzalo k účinnému obratu zásob (podľa zásady prvý do skladu, prvý zo skladu).

5.8. Podľa potreby sa má robiť kontrola výťažkov a má sa porovnávať zhoda vyrobeného množstva s množstvom použitých vstupných materiálov, aby sa overilo, či nedošlo k rozdielom, ktoré by prekračovali stanovené limity.

5.9. Spracovanie rôznych výrobkov sa nemá robiť v tej istej miestnosti súbežne alebo tesne po sebe, ak nie je zaručené, že pritom nevzniká žiadne nebezpečenstvo zámenny alebo skríženej kontaminácie.

5.10. Vo všetkých stupňoch spracovania sa majú materiály i výrobky chrániť pred mikrobiálnou alebo inou kontamináciou.

5.11. Pri práci s prachovými vstupnými látkami a výrobkami treba prijať osobitné opatrenie, aby nevznikali a nerozširovali sa prachové fragmenty. Toto je dôležité najmä pri zaobchádzaní s látkami vysoko účinnými alebo vyvolávajúcimi alergie.

5.12. Počas celej výroby sa majú všetky materiály, zásobníky na výrobky, výrobné zariadenie a tam, kde je to potrebné, aj celé miestnosti vhodne označiť alebo inak identifikovať názvom spracovávaného výrobku alebo materiálu, obsahom liečiva (ak má prípravok rôzny obsah liečiv) a číslom šarže. Ak je to možné, má byť z označený aj prebiehajúci výrobný stupeň.

5.13. Štítky označujúce zásobníky, výrobné zariadenia alebo vyčlenené pracovisko majú byť jednoznačné a čitateľné, v súlade s normou platnou pre celý závod. Často je užitočné okrem slovných údajov na štítkoch používať na rozlíšenie stavu (napr. v karanténe, prepustený kontrolou, zamietnutý kontrolou, čistý) aj farbu.

5.14. Treba kontrolovať, že dopravníkové potrubia a iné zariadenia na transport výrobkov z jedného pracoviska na druhé sú správne prepojené.

5.15. Podľa možnosti treba vylúčiť odchýlky od pracovných pokynov a postupov. Odchýlka sa má písomne odsúhlasiť na to kompetentným pracovníkom, a ak je to potrebné, má sa k odchýlke vyjadriť aj oddelenie kontroly kvality.

5.16 Prístup na pracovisko, kde sa uskutočňuje výroba, má byť obmedzený len pre oprávnených pracovníkov.

5.17 Zvyčajne treba vylúčiť, aby sa na pracoviskách a výrobných zariadeniach určených na výrobu liekov nespracovávali výrobky, ktoré nie sú liekmi.

Prevenia skríženej kontaminácie vo výrobe

5.18. Musí sa zabrániť kontaminácii vstupnej látky alebo výrobku iným materiálom či výrobkom. Riziko skríženej kontaminácie vzniká, ak sa počas procesu nekontrolovateľne uvoľňujú zo vstupného materiálu, z výrobku, zo zvyškov v zariadení alebo z odevov pracovníkov čiastočky prachu, plynov, pary, hmly, aerosolov a organizmov. Závažnosť rizika kontaminácie závisí od druhu kontaminácie a výrobku, ktorý sa môže kontaminovať. K najzávažnejším zdrojom kontaminácie patria látky vyvolávajúce alergie, biologické prípravky obsahujúce živé organizmy, niektoré hormóny, cytotoxické látky a iné silne účinné liečivá. Výrobky, pri ktorých je najzávažnejšie riziko, sú výrobky podávané v injekčnej forme, výrobky podávané vo veľkých dávkach a/alebo dlhodobo.

5.19. Skríženej kontaminácii možno predchádzať vhodnými technickými alebo organizačnými opatreniami, napríklad:

- a) výroba sa uskutočňuje v oddelených priestoroch (vyžaduje sa u prípravkov, ako sú penicilíny, živé vakcíny, prípravky s obsahom živých baktérií a niektoré ďalšie biologické výrobky) alebo sa uskutočňuje oddelene v čase (kampaňovito) a po ukončení kampane nasleduje náležité vyčistenie pracoviska,
- b) vybudovaním priepustov a zariadení na účinné odsávanie vzduchu,
- c) zamedzí sa na minimum riziko kontaminácie, spôsobené recirkuláciou alebo vrátením neupraveného alebo nedostatočne upraveného vzduchu,
- d) použitím zvláštnych ochranných odevov vo vnútri priestorov tam, kde sa spracúvajú výrobky so zvýšeným rizikom skríženej kontaminácie,

- e) používajú sa čistiace a dekontaminačné postupy, účinnosť ktorých sa vopred overila, lebo nedokonalé čistenie výrobných zariadení je najčastejším zdrojom skríženej kontaminácie,
- f) na výrobu sa používajú „uzatvorené výrobné systémy“,
- g) robia sa skúšky na prítomnosť rezíduí a využíva sa označovanie zariadení štítkami, ktoré popisujú, v akom stave vyčistenia sa nachádzajú v danom okamžiku.

5.20. Opatrenia na zabránenie skríženej kontaminácie a ich účinnosť sa majú pravidelne kontrolovať vopred stanovenými postupmi.

Validácia

5.21. Validačné štúdie majú byť podporou správnej výrobnéj praxe a majú sa robiť v súlade s vopred stanovenými postupmi. Ich výsledky a závery, ktoré z nich vyplynuli, sa majú dokumentovať.

