

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 II
Basic requirements for Active Substances used as Starting Materials**

SLOVENSKÝ PREKLAD AKTUÁLNEJ VERZIE

**Eudralex
Pravidlá pre lieky v ES**

Zväzok 4

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

**Časť II
Základné požiadavky pre liečivá**

OBSAH

1. Úvod.....	6
1.1. Cieľ.....	6
1.2. Využitie pre reguláciu.....	7
1.3. Rozsah.....	7
2. Riadenie kvality	10
2.1. Princípy	10
2.2. Zodpovednosť jednotky/jednotiek kvality	11
2.3. Zodpovednosť za činnosti výroby	11
2.4. Interné audity (vnútropodnikové kontroly).....	12
2.5. Preskúvanie kvality produktu.....	12
3. Pracovníci.....	13
3.1. Kvalifikácie pracovníkov	13
3.2. Osobná hygiena zamestnancov	13
3.3. Konzultanti	14
4. Budovy a zariadenia.....	14
4.1. Návrh a výstavba.....	14
4.2. Technické vybavenie - podporné médiá.....	15
4.3. Voda	16
4.4. Vyčlenené priestory.....	16
4.5. Osvetlenie.....	17
4.6. Kanalizácia a odpady	17
4.7. Sanitácia a údržba.....	17
5. Výrobné zariadenia	18
5.1. Návrh a konštrukcia	18
5.2. Údržba a čistenie zariadenia.....	18
5.3. Kalibrácia	20
5.4. Systémy riadené počítačom (automatizované systémy).....	20

6. Dokumentácia a záznamy	21
6.1. Systém dokumentácie a špecifikácie.....	21
6.2. Záznamy o čistení a používaní zariadenia.....	22
6.3. Záznamy o surovinách, medziproduktoch a materiáloch určených na označenie a balenie liekov	23
6.4. Riadiace pokyny pre výrobu a záznamy o výrobe a kontrole Master Production records and Control Records)	23
6.5. Záznamy o výrobe šarží (Záznamy o výrobe a kontrole šarží)	24
6.6. Záznamy o laboratórnych kontrolách.....	25
6.7. Kontrola záznamov o výrobe šarže	26
7. Skladové hospodárstvo, zaobchádzanie s materiálmi.....	27
7.1. Všeobecné kontroly.....	27
7.2. Preberanie a karanténa	27
7.3. Vzorkovanie a testovanie vstupných výrobných materiálov.....	28
7.4. Skladovanie	29
7.5. Opakovanie skúšania.....	29
8. Výroba a priebežné výrobné kontroly.....	30
8.1. Výrobné operácie	30
8.2. Časové limity.....	31
8.3. Odber vzoriek z výroby a priebežné výrobné kontroly	31
8.4. Miešanie šarží medziproduktov alebo liečiv	32
8.5. Kontrola kontaminácie	33
9. Balenie a označovanie totožnosti liečiv a medziproduktov.....	33
9.1. Všeobecne	33
9.2. Materiály na balenie	34
9.3. Vydávanie a kontrola štítkov.....	34
9.4. Operácie balenia a značenia	35
10. Skladovanie a distribúcia.....	36
10.1. Skladové postupy	36
10.2. Distribučné postupy.....	36

11. Laboratórne kontroly	37
11.1. Všeobecné kontroly	37
11.2. Skúšanie medziproduktov a liekov	38
11.3. Validácia analytických postupov	39
11.4. Analytické certifikáty	39
11.5. Monitorovanie stability liečiv	40
11.6. Stanovenie dátumu expirácie a dátumu opakovaného skúšania	41
11.7. Referenčné a rezervné vzorky	41
12. Validácia.....	42
12.1. Validácia politika	42
12.2. Validácia dokumentácia	42
12.3. Kvalifikácia	43
12.4. Prístupy k validácii procesov	43
12.5. Program validácie procesov	44
12.6. Periodické posúdenie validovaných systémov	45
12.7. Validácia čistenia	45
12.8. Validácia analytických metód	47
13. Kontrola zmien	47
14. Zamietnutie a opakované použitie materiálov.....	48
14.1. Zamietnutie.....	48
14.2. Opätovné spracovanie (Reprocessing)	48
14.3. Prepracovanie (Reworking).....	49
14.4. Regenerácia materiálov a rozpúšťadiel	49
14.5. Vrátenie	50
15. Reklamácia a stiahnutie.....	50
16. Zmluvní výrobcovia (vrátane kontrolných laboratórií)	51

17. Agenti, nepriami dodávatelia (brokers), obchodníci, distribútori, výrobcovia vykonávajúci prebaľovanie a preznačovanie	52
17.1. Rozsah platnosti	52
17.2. Spätné vyhľadávanie distribuovaných liečiv a medziproduktov.....	52
17.3. Riadenie kvality.....	53
17.4. Prebaľovanie, preznačovanie a uchovávanie liečiv a medziproduktov.....	53
17.5. Stabilita.....	53
17.6. Prenos informácií	53
17.7. Vybavovanie reklamácií a stiahnutie	54
17.8. Zaobchádzanie s vrátenými liekmi alebo medziproduktmi.....	54
18. Osobitné pokyny pre liečivá vyrábané z bunkových kultúr/fermentácií.....	55
18.1 Všeobecne	55
18.2 Udržiavanie bunkových bánk a vedenie záznamov	57
18.3 Bunková kultúra/fermentácia	57
18.4 Zber, izolácia a purifikácia.....	58
18.5 Kroky odstránenia/inaktivácie vírusov.....	59
19. Lieky na použitie v klinickom hodnotení.....	60
19.1 Všeobecne	60
19.2 Kvalita	60
19.3 Zariadenie a priestory.....	61
19.4 Kontrola surovín.....	61
19.5 Výroba.....	61
19.6 Validácia.....	61
19.7 Zmeny.....	62
19.8 Laboratórne kontroly.....	62
19.9 Dokumentácia.....	62
Použité pojmy	63

1 Úvod

Tieto Pokyny boli publikované v novembri 2000 ako Doplnok 18 k Pokynom ES o SVP, ktorý zo strany ES zohľadnil aj dokument ICH Q7A a dobrovoľne sa používal výrobcami aj inšpektorátmi SVP. Článok 46(f) smernice 2001/83/EC a článok 50(f) smernice 2001/82/EC doplnený smernicami 2004/27/EC a 2004/28/EC uložil nové povinnosti pre držiteľov povolenia na výrobu a to, aby používali iba také liečivá, ktoré sa vyrobili v súlade s SVP pre liečivá. Direktívy ďalej uvádzajú, že princípy SVP pre liečivá sa majú zavádzať tak, ako je to uvedené v podrobných pokynoch. Členské štáty súhlasili, aby text predchádzajúceho Doplnku 18 tvoril základ pre podrobné pokyny a aby sa takto vytvoril dokument nazvaný Časť II pokynov SVP (Part II of the GMP Guide).