5.22. Ak sa zavádza nový výrobný predpis alebo pracovný postup, treba preveriť, či je vhodný pre rutinnú výrobu. Má sa preukázať, že postup výroby definovaný v predpise, bude pri použití predpísaných vstupných látok a zariadení reprodukovateľne poskytovať výrobok, ktorý vyhovuje kvalite.

5.23. Závažné zmeny vo výrobnom predpise, vrátane zmien vstupných materiálov alebo výrobných zariadení, ktoré by mohli ovplyvniť kvalitu a/alebo reprodukovateľnosť výrobného procesu, majú sa validovať.

5.24. Výrobné procesy a postupy sa majú v určitých intervaloch revalidovať, aby sa overilo, že stále zaručujú dosahovanie požadovaných výsledkov.

Vstupné materiály

5.25. Nákup vstupných materiálov je dôležitá činnosť, ktorá si vyžaduje, aby príslušní pracovníci presne a dôkladne poznali svojich dodávateľov.

5.26. Vstupné materiály sa majú nakupovať len od schválených dodávateľov a výrobcov, uvedených v daných špecifikáciách, a kde je to možné, priamo od výrobcov. Odporúča sa prerokovať s dodávateľmi špecifikácie kvality pre vstupné materiály, stanovené ich výrobcami. Je prospešné, ak sa prerokujú s výrobcom i dodávateľom všetky hľadiská výroby i kontroly daného vstupného materiálu, vrátane požiadaviek na zaobchádzanie s nimi, na ich označovanie a obaly i postupy pri reklamáciách a pri zamietnutí nevyhovujúcich dodávok.

5.27. Pri každej dodávke sa má preskúmať, či obaly, v ktorých bol materiál dodaný, sú neporušené a dobre uzatvorené a či súhlasia údaje na dodacom liste s údajmi na štítkoch dodávateľa.

5.28. Ak dodávku materiálu predstavuje viac rôznych šarží, musí sa považovať každá šarža pre účely odberu vzoriek, skúšania a prepúšťania za samostatnú.

5.29. Vstupné materiály sa musia v sklade primerane označiť (viď kapitolu 5, odstavec 13). Na štítkoch majú sa nachádzať aspoň tieto údaje:

- stanovený názov materiálu a ak existuje aj vnútropodnikové referenčné označenie;
- číslo, pridelené materiálu pri prijíme;
- kde je to potrebné, stav obsahu balenia (t.j. v karanténe, v skúšaní, prepustené - zamietnuté kontrolou);
- kde to prichádza do úvahy doba použiteľnosti alebo dátum, po ktorom bude nevyhnutné materiál znovu preskúšať.

Ak je skladové hospodárstvo úplne prevedené na počítačový systém, nemusia byť všetky tieto údaje uvedené na štítku.

5.30. Majú existovať vhodné postupy alebo opatrenia na overovanie totožnosti obsahu každého jednotlivého obalu vstupného materiálu (flaše, kartónu, vreca). Obaly, z ktorých sa odobrali vzorky, majú sa označiť (viď kapitolu 6, odstavec 13).

5.31. Na výrobu sa môžu používať len vstupné materiály, ktoré boli prepustené oddelením kontroly kvality ako vyhovujúce, ak neuplynula doba ich použiteľnosti, alebo doba platnosti prepustenia.

5.32. Vstupné materiály musia odvážiť poverené osoby podľa písomných postupov, aby sa zabezpečilo, že správne materiály sú presne odvážené alebo odmerané do čistých a správne označených obalov.

5.33. Každé odvážené alebo odmerané množstvo materiálu vydané na spracovanie sa má ešte raz nezávisle prekontrolovať a o kontrole sa má vyhotoviť záznam.

5.34. Vstupné materiálu vydané na spracovanie určitej šarže výrobku sa majú ponechať pohromade a majú sa ako celok výrazne označiť.

Výroba medziproduktov a nerozplnených výrobkov

5.35. Pred zahájením výroby si treba overiť, že pracovisko a výrobné zariadenia sú čisté a nenachádzajú sa tu akékoľvek iné vstupné materiály, výrobky, ich zvyšky alebo dokumenty, ktoré nie sú potrebné pre zahajovanú činnosť.

5.36. Medziprodukty a nerozplnené výrobky sa majú uchovávať za vhodných podmienok.

5.37. Kritické procesy sa majú validovať (viď časť Validácie v tejto kapitole).

5.38. Majú sa vykonať všetky potrebné priebežné výrobné kontroly a kontroly pracovného prostredia a má sa o nich viesť zápis.

5.39. Akákoľvek významnejšia odchýlka oproti očakávanému výťažku sa preverí a zaznamená.

Obaly

5.40. Nákupu, zaobchádzaniu a kontrole primárnych a potlačených obalov sa má venovať podobná starostlivosť ako vstupným materiálom.

5.41. Osobitnú pozornosť treba venovať potlačeným obalom. Majú sa uskladniť za bezpečných podmienok a zabezpečiť voči prístupu nepovolaných osôb. Narezané štítky a iné voľné potlačené obaly sa majú uchovávať a prenášať v samostatných uzatvorených obaloch tak, aby nemohlo prísť k zámene. Potlačené obaly sa môžu vydávať na použitie len na to oprávnenými pracovníkmi, schváleným a dokumentovaným postupom.

5.42. Každá dodávka alebo šarža potlačených alebo primárnych obalov má dostať určité referenčné číselné označenie alebo identifikačnú značku.

5.43. Zastaralé alebo neplatné primárne obaly alebo potlačené obaly sa majú likvidovať a o likvidácii sa má vyhotoviť zápis.

Balenie

5.44. Pri zostavovaní plánu balenia treba čo najviac zamedziť nebezpečenstvu skríženej kontaminácie, zmiešaniu alebo zámene výrobkov. Balenie rôznych výrobkov sa nemá robiť v bezprostrednej blízkosti, ak sa nezabezpečí ich fyzické oddelenie.

5.45. Pred zahájením balenia treba overiť, že pracovisko, plniace linky, stroje na potlačenie a iné používané zariadenia boli dôkladne vyčistené, a že sa tu nenachádzajú žiadne výrobky, materiály alebo dokumenty z predchádzajúcej šarže, ak nie sú potrebné pre zahajované balenie. Overenie, že plniaca linka sa môže uvoľniť na použitie, má sa robiť podľa štandardného postupu (kontrolného listu).

5.46. Názov a číslo šarže spracúvaného výrobku má byť viditeľne umiestnené na každom baliacom pracovisku alebo linke.

5.47. Všetky výrobky a obaly, ktoré sú určené na balenie, sa majú pri preberaní skontrolovať oddelením balenia, či ich množstvo, totožnosť a kvalita sú v súlade s inštrukciou pre balenie.

5.48. Obaly, do ktorých sa má liek plniť, majú byť pred rozplňovaním čisté. Treba sa vyvarovať prítomnosti neprípustných nečistôt, ako sú sklenené čriepky alebo kovové častice.

5.49. Bežne by označovanie štítka malo nasledovať bezprostredne po rozplnení výrobku a uzatvorení primárnych obalov. Ak to tak nie je, treba postupovať vhodným spôsobom tak, aby nemohlo prísť k zámenám, zmiešaniu výrobkov alebo nesprávnemu označeniu.

5.50. Akékoľvek dodatočné potlačovanie hotových výrobkov, ktoré prebieha oddelene alebo súčasne s ostatným balením, má sa kontrolovať a zaznamenať. Ak sa potlačovanie robí ručne, treba ho pozorne kontrolovať v pravidelných intervaloch.

5.51. Osobitnú pozornosť treba venovať používaniu narezaných štítkov a dodatočnému dotlačeniu údajov potlačených obalov mimo baliacej linky. Aby sa predišlo zámenám, bežne sa uprednostňujú štítky zo zvitku pred voľnými štítkami.

5.52. Treba kontrolovať správnu a spoľahlivú funkciu elektronických čítacích zariadení na kontrolu kódov, zariadení na odpočítavanie štítkov a podobných zariadení.

5.53. Natlačené alebo vyrazené údaje na obaloch majú byť výrazné, čitateľné a odolné voči vyblednutiu alebo zmazaniu.

5.54. Kontrola výrobkov na linke počas operácie balenia má zahŕňať stále overovanie aspoň týchto bodov:

- a) celkový vzhľad hotových balení,
- b) úplnosť balení,
- c) rozplňovanie správneho výrobku do správnych obalov,
- d) správnosť dotlačovaných údajov,
- e) funkcie kontrolného zariadenia linky.

Vzorky odobrané z plniacej linky sa už nemajú vracat' do šarže.

5.55. Výrobky, u ktorých počas rozplňovania prišlo k nejakej nezvyčajnej okolnosti, sa môžu vrátiť do procesu až potom, ako ich pracovníci, ktorí sú na to oprávnení, preskúmali a vyhlásili za vyhovujúce. O tejto činnosti sa má vyhotoviť záznam.

5.56. Ak pri uskutočnení celkovej bilancie dôjde k významnému a nezvyčajnému rozdielu medzi množstvom nerozplneného výrobku, potlačených obalových materiálov a hotového výrobku, treba preveriť príčinu a objasniť ju pred prepustením šarže.

5.57. Ak po ukončení šarže zostanú obaly už označené kódom danej šarže, majú sa tieto obaly zničiť a o ich likvidácii sa má vyhotoviť záznam. Ak sa do skladu vracajú potlačené obaly neoznačené kódom šarže, má sa dodržať náležitý postup a o vrátení vyhotoviť záznam.

Hotové výrobky

5.58. Hotové výrobky majú zostať v karanténe až do prepustenia kontrolou pri zachovávaní podmienok predpísaných výrobcom.

5.59. Postup hodnotenia hotového výrobku a dokumentácie požadovanej po prepustení hotového výrobku je opísaný v kapitole 6 (Kontrola kvality).

5.60. Po prepustení sa majú hotové výrobky skladovať ako použiteľná zásoba za podmienok predpísaných výrobcom.

Zamietnuté, nespracované a vrátené materiály

5.61. Zamietnuté materiály a výrobky majú sa zreteľne označiť a uložiť oddelene na vymedzenom mieste s obmedzeným prístupom. Majú sa vrátiť dodávateľovi, alebo kde je to možné, na prepracovanie alebo likvidáciu. Horeuvedené postupy majú schváliť oprávnení pracovníci a zaznamenať.

5.62. Prepracovanie neprepustených výrobkov môže byť len výnimočné. Je prípustné len za predpokladu, že nebude mať žiaden vplyv na kvalitu hotového výrobku, ak výrobok splní po prepracovaní požiadavky špecifikácií a ak sa prepracovanie uskutoční definovaným spôsobom, schváleným po vyhodnotení možných rizík. O prepracovaní treba viesť záznamy.

5.63 Spracovanie všetkých podielov (častí) predchádzajúcich výrobných šarží určitého výrobku, ktoré vyhovujú požiadavkám na kvalitu, pridaním do šarže rovnakého výrobku na

určenom stupni spracovania, sa má vopred schváliť. Toto spracovanie sa má urobiť v súlade s definovaným postupom, po vyhodnotení všetkých s tým súvisiacich rizík, vrátane prípadného vplyvu na expiráciu (dobu použiteľnosti) výrobku. O spracovaní treba nevyhnutne vyhotoviť záznam.