1.1 Cieľ

Tento dokument (Pokyny) má za cieľ poskytnúť podrobnejšie pokyny k správnej výrobnéj praxi (SVP) vo výrobe liečiv v rámci vhodného systému riadenia kvality. Jeho účelom je taktiež pomoc pri zabezpečovaní toho, aby lieky spĺňali požiadavky na predpokladanú alebo deklarovanú kvalitu a čistotu.

V týchto Pokynoch sa „výroba“ definuje tak, že zahŕňa všetky operácie od preberania materiálov, cez vlastnú výrobu, balenie, opätovné balenie, značenie, opätovné značenie, kontrolu kvality, skladovanie až po distribúciu liekov a súvisiacu kontrolu. Výraz „má sa“ v týchto Pokynoch označuje odporúčanie, ktorého splnenie sa očakáva, ak sa ovšem nepreukáže, že sa nedá použiť, alebo bolo nahradené iným doplnkom k SVP, u ktorého sa preukázalo, že poskytuje aspoň ekvivalentnú úroveň zabezpečovania kvality.

Tieto Pokyny ako celok sa nezaobierajú ani aspektmi bezpečnosti práce osôb zúčastňujúcich sa výroby, ani aspektmi ochrany životného prostredia. Tieto aspekty sú základnými povinnosťami výrobcu a riadia sa inými legislatívnymi požiadavkami.

Cieľom týchto Pokynov nie je definovať registračné/evidenčné požiadavky, ani upravovať liekopisné požiadavky. Pokyny nezasahujú do možností zodpovedného regulačného úradu stanoviť konkrétne registračné/evidenčné požiadavky vzťahujúce sa na lieky v rámci rozhodnutí o registrácii/povolení výroby alebo žiadostí o povolenie. Všetky záväzky registračnej/evidenčnej dokumentácie sa musia splniť.

1.2 Platnosť pre reguláciu

Materiály sa v celosvetovom rozsahu môžu odlišovať v klasifikácii ako liečivá. Ak je materiál klasifikovaný ako liečivo v regióne alebo krajine, kde sa vyrába, alebo používa v lieku, má sa vyrábať v súlade s týmito Pokynmi.

1.3 Rozsah

Tieto Pokyny sa vzťahujú na výrobu liečiv pre použitie v humánnych a veterinárnych liekoch. Na výrobu sterilných liečiv sa vzťahujú len do okamžiku tesne predchádzajúcemu tomu, keď sa liečivo považuje za sterilné. Sterilizácia a aseptické spracovanie sterilných liečiv nie sú predmetom týchto Pokynov, ale majú sa robiť v súlade s pokynmi SVP pre lieky, ako sa to stanovuje v smernici 2003/94/EC a interpretuje v Pokynoch SVP, vrátane Doplnku 1.

V prípade ektoparazitocídov na veterinárne použitie môžu byť použité iné štandardy a pokyny, ktoré zaručia vhodnú kvalitu materiálu.

Tieto Pokyny sa nevzťahujú na celú krv a plazmu, nakoľko smernica 2002/98/EC a príslušné technické požiadavky k tejto smernici podrobne uvádzajú požiadavky na odber a testovanie krvi. Vzťahujú sa tiež na liečivá vyrábané s použitím krvi alebo plazmy ako vstupných materiálov. Nevzťahujú sa však na nerozplnené lieky (bulk packaged medicinal products). Vzťahujú sa tiež na všetky ostatné liečivá používané ako vstupné materiály podliehajúce akýmkoľvek iným požiadavkám popísaným v doplnkoch k Pokynom SVP, najmä v doplnkoch 2 a 7, kde možno nájsť ďalšie pokyny pre určité typy liečiv. V ďalšom budú tieto doplnky podrobené revízii, avšak dovtedy a iba kým nebude táto revízia ukončená, môžu výrobcovia aj naďalej používať dokument Časť I pre základné požiadavky a tiež príslušné doplnky pre výrobky, na ktoré sa tieto doplnky vzťahujú, alebo môžu už používať Časť II.

Časť 19 obsahuje pokyny, ktoré sa vzťahujú iba na výrobu liečiv použitých pri výrobe skúšaných liekov. Treba však podotknúť, že ich použitie napriek odporúčaniam, sa legislatívou ES nevyžaduje.

„Vstupná surovina liečiva“ je surovina, medziprodukt alebo liečivo, ktoré sa používa vo výrobe liečiv a je začlenená v podobe významného štruktúrneho fragmentu do štruktúry liečiva. Vstupná surovina liečiv môže byť obchodný tovar, materiál zakúpený od jedného alebo niekoľkých dodávateľov v rámci obchodnej dohody, alebo vyrábaný interne. Vstupné suroviny liečiv majú bežne definované chemické vlastnosti a štruktúru.

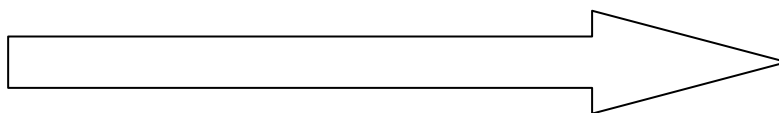
Výrobca má stanoviť a zdokumentovať zdôvodnenie okamžiku, v ktorom sa začína výroba liečiv. Pri syntetických procesoch toto poznáme ako bod, v ktorom „vstupné suroviny liečiv“ vstupujú do procesu. Pri ostatných procesoch (napr. fermentácia, extrakcia, purifikácia a pod.) má toto zdôvodnenie vychádzať z individuálnych prípadov. V tabuľke 1 sú uvedené pokyny k okamžiku, keď sa vstupná surovina liečiv bežne uvádza do procesu. Od tohto okamžiku sa má vo výrobných krokoch medziproduktu a/alebo liečiv uplatňovať príslušná SVP stanovená týmito Pokynmi vrátane validácie kritických výrobných krokov, pri ktorých je zistené, že majú vplyv na kvalitu liečiv. Treba však mať na zreteli skutočnosť, že ak sa spoločnosť rozhodne validovať výrobný krok, to ešte neznamená, že je definovaný ako kritický krok. Pokyny v tomto dokumente sa majú bežne vzťahovať na kroky označené šedým v tabuľke 1. To však neznamená, že všetky uvedené kroky sa majú vykonať. Dôraz na SVP vo výrobe liečiva sa má zvyšovať tak, ako proces postupuje od počiatočných krokov výroby liečiva až po konečné kroky, purifikáciu a balenie. Fyzikálne spracúvanie liečiva, ako je granulácia, potiahnutie alebo fyzikálna manipulácia s veľkosťou častíc (napr. mletie, mikronizácia), sa má robiť tak, aby to zodpovedalo aspoň minimu požiadaviek uvedených v týchto Pokynoch. Tieto Pokyny k SVP sa nevzťahujú na kroky pred zavedením definovanej „vstupnej suroviny liečiva“.