5.64. Oddelenie kontroly kvality má posúdiť, či pri hotovom výrobku, ktorý sa prepracoval, alebo bol spracovaný s podielom (časťou) predtým vyrobenej šarže, netreba zaradiť ďalšie dodatočné skúšky kvality.

5.65. Výrobky vrátené z terénu, ktoré neboli pod kontrolou výrobcu, majú sa zničiť, ak nie je bez akýchkoľvek pochybností isté, že ich kvalita je vyhovujúca; v takom prípade možno uvažovať o ich predaji, preznačení, alebo po kritickom vyhodnotení oddelením kontroly kvality o spojení s niektorou budúcou výrobnou šaržou, a to v súlade s písomným postupom. Pri rozhodovaní treba brať do úvahy povahu výrobku, akékoľvek osobitné podmienky skladovania, jeho stav, históriu a čas, ktorý uplynul od pôvodného prepustenia. Ak vzniknú isté pochybnosti o kvalite výrobku, nemá sa znovu prepustiť na expedovanie a užívanie; je však možné jeho zásadné chemické prepracovanie, aby sa z materiálu späť získalo liečivo. Všetky tieto postupy majú sa vhodne zaznamenať.

KAPITOLA 6 KONTROLA KVALITY

Obsah

| | |
|---|-----------|
| Zásady..... | 42 |
| Všeobecne..... | 42 |
| Správna prax v laboratóriách kontroly kvality..... | 43 |
| Dokumentácia..... | 43 |
| Vzorkovanie..... | 44 |
| Skúšanie..... | 45 |
| Programy priebežného sledovania stability..... | 46 |

Zásady

K úlohám kontroly kvality patrí vzorkovanie, zostavovanie špecifikácií, uskutočňovanie skúšok a organizačné a písomné činnosti spojené s prepustením, ktoré zabezpečujú uskutočnenie nevyhnutných a náležitých skúšok, a to, že materiály nie sú uvoľnené na spracovanie a hotové výrobky nie sú prepustené na trh alebo na expedované skôr, ako sa ich kvalita posúdi ako vyhovujúca. Kontrola kvality sa neobmedzuje na laboratórne činnosti, ale musí sa použiť pri každom rozhodovaní, ktoré môže vplyvať na kvalitu výrobku. Nezávislosť útvaru kontroly kvality na výrobnom úseku je základným predpokladom pre úspešnosť jeho činnosti (viď aj kapitolu 1).

Všeobecne

6.1. Každý držiteľ povolenia na výrobu má mať oddelenie kontroly kvality. Toto oddelenie má byť nezávislé od ostatných oddelení a má ho viesť pracovník, ktorý má zodpovedajúcu kvalifikáciu a skúsenosti a má k dispozícii jedno alebo viac kontrolných laboratórií. K dispozícii musia byť primerané zdroje, aby sa zabezpečilo, že všetky opatrenia kontroly kvality sa budú účinne a spoľahlivo uskutočňovať.

6.2. Hlavné povinnosti pracovníka zodpovedného za kontrolu kvality sú uvedené v kapitole 2. Oddelenie kontroly kvality ako celok má aj ďalšie povinnosti, ako sú: určovať, validovať a zavádzať postupy kontroly kvality, uchovávať referenčné vzorky vstupných látok a výrobkov,

zabezpečovať správne označovanie obalových jednotiek materiálov a výrobkov, zabezpečovať sledovanie stability výrobkov, spolupracovať pri preverovaní reklamácií na kvalitu výrobkov atď. Všetky tieto činnosti sa majú robiť na základe písomných postupov, a ak je to nevyhnutné, aj zaznamenávať.

6.3. Posudzovanie hotových výrobkov má zahŕňať všetky významné faktory, vrátane výrobných podmienok, výsledkov priebežných výrobných kontrol, posúdenia výrobných dokumentácie (vrátane balenia), zhody so špecifikáciou pre hotový výrobok a posúdenia konečného balenia.

6.4. Pracovníci kontroly kvality majú mať podľa potreby prístup do výrobných priestorov z dôvodu vzorkovania a v prípade potreby i preverovania.

Správna prax v kontrole kvality

6.5. Priestory a zariadenia v kontrolných laboratóriách majú spĺňať všeobecné i špeciálne požiadavky na laboratóriá kontroly kvality uvedené v kapitole 3.

6.6. Počet a kvalifikácia pracovníkov, priestory a zariadenie laboratórií majú byť primerané úlohám, ktoré vyplývajú z povahy a rozsahu výrobných činností. Ak sú na to konkrétne dôvody, možno pripustiť využívanie externých laboratórií v súlade so zásadami uvedenými v kapitole 7 „zmluvná analýza“. Využívanie zmluvnej analýzy má sa uviesť v záznamovej dokumentácii kontroly kvality.

Dokumentácia

6.7. Laboratórna dokumentácia sa má riadiť zásadami uvedenými v kapitole 4. Na útvare kontroly kvality má byť ľahko dostupná nasledujúca dokumentácia:

- špecifikácia,
- postupy vzorkovania,
- skúšobné postupy a záznamy o urobených skúškach (vrátane analytických pracovných listov alebo laboratórnych záznamníkov alebo oboch),
- skúšobné protokoly alebo analytické certifikáty, alebo obidvoje,

- údaje o kontrolách prostredia tam, kde sa to vyžaduje,
- záznamy o validáciách analytických metód tam, kde to prichádza do úvahy,
- postupy kalibrácie prístrojov a údržby zariadenia a záznamy o ich uskutočňovaní.