V nasledujúcom texte sa opakovane používa výraz "aktívna farmaceutická zložka" (API), ktorú možno považovať za rovnocennú s výrazom "aktívna substancia" (pozn. prekl.: v slovenčine sa používa výraz liečivo) Slovník v sekcii 20 Pokynov k SVP Časti II sa má používať iba v kontexte tohto dokumentu. Niektoré z termínov boli už definované v Časti I pokynov k SVP a majú sa používať iba v kontexte Časti I.

Tabuľka 1: Aplikácia Pokynov na výrobu liečiv

Typ výroby	Na ktoré kroky daného typu výroby (označené šedým) sa tieto Pokyny vzťahujú:				
Chemická výroba	Výroba vstupnej suroviny liečiva	Zavedenie vstupnej suroviny liečiva do procesu	Výroba medziproduktu/ medziproduktov	Izolácia a purifikácia	Fyzikálne spracovanie a balenie
Liečivo odvodené zo živočíšnych zdrojov	Odber orgánu, tekutiny či tkaniva	Rezanie, miesenie a/alebo počiatočné spracovanie	Zavedenie vstupnej suroviny liečiva do procesu	Izolácia a purifikácia	Fyzikálne spracovanie a balenie
Liečivo extrahované z rastlinných zdrojov	Zber rastlín	Rezanie a počiatočné extrakcie	Zavedenie vstupnej suroviny liečiva do procesu	Izolácia a purifikácia	Fyzikálne spracovanie a balenie
Rastlinné extrakty používané ako liečivá	Zber rastlín	Rezanie a počiatočné extrakcie		Ďalšie extrakcie	Fyzikálne spracovanie a balenie
Liečivá, ktoré pozostávajú z rozdrobených či práškovaných rastlín	Zber rastlín a/alebo kultivácia a zber	Rezanie/ rozdrobenie			Fyzikálne spracovanie a balenie
Biotechnológia: fermentácia/ bunková kultúra	Založenie hlavnej bunkovej banky a pracovnej bunkovej banky	Udržiavanie pracovnej bunkovej banky	Bunková kultúra a/alebo fermentácia	Izolácia a purifikácia	Fyzikálne spracovanie a balenie
„Klasická“ fermentácia na výrobu liečiva	Založenie bunkovej banky	Udržiavanie bunkovej banky	Zavedenie buniek do fermentácie	Izolácia a purifikácia	Fyzikálne spracovanie a balenie

Zvýšenie požiadaviek SVP



2 Riadenie kvality

2.1. Princípy

- 2.10. Za kvalitu majú zodpovedať všetci účastníci výroby.
- 2.11 Každý výrobca má stanoviť, zdokumentovať a implementovať účinný systém na riadenie kvality, ktorý zahŕňa aktívnu účasť manažmentu i príslušných pracovníkov výroby.
- 2.12. Systém riadenia kvality má obsahovať organizačnú štruktúru, procesy a zdroje, rovnako ako činnosti nutné na zabezpečenie toho, že lieky splnia svoje určené špecifikácie kvality a čistoty. Všetky činnosti týkajúce sa kvality sa majú definovať a zdokumentovať.
- 2.13. Má existovať jednotka (jednotky) kvality, ktorá je nezávislá od výroby a danej zodpovednosti zabezpečovania i kontroly kvality. Môže mať podobu samostatných jednotiek zabezpečovania a kontroly kvality, alebo podobu jednej osoby či skupiny, a to v závislosti od veľkosti a štruktúry organizácie.
- 2.14. Majú sa určiť osoby oprávnené na prepúšťanie medziproduktov a liečiv.
- 2.15. Všetky činnosti, ktoré sa týkajú kvality, majú sa zaznamenávať v čase ich uskutočnenia.
- 2.16. Každá odchýlka od zavedených postupov sa má zdokumentovať a vysvetliť. Kritické odchýlky sa majú vyšetriť a výsledky šetrenia a jeho závery zdokumentovať.
- 2.17. Žiadny materiál sa nemá prepustiť ani použiť, kým sa uspokojivo neukončí hodnotenie jednotkou kvality, ak ovšem nie sú zavedené vhodné systémy, ktoré umožňujú takéto použitie (napr. prepustenie v karanténe, ako je to opísané v časti 10.20, alebo použitie surovín či medziproduktov, ktoré čakajú na ukončenie hodnotenia).
- 2.18. Majú existovať postupy včasného oznamovania pravidelných inšpekcií, závažných nedostatkov SVP, chýb produktov a s tým súvisiacich opatrení (napr. reklamácia kvality, sťahovanie, regulačné kroky a pod.) zodpovedným vedúcim pracovníkom.

2.2. Zodpovednosti jednotky kvality

- 2.20. Jednotka kvality sa má zúčastňovať na všetkých záležitostiach, ktoré sa týkajú kvality.
- 2.21. Jednotka kvality má revidovať a schvaľovať všetky náležité dokumenty, ktoré sa týkajú kvality.

2.22. Hlavná zodpovednosť nezávislej jednotky kvality sa nemá prenášať na iné osoby. Táto zodpovednosť sa má určiť písomne a má obsahovať, nie sa však nevyhnutne obmedzovať, na nasledujúce kroky:

1. Prepúšťanie alebo zamietnutie všetkých liekov. Prepúšťanie či zamietnutie medziproduktov na použitie mimo dosahu kontroly výrobných spoločností,
2. zavedenie systému na prepúšťanie či zamietnutie surovín, medziproduktov, obalových materiálov a materiálov na označenie,
3. preskúmanie ukončených záznamov o výrobe a laboratórnej kontrole šarže kritických výrobných krokov pred prepustením liekov na distribúciu,
4. zabezpečenie toho, aby sa kritické odchýlky prešetrili a vyriešili,
5. schvaľovanie všetkých špecifikácií a hlavných výrobných pokynov,
6. schvaľovanie všetkých postupov, ktoré majú vplyv na kvalitu medziproduktov alebo liečiv,
7. zabezpečenie toho, aby sa robili interné audity (vnútropodnikové kontroly),
8. schvaľovanie zmluvných výrobcov medziproduktov a liekov,
9. schvaľovanie zmien s výrazným dopadom na kvalitu medziproduktov a liekov,
10. preskúmanie a schvaľovanie validačných protokolov a správ,
11. zabezpečenie, aby sa reklamácie kvality prešetrili a vyriešili,
12. zabezpečenie, aby sa na údržbu a kalibráciu kritického zariadenia používali efektívne systémy,
13. zabezpečenie, aby sa materiály patrične skúšali a výsledky skúšok hlásili,
14. zabezpečenie, aby sa evidovali údaje o stabilite, ktoré slúžia ako podklad pre dátum opakovaného skúšania, dátum expirácie a podmienky skladovania liekov a/alebo prípadných medziproduktov a
15. preskúmanie kvality produktov (ako je stanovené v časti 2.5).

2.3. Zodpovednosť za činnosti výroby

Zodpovednosť za činnosti výroby sa má písomne popísať a má zahŕňať, nie sa však nevyhnutne obmedzovať, na nasledujúce:

1. príprava, revízia, schvaľovanie a distribúcia pokynov pre výrobu medziproduktov alebo liekov podľa písomných postupov,
2. výroba liekov a prípadne medziproduktov podľa vopred schválených pokynov,
3. preskúmanie všetkých záznamov o výrobe šarží a zabezpečenie toho, aby boli úplné a podpísané,

4. zabezpečenie, aby sa všetky odchýlky vo výrobe hlásili a vyhodnocovali a aby sa kritické odchýlky prešetrili a závery zaznamenali,
5. zabezpečenie, aby výrobné priestory boli čisté, a kde je to potrebné, dezinfikované,
6. zabezpečenie, aby sa robila nevyhnutná kalibrácia a viedli sa o nej záznamy,
7. zabezpečenie, aby sa robila údržba priestorov a zariadení a viedli sa o nej záznamy,
8. zabezpečenie, aby sa validačné protokoly a správy revidovali a schvaľovali,
9. vyhodnocovanie navrhovaných zmien v produkte, procese či zariadení a
10. zabezpečenie, aby nové a prípadne upravené priestory a zariadenia boli kvalifikované.

2.4. Interné audity (vnútropodnikové kontroly)

- 2.40. Za účelom overenia súladu s princípmi SVP pre lieky, majú sa robiť pravidelné interné audity podľa schváleného harmonogramu.
- 2.41. Zabezpečenie auditu a nápravné opatrenia sa majú zdokumentovať a dať sa na vedomie zodpovedným vedúcim pracovníkom firmy. Dohodnuté nápravné opatrenia sa majú urobiť včas a efektívne.

2.5. Preskúvanie kvality produktu

- 2.50. Pravidelné preskúvanie kvality lieku sa majú robiť s cieľom overiť ustálenosť procesu. Takéto preskúvanie sa má za normálnych okolností robiť a dokumentovať každoročne a má zahŕňať minimálne tieto položky:
 - preskúvanie výsledkov kritickej priebežnej výrobnéj kontroly a kritických skúšok liečiv,
 - preskúvanie všetkých šarží, ktoré sa nezhodujú so stanovenými špecifikáciami,
 - preskúvanie všetkých kritických odchýlok či nezhôd a súvisiacich preverovaní,
 - preskúvanie všetkých zmien uskutočnených v procesoch či analytických metódach,
 - preskúvanie výsledkov programu sledovania stability,
 - preskúvanie všetkých vrátených produktov, reklamácií a stiahnutí, ktoré súvisia s kvalitou,
 - preskúvanie primeranosti nápravných opatrení.
- 2.51. Výsledky tohto preskúmania sa majú vyhodnotiť a má sa posúdiť, či treba urobiť nejaké nápravné opatrenia alebo revalidáciu. Dôvody takéhoto nápravného opatrenia sa majú zdokumentovať. Dohodnuté nápravné opatrenia sa majú urobiť včas a efektívne.

3 Pracovníci

3.1. Kvalifikácia pracovníkov

- 3.10. Na výkon a dohľad nad výrobou medziproduktov a liekov má sa vyčleniť primeraný počet kvalifikovaných pracovníkov s príslušným vzdelaním, školením a/alebo skúsenosťami.
- 3.11. Zodpovednosti všetkých pracovníkov, ktorí sa zúčastňujú na výrobe medziproduktov a liekov, sa majú písomne špecifikovať.
- 3.12. Pravidelne majú prebiehať školenia, ktoré vedú kvalifikovaní jednotlivci, a majú obsahovať minimálne konkrétne operácie, ktoré pracovník robí, a SVP súvisiacou s jeho pracovným zaradením. Majú sa viesť záznamy o školení. Školenie sa má pravidelne vyhodnocovať.

3.2. Osobná hygiena zamestnancov

- 3.20. Pracovníci majú uplatňovať dobré hygienické a zdravotné návyky.
- 3.21. Pracovníci majú nosiť čisté oblečenie vhodné na výkon výrobných činností, ktorých sa zúčastňujú, a podľa potreby sa prezliekať. Ďalšie ochranné pomôcky, ako je pokrývka hlavy, rúk a paží, majú sa používať, ak je to potrebné, aby sa zabránilo kontaminácii medziproduktov a liekov.
- 3.22 Pracovníci sa majú vyhýbať priamemu kontaktu s medziproduktami alebo liekmi.
- 3.23 Fajčenie, jedenie, pitie, žuvanie a uschovávanie potravín sa má obmedziť na určité vyhradené priestory, ktoré sú oddelené od výrobných priestorov.
- 3.24 Pracovníci, ktorí trpia infekčnými chorobami, alebo majú otvorené rany na odhalených častiach tela, sa nemajú zúčastňovať na činnostiach, ktorými by mohli znížiť kvalitu liekov. Každá osoba, u ktorej sa kedykoľvek zistí očividné ochorenie alebo otvorená rana (buď lekársnym vyšetrením alebo spozorovaním nadriadeným pracovníkom), sa má vylúčiť z činností, pri ktorých by mohol jej zdravotný stav negatívne ovplyvniť kvalitu liekov, a to až dotedy, kým sa nezlepší tento stav, alebo kým kvalifikovaný lekársky personál nestanoví, že účasť danej osoby neohrozí bezpečnosť či kvalitu liekov.