6.8. Akákoľvek dokumentácia kontroly kvality, ktorá sa vzťahuje k záznamom o výrobe šarže, sa uchováva minimálne jeden rok po uplynutí doby expirácie danej šarže a najmenej päť rokov po certifikácii uvedenej v článku 51 (3) smernice 2001/83/EC.

6.9. Pre niektoré druhy údajov (napr. výsledky skúšok, výťažky, kontroly prostredia ...) sa odporúča uchovávať záznamy spôsobom, ktorý umožňuje hodnotenie trendu.

6.10. Okrem údajov, ktoré sú súčasťou záznamov o výrobe šarže, sa majú uchovávať i ďalšie údaje, obsiahnuté napr. v zošitoch pre laboratórne záznamy; údaje majú byť ľahko dostupné.

Vzorkovanie

6.11. Vzorkovanie sa má robiť podľa schválených písomných postupov, v ktorých má byť uvedené:

- spôsob vzorkovania,
- zariadenia a pomôcky, ktoré sa majú použiť,
- množstvo vzorky, ktoré sa má odobrať,
- návod na požadované delenie vzorky,
- typ vzorkovnice vrátane osobitných požiadaviek,
- spôsob identifikácie odvzorkovaných obalových jednotiek,
- osobitné opatrenie, najmä pri vzorkovaní sterilných alebo škodlivých materiálov,
- podmienky uchovávania,
- návod na čistenie a uchovávanie zariadení a pomôcok pre vzorkovanie.

6.12. Vzorky majú byť reprezentatívne pre šaržu materiálu alebo výrobku, z ktorej sa odobrali. Môžu sa odoberať aj ďalšie vzorky, pomocou ktorých sa majú sledovať kritické časti výroby (napr. začiatok alebo koniec výroby).

6.13. Nádoby na odber vzoriek sa majú označiť štítkom, ktorý poskytuje úplnú identifikáciu materiálu, číslo šarže, dátum vzorkovania a identifikácie obalovej jednotky, z ktorej sa vzorka odobrala.

6.14. Ďalšie pokyny, ktoré sa týkajú referenčných a retenčných vzoriek, sú uvedené v Doplnku 19.

Skúšanie

6.15. Analytické metódy sa majú validovať. Všetky skúšobné postupy popísané v registračnej dokumentácii, sa majú uskutočňovať schválenými metódami.

6.16. Získané výsledky sa majú zaznamenávať a kontrolovať, či sa navzájom zhodujú. Všetky výpočty sa majú kriticky overovať.

6.17. O uskutočnených skúškach sa majú vyhotovovať záznamy, ktoré uvádzajú aspoň tieto údaje:

- a) názov materiálu alebo výrobku, kde je to potrebné, i liekovú formu,
- b) číslo šarže, prípadne výrobcu, dodávateľa, alebo obidvoje,
- c) odkaz na príslušnú špecifikáciu a postupy skúšania,
- d) výsledky skúšok, vrátane urobených zistení, výpočtov a odkazov na analytické certifikáty,
- e) dátumy skúšania,
- f) iniciálky (podpisy) pracovníkov, ktorí urobili skúšky,
- g) iniciálky (podpisy) pracovníkov, ktorí skúšky, prípadne výpočty overili,
- h) jednoznačný výrok o prepustení alebo zamietnutí (alebo iné rozhodnutie) s uvedením dátumu a s podpisom určeného zodpovedného pracovníka.

6.18. Všetky priebežné výrobné kontroly, vrátane tých, ktoré robia pracovníci výroby vo výrobných priestoroch, majú sa robiť postupmi schválenými útvarom kontroly kvality, a ich výsledky sa majú zaznamenávať.

6.19. Osobitná pozornosť sa má venovať kvalite skúmadiel, odmernému riadu a roztokom, referenčných látok a živných pôd. Majú sa pripravovať podľa písomných postupov.

6.20. Zkúmadlá pripravované do zásoby sa majú označiť dátumom prípravy a podpisom pracovníka, ktorý ich pripravoval. Pri nestálych skúmadlách a živných pôdach má sa na štítku uviesť doba ich použiteľnosti a podmienky ich uchovávania. Pri odmerných roztokoch má sa ešte uviesť dátum posledného stanoveného titru a aktuálna hodnota titru.

6.21. Tam, kde je to nevyhnutné, má sa každé balenie látky, používané pri skúšaní (napr. skúmadlá alebo referenčné látky) označiť dátumom prijatia. Majú sa dodržiavať návody na ich používanie a uchovávanie. V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné urobiť pri preberaní skúmadla alebo pred jeho použitím skúšku totožnosti, prípadne ďalšie skúšky.

6.22. Laboratórne zvieratá, ktoré sa používajú pri skúšaní zložiek, materiálov alebo produktov, sa majú , ak je to potrebné, pred použitím ponechať v karanténe. Majú sa udržiavať a sledovať tak, aby sa zabezpečilo, že budú spôsobilé na zamýšľané použitie. Majú sa identifikovať a viesť sa záznamy o ich používaní.

Programy priebežného sledovania stability (On-going stability programme)

6.23. Po uvedení výrobku na trh, treba sledovať stabilitu lieku v súlade s vhodným priebežným programom, ktorý umožní odhaliť akékoľvek problémy so stabilitou (napr. zmeny v hladine nečistôt alebo v disolučnom profile), ktoré súvisia so zložením predávaného balenia.