3.3. Konzultanti

- 3.30. Konzultanti, ktorí poskytujú poradenstvo k výrobe a kontrole medziproduktov a liekov, majú mať dostatočné vzdelanie a/alebo tréning a skúsenosti alebo akúkoľvek kombináciu vyššie uvedených kvalifikácií, aby mohli poskytovať poradenstvo v záležitosti, na ktorú boli najatí.
- 3.31. Majú sa viesť záznamy o mene, adrese, kvalifikácii a type služby, ktoré poskytujú títo konzultanti.

4 Budovy a zariadenia

4.1. Návrh a výstavba

- 4.10. Budovy a priestory používané na výrobu medziproduktov a liekov, sa majú umiestniť, navrhnuť a konštruovať tak, aby umožňovali čistenie, údržbu a prevádzku v závislosti od typu a fázy výroby. Priestory sa majú taktiež navrhnuť tak, aby sa minimalizovala možná kontaminácia. Ak boli pri medziprodukte alebo liečive stanovené mikrobiologické špecifikácie, majú sa priestory navrhnuť tiež tak, aby sa vhodne zamedzil kontakt s problematickými mikrobiologickými kontaminantmi.
- 4.11. Veľkosť budov a priestorov má umožniť prehľadne ukladať zariadenia a materiál, aby sa zabránilo zámene a kontaminácii.
- 4.12. Ak samotné zariadenie (napr. uzatvorené systémy) poskytuje primeranú ochranu materiálu, možno ho umiestniť vonku.
- 4.13. Toky materiálu a personálu v budovách a priestoroch sa majú organizovať tak, aby sa zabránilo zámenám a kontaminácii.
- 4.14. Pre nasledujúce činnosti majú existovať vyhradené priestory alebo iné systémy riadenia:
- prijatie, identifikácia, odber vzoriek a karanténa vstupných materiálov, ktoré čakajú na prepustenie či zamietnutie,
 - karanténa pred prepustením či zamietnutím medziproduktov a liečiv,
 - odber vzoriek medziproduktov a liečiv,
 - zadržanie zamietnutých materiálov až po ďalšie dispozície (napr. vrátenie, opätovné spracovanie či zničenie),

- uchovávanie prepustených materiálov,
- výrobné operácie,
- operácie balenia a značenia a
- laboratórne operácie.

- 4.15. Personál má mať k dispozícii príslušné čisté umyvárky a toalety. Umyvárky majú byť vybavené teplou a studenou vodou podľa potreby, mydlom alebo detergentom, vysušovačmi a uterákmi na jedno použitie. Umyvárky a toalety majú byť oddelené od výrobných priestorov, ale ľahko dostupné. V prípade potreby majú byť k dispozícii primerané sprchy a šatne.
- 4.16. Laboratórne priestory/operácie sa bežne majú oddeliť od výrobných priestorov. Niektoré laboratórne priestory, najmä tie, ktoré sa používajú na výrobné kontroly, môžu sa umiestniť vo výrobných priestoroch za predpokladu, že operácie výrobného procesu nebudú mať negatívny dopad na presnosť laboratórných meraní a že laboratóriá a ich prevádzka nebudú mať negatívny dopad na výrobný proces, medziprodukt alebo liečivo.

4.2. Technické vybavenie - podporné médiá

- 4.20. Celé technické vybavenie, ktoré by mohlo mať vplyv na kvalitu produktu (napr. para, plyny, stlačený vzduch, kúrenie, vetranie a klimatizácia), má sa kvalifikovať a príslušne monitorovať a v prípade prekročenia limitov sa majú prijať opatrenia. Výkresy týchto technických systémov majú byť k dispozícii.
- 4.21. Náležité vetranie, filtrácia vzduchu a odsávacie zariadenie sa majú inštalovať podľa potreby. Tieto systémy sa majú navrhnuť a konštruovať tak, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie i skríženej kontaminácie a majú obsahovať zariadenie na kontrolu tlaku vzduchu, mikroorganizmov (ak je to potrebné), prachu, vlhkosti a teploty podľa potrieb danej fázy výroby. Osobitná pozornosť sa má venovať priestorom, kde sú liečivá vystavené vplyvom prostredia.
- 4.22. Ak sa vzduch vracia obehom do výrobných priestorov, majú sa prijať príslušné opatrenia na kontrolu rizika kontaminácie a skríženej kontaminácie.

- 4.23. Trvalo inštalované potrubie sa má náležite identifikovať. To možno dosiahnuť označením jednotlivých vedení, dokumentáciou alebo počítačovými kontrolnými systémami, alebo alternatívnymi prostriedkami. Potrubie sa má umiestniť tak, aby sa predišlo riziku kontaminácie medziproduktu alebo liečiva.
- 4.24. Odtoky majú mať príslušnú veľkosť a v prípade potreby majú byť vybavené sífonom alebo vhodným zariadením, ktoré zabráni spätné nasávanie.

4.3. Voda

- 4.30. Voda používaná pri výrobe liekov má byť preukázateľne vhodná na daný účel použitia.
- 4.31. Technologická voda má, ak to nie je inak zdôvodnené, vyhovovať aspoň smerniciam Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) pre kvalitu pitnej vody.
- 4.32. Ak pitná voda nemôže dostatočne zabezpečiť kvalitu liečiva a sú potrebné prísnejšie špecifikácie pre chemickú a/alebo mikrobiologickú kvalitu vody, majú sa stanoviť príslušné špecifikácie pre fyzikálne/chemické vlastnosti, celkové počty mikroorganizmov, špecifické organizmy a/alebo endotoxíny.
- 4.33. Ak sa voda používaná vo výrobe upravuje výrobcom tak, aby sa dosiahla definovaná kvalita, má sa proces úpravy vody validovať a monitorovať s príslušnými limitmi na zavedenie nápravných opatrení.
- 4.34. Ak výrobca nesterilného liečiva navrhuje alebo deklaruje jeho vhodnosť pre použitie v ďalšom spracovaní pri výrobe sterilného lieku, má sa voda používaná v štádiu konečnej izolácie a purifikácie monitorovať a majú sa kontrolovať celkové počty mikroorganizmov, špecifické organizmy a endotoxíny.