6.24. Účelom priebežného programu stability je sledovať výrobok po celú dobu použiteľnosti a stanoviť, či výrobok aj naďalej spĺňa, alebo možno predpokladať, že splní, špecifikáciu za deklarovanych podmienok na uchovávanie.

6.25. To sa týká najmä lieku v obale, v ktorom sa predáva, ale treba zároveň zvážiť aj zahrnutie nerozplnených výrobkov do tohto programu. Napríklad, ak sa nerozplnený výrobok uchováva dlho pred zabalením a/alebo dodaním z miesta výroby na miesto, kde sa balí, treba zhodnotiť a skúmať vplyv na stabilitu výrobku v podmienkach okolitého prostredia. Okrem toho treba vziať do úvahy aj medziprodukty, ktoré sa skladujú a používajú dlhšie. Štúdie stability pri rekonštituovanom výrobku sa robia počas jeho vývoja a netreba ich priebežne sledovať. Napriek tomu, v prípade potreby možno monitorovať aj stabilitu rekonštituovaného výrobku.

6.26. Priebežný program stability by sa mal popísať v písomnom protokole podľa všeobecných pravidiel uvedených v kapitole 4 a výsledky by sa mali formalizovať v správe. Zariadenie používané za účelom priebežného programu stability (okrem iného stabilitné komory) treba kvalifikovať a udržiavať v súlade so všeobecnými pravidlami stanovenými v kapitole 3 a v doplnku 15.

6.27. Protokol priebežného programu stability by mal zahŕňať celú dobu použiteľnosti až do jej skončenia a mal by, okrem iného, zahŕňať nasledujúce parametre:

- počet šarží podľa sily a rôznych veľkostí šarží, ak sa uplatňujú,
- príslušné fyzikálne, chemické, mikrobiologické a biologické skúšobné metódy,
- kritériá prijateľnosti,
- odkazy na skúšobné metódy,
- popis systému (systémov) uzáveru primárneho obalu,
- intervaly skúšania (časové body),
- popis podmienok uchovávania (používajú sa štandardizované podmienky ICH pre dlhodobé stabilitné štúdie, a to v súlade s údajmi uvedenými na obale výrobku),
- ďalšie parametre, ktoré možno použiť pre konkrétny liek.

6.28. Protokol priebežného programu stability sa môže odlišovať od protokolu pôvodnej dlhodobej štúdie stability predloženého v rámci registračnej dokumentácie za predpokladu, že je to v protokole zdôvodnené a zdokumentované (napr. frekvencie skúšania alebo aktualizácie na základe odporúčaní ICH).

6.29. Počet šarží a frekvencie skúšania by mali poskytovať dostatočné množstvo údajov na uskutočnenie analýzy trendov. Ak sa to inak nezdôvodní, treba do programu stability zahrnúť minimálne jednu šaržu za rok z každej sily vyrábaného výrobku a z každého typu vnútorného obalu, ak je to relevantné (s výnimkou prípadov, kde sa v danom roku nevyrobila žiadna šarža). Pri výrobkoch, kde si dlhodobé sledovanie stability bežne vyžaduje skúšanie pri použití zvierat a nie je k dispozícii žiadna vhodná alternatívna validovaná metóda, môže sa vo frekvencii skúšania zohľadniť prístup vyhodnotenia pomeru rizík a prínosov. Princípy „bracketing“ a „matrixing“ možno uplatniť, ak sú v protokole vedecky zdôvodnené.

6.30. V určitých situáciách treba do priebežného programu stability začleniť ďalšie šarže. Napríklad priebežnú štúdiu stability treba urobiť po každej významnej zmene alebo

významnej odchýlke v postupe alebo v balení. Akékoľvek operácie prepracovania, opakovaného spracovania alebo spätného získavania sú podnetom na zváženie zaradenia takýchto šarží do programu.

6.31. Výsledky priebežných štúdií stability by mali byť k dispozícii kľúčovým pracovníkom a osobitne však kvalifikovanej osobe. Ak sa priebežné štúdie stability robia na inom mieste ako na mieste výroby nerozplneného alebo hotového výrobku, treba, aby zúčastnené strany uzatvorili písomnú dohodu. Výsledky priebežných štúdií stability by mali byť k dispozícii v mieste výroby za účelom kontroly zo strany príslušného orgánu.

6.32. Výsledky mimo špecifikácie alebo významné atypické trendy sa majú preveriť. O všetkých potvrdených výsledkoch mimo špecifikácie alebo významných negatívnych trendoch má sa informovať príslušný orgán. V súlade s kapitolou 8 pokynov pre SVP a pri konzultácii s príslušným kompetentným orgánom sa zväži možný dopad na šarže uvedené na trh.

6.33. Zhrnutie všetkých získaných údajov, vrátane akýchkoľvek predbežných záverov programu, musí mať písomnú podobu a musí sa evidovať. Toto zhrnutie treba pravidelne prehodnocovať.

KAPITOLA 7 ZMLUVNÁ VÝROBA A ANALÝZA

Zásady

Zmluvná výroba a kontrola sa musí jasne vymedziť, dohodnúť a kontrolovať, aby sa zabránilo nedorozumeniam, dôsledkom ktorých by mohla byť nevyhovujúca kvalita výrobku alebo urobenej práce. Medzi objednávateľom a príjemcom zmluvy musí existovať písomná zmluva, ktorá jednoznačne stanoví povinnosti oboch strán. V zmluve musí byť jednoznačne uvedený spôsob, akým bude kvalifikovaná osoba, ktorá prepúšťa jednotlivé šarže výrobku na predaj, uplatňovať svoju plnú zodpovednosť.

Všeobecne

7.1. Má existovať písomná zmluva, upravujúca výrobu a/alebo kontrolu dohodnutú v zmluve, vrátane príslušnej dohody o technických otázkach.

7.2. Všetky dohody o zmluvnej výrobe a analýze, vrátane všetkých navrhnutých technických a iných zmien, majú byť v súlade s rozhodnutím o registrácii (vrátane údajov uvedených v registračnej dokumentácii) pre daný liek.

Objednávateľ

7.3 Objednávateľ zodpovedá za posúdenie schopnosti príjemcu zmluvy úspešne vykonávať požadovanú činnosť a za to, že prostredníctvom zmluvy zabezpečí dodržiavanie SVP podľa zásad uvedených v týchto pokynoch.

7.4 Objednávateľ má príjemcovi zmluvy poskytnúť všetky informácie nevyhnutné na správne uskutočňovanie zmluvných činností v súlade s rozhodnutím o registrácii (vrátane údajov uvedených v registračnej dokumentácii) a s ostatnými všeobecne záväznými predpismi. Objednávateľ má zabezpečiť, aby si príjemca zmluvy byl plne vedomý všetkých rizík, ktoré súvisia s výrobkom alebo s prácou a ktoré by mohli spôsobiť ohrozenie jeho priestorov, zariadení, pracovníkov, iných materiálov alebo výrobkov.

7.5. Objednávateľ má zabezpečiť, aby všetky spracované výrobky alebo materiály dodané od príjemcu zmluvy, vyhovovali príslušným špecifikáciám alebo, aby výrobky boli prepustené kvalifikovanou osobou.

Príjemca zmluvy

7.6. Príjemca zmluvy musí mať vyhovujúce priestory a zariadenia, znalosti a skúsenosti i kompetentných pracovníkov na úspešné uskutočňovanie prác objednaných objednávatelom. Zmluvnú výrobu môže prevziať len výrobca, ktorý má povolenie na výrobu.

7.7. Príjemca zmluvy má zabezpečiť, aby všetky výrobky a materiály, ktoré mu dodávajú, boli spôsobilé pre zamýšľaný účel.

7.8. Príjemca zmluvy nemá presunúť žiadnu prácu, ktorá mu bola v rámci zmluvy zverená, na tretiu osobu bez predchádzajúceho posúdenia a schválenia príslušného dohovoru zo strany objednávateľa. Dohoda medzi príjemcom zmluvy a treťou osobou má zabezpečovať rovnakú informovanosť o výrobe a analýze, aká je medzi pôvodným objednávateľom a príjemcom zmluvy.

7.9. Príjemca zmluvy nemá vykonávať žiadnu činnosť, ktorá by mohla mať nepriaznivý vplyv na vyrábaný alebo skúšaný produkt pre objednávateľa.

Zmluva

7.10. Medzi objednávateľom a príjemcom má byť uzatvorená zmluva, ktorá má stanovovať ich zodpovednosť vzhľadom na výrobu a analýzu výrobku. Dohodu o technických otázkach majú vypracovať kompetentní ľudia, ktorí náležite poznajú farmaceutické technológie, laboratórnu kontrolu a správnu výrobnú prax. Všetky dohody týkajúce sa výroby a kontroly, musia byť odsúhlasené oboma zmluvnými stranami a musia byť v súlade s rozhodnutím o registrácii (vrátane údajov uvedených v registračnej dokumentácii).

7.11. V zmluve sa má stanoviť spôsob, akým kvalifikovaná osoba, ktorá bude šaržu prepúšťať do distribúcie, zabezpečí, že každá šarža bola vyrobená a kontrolovaná v súlade s

požiadavkami rozhodnutia o registrácii (vrátane údajov uvedených v registračnej dokumentácii).

7.12. V zmluve sa má jednoznačne uviesť, kto je zodpovedný za nákup, skúšanie a prepúšťanie materiálov, za spracovanie a kontrolu kvality, vrátane priebežných výrobných kontrol, a kto zodpovedá za odber vzoriek a za ich skúšanie. V prípade zmluvnej kontroly má zmluva určovať, či má príjemca zmluvy odoberať vzorky na pracovisku výrobcu.

7.13. Záznamy o výrobe, kontrole kvality, o distribúcii a referenčné vzorky má uchovávať objednávateľ, alebo mu majú byť dostupné. Všetky záznamy, ktoré sú dôležité na posúdenie kvality výrobku v prípade reklamácií alebo podozrenia na chybu, musia byť objednávateľovi dostupné a musia byť uvedené v jeho postupoch na reklamáciu a stiahnutie.

7.14. Zmluva má oprávňovať objednávateľa na inšpekciu a audity pracoviska u príjemcu zmluvy.

KAPITOLA 8 REKLAMÁCIE A STIAHNUTIE VÝROBKOV

Obsah

| | |
|------------------------|-----------|
| Zásady..... | 52 |
| Reklamácie..... | 52 |
| Stiahnutie..... | 53 |

Zásady

Všetky reklamácie a iné informácie týkajúce sa nožnej chyby výrobku sa musia starostlivo preveriť podľa písomných postupov. Pre všetky nepredvídané skutočnosti sa má navrhnúť systém pre rýchle a účinné stiahnutie produktov, ktoré sú chybné, alebo u ktorých je podozrenie na chybu.