4.4. Vyčlenené priestory

- 4.40. Pri výrobe silne alergizujúcich materiálov, ako sú peniciliny či cefalosporíny, majú sa používať vyhradené jednúčelové výrobné priestory, ktoré môžu zahŕňať zariadenia, vzduchotechniku, a/alebo výrobné zariadenia.
- 4.41. O vyhradených jednúčelových výrobných priestoroch sa má taktiež uvažovať v prípadoch, keď ide o materiály infekčného charakteru alebo o materiály vysoko farmakologicky účinné a toxické (napr. určité steroidy alebo cytotoxické a

protirakovinové agens), ak nie sú zavedené a dodržiavané validované postupy inaktivácie a/alebo čistenia.

4.42. Majú sa prijať a zaviesť vhodné opatrenia na zabránenie skríženej kontaminácie personálom, materiálom a pod., ktorý sa pohybuje z jedného vyhradeného priestoru do druhého.

4.43. Žiadne výrobné činnosti (vrátane váženia, mletia alebo balenia) vysoko toxických nefarmaceutických materiálov, ako sú herbicídy a pesticídy, sa nemajú vykonávať v budovách a/alebo na zariadeniach, ktoré sa používajú na výrobu liečiv. Manipulácia s týmito vysoko toxickými nefarmaceutickými materiálmi a ich skladovanie majú byť oddelené od liečiv.

4.5. Osvetlenie

4.50. Všetky priestory majú byť vybavené zodpovedajúcim osvetlením umožňujúcim čistenie, údržbu a správnosť operácií.

4.6. Kanalizácia a odpady

4.60. Kanalizácia (splašky) a odpady (napr. pevný odpad, tekutý odpad alebo plynné vedľajšie produkty z výroby) v budovách a z budov a ich bezprostredného okolia sa majú zneškodňovať včas, bezpečne a hygienicky. Nádoby a/alebo potrubia pre odpadový materiál majú byť jednoznačne identifikované.

4.7. Sanitácia a údržba

4.70. Budovy používané vo výrobe medziproduktov a liečiv sa majú náležite udržiavať a uchovávať v čistote.

4.71. Majú sa stanoviť písomné postupy, ktoré ukladajú zodpovednosť za hygienu a popisujú harmonogramy a spôsoby čistenia, zariadenia a materiály, ktoré sa majú používať pri čistení budov a vybavenia.

4.72. Ak je to potrebné, majú sa určiť aj písomné postupy používania vhodných rodenticídov, insekticídov, fungicídov, prostriedkov na vykurovanie, čistenie a sanitáciu, aby sa zabránilo kontaminácii zariadenia, surovín, obalových materiálov, materiálov pre označenie, medziproduktov a liečiv.

5 Výrobné zariadenia

5.1 Návrh a konštrukcia

- 5.10. Zariadenia používané na výrobu medziproduktov a liečiv majú mať vhodný dizajn a príslušnú veľkosť, a majú sa vhodne umiestniť s ohľadom na ich účel použitia, čistenia, prípadnú sanitáciu a údržbu.
- 5.11. Zariadenie sa má konštruovať tak, aby povrchy, ktoré prichádzajú do styku so surovinami, medziproduktmi alebo liečivami, nezmenili kvalitu medziproduktov alebo liečiv do takej miery, že by nevyhoveli oficiálnym či iným zavedeným špecifikáciám.
- 5.12. Výrobné zariadenie sa má používať len v rámci kvalifikovanej prevádzky.
- 5.13. Hlavné zariadenie (napr. reaktory, skladovacie nádoby) a trvale inštalované výrobné linky používané na výrobu medziproduktov či liečiv, majú byť náležite identifikované.
- 5.14. Všetky látky, ktoré súvisia s prevádzkou zariadenia, ako sú mastivá, vykurovacie kvapaliny či chladiace médiá, sa nemajú dostať do styku s medziproduktmi či liečivami, aby nedošlo k ovplyvneniu ich kvality do takej miery, že by nevyhovovali oficiálnym alebo iným zavedeným špecifikáciám. Akékoľvek odchýlky sa majú vyhodnotiť, aby sa zabezpečilo, že nemajú škodlivé účinky ak sa materiál použije na predpokladaný účel. Ak je to možné, majú sa používať potravinárske oleje a mastivá.
- 5.15. Všade tam, kde je to vhodné sa majú používať uzatvorené zariadenia, alebo zariadenia umiestnené v uzatvorenom priestore. Ak sa používa otvorené zariadenie, alebo ak sa zariadenie otvára, majú sa prijať vhodné opatrenia, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie.
- 5.16. Má sa uchovávať súbor aktuálnych výkresov zariadenia a kritických inštalácií (napr. prístrojovej techniky a technického vybavenia).

5.2 Údržba a čistenie zariadenia

- 5.20. Na preventívnu údržbu zariadenia sa majú stanoviť harmonogramy a postupy (vrátane priradených zodpovedností).