Reklamácie

8.1. Má sa určiť pracovník, ktorý je zodpovedný za vybavovanie reklamácií a prijímanie potrebných nápravných opatrení; má mať dostatočný počet pracovníkov, ktorí mu v tejto činnosti pomáhajú. Ak nie je tento pracovník súčasne kvalifikovanou osobou, treba, aby kvalifikovaná osoba bola informovaná o každej reklamácií, jej preskúmaní a o každom stiahnutí prípravku.

8.2. Majú sa vypracovať písomné postupy na evidenciu a vybavovanie sťažností a reklamácií na prípadné chyby výrobkov a postupy ich stiahnutia.

8.3. O každej reklamácií na chybu výrobku sa má vyhotoviť zápis, ktorý obsahuje všetky podrobnosti a reklámácia sa má dôkladne prešetriť. Obvykle sa má na prešetrovaní reklamácie a sťažnosti zúčastniť pracovník zodpovedný za kontrolu kvality.

8.4. Ak sa zistí chyba v určitej šarži, alebo ak je podozrenie na chybu, treba posúdiť, či sa majú skontrolovať aj iné šarže, ak nemajú rovnakú chybu. Najmä treba preveriť šarže, ktoré môžu obsahovať prepracovanú časť chybnej šarže.

8.5. Všetky opatrenia a rozhodnutia uskutočnené v dôsledku reklamácie sa majú zaznamenať s odkazom na príslušný záznam o šarži.

8.6. Záznamy o reklamáciách sa majú pravidelne preverovať, aby sa preukázalo, či nebudú objavené špecifické alebo opakovane sa vyskytujúce problémy, ktoré si vyžadujú prešetrenie a prípadné stiahnutie výrobku z trhu.

8.7. Zvláštna pozornosť by sa mala venovať zisteniu, či príčinou reklamácie nie je falšovanie.

8.8. Štátny ústav pre kontrolu liekov a Ústav pre štátnu kontrolu veterinárnych biopreparátov a liekov majú byť podľa svojej pôsobnosti informované, ak výrobca zvažuje zásahy, ktoré súvisia s možnou výrobnou chybou, zníženou kvalitou výrobku, odhaleným falšovaním alebo iným závažným kvalitatívnym problémom.

Stiahnutie

8.9. Má sa určiť pracovník zodpovedný za organizáciu a koordináciu stiahnutia výrobkov z trhu; má mať dostatočný počet pracovníkov, ktorí mu v tejto činnosti pomáhajú, aby sa mohli uskutočniť všetky opatrenia s náležitou rýchlou. Tento pracovník má byť spravidla nezávislý na oddelení predaja a marketingu. Ak tento pracovník nie je zároveň kvalifikovanou osobou, treba túto osobu informovať o každom stiahnutí výrobku.

8.10. Majú sa vypracovať písomné postupy pre organizovanie postupov sťahovania, ktoré sa majú pravidelne kontrolovať a podľa potreby novelizovať.

8.11. Postupy sťahovania výrobkov sa majú pripraviť tak, aby sa mohli kedykoľvek okamžite začať.

8.12. Kompetentné inštitúcie všetkých štátov, do ktorých sa mohli prípravky distribuovať, sa majú byť okamžite informované v prípade, keď sa majú výrobky stiahnuť z dôvodu chyby alebo podozrenia na ňu.

8.13. Pracovníci, ktorí sú poverení organizáciou stiahnutia výrobkov, majú mať rýchlo k dispozícii záznamy o distribúcii, ktoré majú obsahovať dostatok údajov o distribútoroch a

priamych zákazníkoch (s adresami, faxovými a telefónnymi číslami /počas pracovnej doby i po nej/, s číslami šarží a dodanými množstvami), vrátane exportovaných výrobkov a vzoriek pre lekárov.

8.14. Stiahnuté výrobky sa majú náležite označiť a uskladniť oddelene na bezpečnom mieste, až do rozhodnutia o ich ďalšom osude.

8.15. O priebehu stiahnutia sa majú viesť záznamy a po ukončení stiahnutia sa má vypracovať správa, ktorá obsahuje celkovú bilanciu, množstvo výrobku, ktoré sa dodalo na trh a množstvo, ktoré sa vrátilo späť.

8.16. Účinnosť postupov sťahovania sa má pravidelne preverovať.

KAPITOLA 9 VNÚTORNÉ INŠPEKCIE

Zásady

Vnútropodnikové (vnútorné) inšpekcie sa majú robiť za účelom stálej kontroly toho, ako sa plnia a dodržiavajú zásady správnej výrobnjej praxe a za účelom navrhnutia potrebných nápravných opatrení.

9.1. Podľa vopred stanoveného plánu majú sa v pravidelných časových intervaloch preverovať pracovníci, budovy a zariadenia, dokumentácia, výrobné postupy, kontroly kvality, distribúcia, vybavovanie reklamácií a sťahovanie výrobkov z trhu. Cieľom vnútornej inšpekcie je posúdiť, či sú horeuvedené oblasti v súlade so zásadami zabezpečovania kvality.

9.2. Vnútropodnikovú inšpekciu má robiť určený kompetentný pracovník (pracovníci) závodu, a to podrobne a nezávisle. Vhodné môžu byť aj inšpekcie (audity) uskutočňované externými odborníkmi.

9.3. O všetkých vnútropodnikových inšpekciách majú sa vyhotoviť záznamy. Tieto správy majú obsahovať všetky zistenia, ktoré sa uskutočnili počas inšpekcie, a tam kde je to vhodné, i návrhy nápravných opatrení. Majú sa viesť písomné správy o opatreniach uskutočnených na základe inšpekcie.