- 5.21. Na čistenie zariadenia a jeho následné prepustenie na užívanie vo výrobe medziproduktov a liečiv sa majú stanoviť písomné postupy. Postupy čistenia majú obsahovať dostatok podrobností, ktoré umožňujú obsluhujúcemu personálu vyčistiť každý typ zariadenia reprodukovateľným a účinným spôsobom. Tieto postupy majú zahŕňať:
- priradenie zodpovedností za čistenie zariadenia,
 - harmonogramy čistenia, vrátane prípadných sanitačných harmonogramov,
 - úplný popis postupov a materiálov, vrátane riedenia čiastiacich prostriedkov, ktoré sa používajú na čistenie zariadení,
 - tam, kde je to potrebné, pokyny pre demontáž a opätovnú montáž jednotlivých súčastí zariadenia, ktoré zabezpečujú správne vyčistenie,
 - pokyny na odstránenie alebo zmazanie identifikácie predchádzajúcej šarže,
 - pokyny na ochranu čistého zariadenia pred kontamináciou pred použitím,
 - kontrola čistoty zariadenia tesne pred použitím, ak sa dá uskutočniť, a
 - prípadne stanovenie maximálnej doby, ktorá môže uplynúť medzi dokončením spracovania a čistením zariadenia.
- 5.22. Zariadenia a nástroje sa majú vyčistiť, uložiť a prípadne podrobiť sanitácii alebo sterilizácii, aby sa zabránilo prenosu materiálu, ktorý by zmenil kvalitu medziproduktu alebo liečiva do takej miery, že by nevyhovovala oficiálnym alebo iným zavedeným špecifikáciám.
- 5.23. Ak je zariadenie určené na nepretržitú výrobu, alebo na nárazovú výrobu po sebe nasledujúcich šarží toho istého medziproduktu alebo liečiva, má sa čistiť vo vhodných intervaloch, aby sa zabránilo vzniku nánosov znečisťujúcich látok a ich prenosu (napr. rozkladné produkty či problematické úrovne mikroorganizmov).
- 5.24. Zariadenie bez vyhradeného účelu sa má čistiť medzi výrobou rôznych materiálov, aby sa zabránilo skríženej kontaminácii.
- 5.25. Kritériá prijateľnosti pre rezíduá a voľba čistiacich postupov a čistiacich prostriedkov sa majú definovať a zdôvodniť.
- 5.26. Zariadenie má byť vhodným spôsobom identifikované s vyznačením jeho obsahu a stavu čistoty.

5.3 Kalibrácia

- 5.30. Kontrolné, vážiace, meracie, monitorovacie a skúšobné zariadenie, ktoré je kritické pre zabezpečovanie kvality medziproduktov a liečiv, má sa kalibrovať v súlade s písomnými postupmi a stanoveným harmonogramom.
- 5.31. Kalibrácie zariadenia sa majú robiť s použitím štandardov, ktoré zodpovedajú certifikovaným štandardom, ak také existujú.
- 5.32. Majú sa viesť záznamy o týchto kalibráciách.
- 5.33. Aktuálny stav kalibrácie kritického zariadenia má byť známy a overiteľný.
- 5.34. Nemajú sa používať prístroje, ktoré nespĺňajú kalibračné kritériá.
- 5.35. Odchýlky od schválených noriem kalibrácie kritických prístrojov sa majú prešetriť, aby sa zistilo, či môžu ovplyvniť kvalitu medziproduktu/medziproduktov alebo liečiv, ktoré sa vyrábajú pomocou tohto zariadenia od doby poslednej vyhovujúcej kalibrácie.

5.4 Systémy riadené počítačom (automatizované systémy)

- 5.40. Automatizované systémy, ktoré súvisia s SVP, majú sa validovať. Hĺbka a rozsah validácie závisí od rôznorodosti, zložitosti a kritického významu automatizovanej aplikácie.
- 5.41. Príslušná inštalačná kvalifikácia a operačná kvalifikácia majú preukázať vhodnosť počítačového hardwaru a softwaru pre plnenie uložených úloh.
- 5.42. Komerčne ponúkaný software, ktorý bol kvalifikovaný, nevyžaduje tú istú úroveň skúšania. Ak sa existujúci systém nevalidoval pri inštalácii, možno uskutočniť retrospektívnu validáciu, keď je k dispozícii príslušná dokumentácia.
- 5.43. Automatizované systémy majú mať dostatočnú kontrolu, ktorá chráni pred neoprávneným prístupom a zmenami údajov. Majú sa zaviesť kontroly zabráňujúce vynechávaniu údajov (napr. vypnutie systému, bez toho, aby sa údaje uložili). Pri každej zmene údajov má existovať záznam o predchádzajúcom zadaní, autorovi zmeny a o čase, kedy sa zmena uskutočnila.
- 5.44. Pre prevádzku a údržbu automatizovaných systémov majú byť k dispozícii písomné postupy.

- 5.45. Ak sa kritické údaje zadávajú ručne, má existovať dodatočná kontrola presnosti zadania. Tú môže zabezpečiť druhý operátor alebo samotný systém.
- 5.46. Udalosti, ktoré súvisia so systémami riadenými počítačom, ktoré by mohli ovplyvniť kvalitu meziproduktov alebo liečiv, alebo spoľahlivosť záznamov či výsledkov skúšok, majú sa zaznamenať a prešetriť.
- 5.47. Zmeny v systémoch riadených počítačom majú sa robiť podľa zmenového postupu a majú sa formálne autorizovať, zdokumentovať a otestovať. Majú sa viesť záznamy o všetkých zmenách, vrátane úprav a zdokonalenia hardwaru, softwaru a iných kritických komponentov systému. Tieto záznamy majú preukázať, že je zachovaný validovaný stav systému.
- 5.48. Ak by porucha alebo zlyhanie systému mali za následok trvalú stratu záznamov, má byť k dispozícii záložný systém. Prostriedky, ktoré zabezpečujú ochranu údajov, majú sa stanoviť pre všetky systémy riadené počítačom.
- 5.49. Údaje sa môžu okrem Systému riadeného počítačom zaznamenávať aj iným spôsobom.

6 Dokumentácia a záznamy

6.1. Systém dokumentácie a špecifikácie

- 6.10. Všetky dokumenty, ktoré súvisia s výrobou meziproduktov alebo liečiv, sa majú vyhotoviť, schváliť a distribuovať v súlade s písomnými postupmi. Tieto dokumenty môžu byť v papierovej alebo elektronickej podobe.
- 6.11. Vydanie, revízia, nahradenie a stiahnutie všetkých dokumentov sa má riadiť a má sa viesť história revízií.
- 6.12. Má sa stanoviť postup na uchovávanie všetkých náležitých dokumentov (napr. historických správ o vývoji, správ o zvyšovaní kapacity, správ o technických prenosoch, správ o validácii procesov, záznamov o školení, záznamov o výrobe, kontrole kvality a distribúcii). Doba uchovávania týchto dokumentov sa má stanoviť.
- 6.13. Všetky záznamy o výrobe, kontrole a distribúcii majú sa uchovávať aspoň po dobu jedného roka od dátumu ukončenia použiteľnosti šarže. U všetkých liečiv s dátumom

preskúšania sa majú záznamy uchovávať minimálne po dobu troch rokov od úplnej distribúcie šarže.

- 6.14. Ak sa do záznamov niečo vpisuje, má sa to robiť nezmazateľne, na miestach na to určených, priamo po uskutočnení činnosti a s identifikáciou autora vpísania. Opravy týchto vpísaní sa majú opatriť dátumom a podpísať, pričom sa má zachovať čitateľnosť pôvodného textu.
- 6.15. Počas archivovania originály alebo kópie záznamov majú byť dobre dostupné v závode, kde sa uskutočňovali činnosti popisované v záznamoch. Záznamy, ktoré možno urýchlene získať z iného miesta elektronickými či inými prostriedkami, sú prijateľné.
- 6.16. Špecifikácia, pokyny, postupy a záznamy môžu sa uchovávať buď v podobe originálov alebo presných kópií, ako sú fotokópie, mikrofilmy, mikrofiše, alebo iné presné reprodukcie pôvodných záznamov. Ak sa používajú také reprodukčné techniky, ako sú mikrofilmy alebo elektronické záznamy, majú byť bežne k dispozícii vhodné vyhľadávacie zariadenia a prostriedky na vytlačenie papierového výtlačku.
- 6.17. Špecifikácie sa majú stanoviť a zdokumentovať pre suroviny, prípadne medziprodukty, lieky, obalové materiály a materiály pre značenie. Ďalej je vhodné mať špecifikácie pre niektoré ďalšie materiály, ako sú výrobné pomôcky, tesniace vložky alebo iné materiály používané vo výrobe medziproduktov alebo liečiv, ktoré by mohli mať kritický vplyv na kvalitu. Majú sa stanoviť a zdokumentovať kritériá prijateľnosti pre priebežné výrobné kontroly.
- 6.18. Ak sa na dokumentoch používajú elektronické podpisy, majú byť overené a zabezpečené.

6.2. Záznamy o čistení a používaní zariadení

- 6.20. Záznamy o prevádzke základného zariadenia, jeho čistenia, sanitácii, a/alebo sterilizácii a údržbe majú obsahovať dátum, čas (ak je to vhodné), výrobok aj číslo každej šarže spracúvanej na zariadení ako aj osobu, ktorá robila čistenie a údržbu.
- 6.21. Ak je zariadenie vyhradené na výrobu jedného medziproduktu alebo liečiva, potom nie sú potrebné jednotlivé záznamy o zariadení, keď šarže medziproduktu alebo liečiva na seba dokázateľne nadväzujú. V prípade, že sa používa vyhradené zariadenie, môžu byť

záznamy o čistení, údržbe a použití súčasťou záznamu o šarži, alebo môžu sa viesť samostatne.

6.3. Záznamy o surovinách, medziproduktch a materiáloch určených na označovanie a balenie liekov

6.30. Majú sa viesť záznamy, ktoré budú obsahovať tieto údaje:

- meno výrobcu, identitu a množstvo každej zásielky jednotlivých šarží surovín, medziproduktov alebo materiálov určených na označovanie a balenie liečiv, meno dodávateľa, kontrolné číslo/čísla dodávateľa, ak ich poznáme, alebo iné identifikačné číslo, číslo pridelené pri prijatí a dátum prijatia,
- výsledky všetkých urobených testov a skúšok a ich závery,
- záznamy, ktoré udávajú použitie materiálov,
- dokumentácia skúšok a preskúmanie zhody materiálov, ktoré sú určené na označovanie a balenie liečiv so stanovenými špecifikáciami, a
- konečné rozhodnutie o zamietnutých surovinách, medziproduktch a materiáloch určených na označovanie a balenie liečiv.

6.31. Vzorové (schválené) štítky sa majú uchovávať na porovnanie s vydanými štítkami.

6.4 Riadiace pokyny na výrobu (Riadiace záznamy o výrobe a kontrole)

6.40. Aby sa zabezpečila jednotnosť šarží, majú sa pripraviť riadiace pokyny na výrobu jednotlivých medziproduktov a liečiv, majú mať dátum a majú byť podpísané jednou osobou a nezávisle skontrolované, datované a podpísané pracovníkom jednotky kvality.

6.41. Riadiace pokyny na výrobu majú obsahovať:

- názov vyrábaného medziproduktu alebo liečiva a identifikačný kód referenčného dokumentu, ak to prichádza do úvahy,
- úplný zoznam surovín a medziproduktov označených názvom alebo kódmi dost' konkrétnymi na identifikáciu všetkých zvláštnych charakteristík kvality,
- presne uvedené množstvo alebo pomer jednotlivých surovín alebo medziproduktov, ktoré sa majú použiť, vrátane mernej jednotky, ak sa množstvo fixne neurčí, má sa zahrnúť aj výpočet pre všetky veľkosti šarže alebo podiely produkcie, v oprávnených prípadoch sa majú zahrnúť aj zmeny množstva,

- miesto výroby a hlavné výrobné zariadenia, ktoré sa majú použiť,
- podrobné pokyny na výrobu, vrátane:
- poradia, ktoré sa musia dodržať,
- rozpätie výrobných parametrov, ktoré sa majú použiť,
- pokyny pre odber vzoriek a priebežné výrobné kontroly a prípadne ich kritériá prijateľnosti,
- časové limity na dokončenie jednotlivých krokov spracovania a/alebo prípadne celého procesu,
- rozpätie predpokladaného výťažku v daných fázach spracovania alebo v čase,
- osobitné upozornenia a opatrenia, ktoré sa majú dodržať, a vzájomné odkazy na ne, ak to prichádza do úvahy,
- pokyny na skladovanie medziproduktu alebo liečiva, aby sa zabezpečila jeho použiteľnosť, vrátane obalových materiálov a materiálov pre označovanie, ako aj podmienky uchovávaní vrátane časových limitov (ak to prichádza do úvahy).

6.5 Záznamy o výrobe šarží (Záznamy o výrobe a kontrole šarží)

6.50. Záznamy o výrobe šarží majú sa pripravovať pre každý medziprodukt a každé liečivo a majú obsahovať úplné informácie, ktoré súvisia s výrobou a kontrolou jednotlivých šarží. Záznam o výrobe šarže sa má pred vydaním skontrolovať, aby sa zabezpečilo, že ide o správnu verziu a o čitateľnú a presnú reprodukciu príslušného riadiaceho pokynu pre výrobu. Ak je záznam o výrobe šarže vytvorený z osobitnej časti riadiaceho dokumentu, má obsahovať odkaz na aktuálny riadiaci pokyn pre výrobu, ktorý sa používa.

6.51. Tieto záznamy by sa mali očíslovať jednoznačným číslom šarže alebo identifikačným číslom a pri vydaní opatriť dátumom a podpisom. V kontinuálnej výrobe môže slúžiť ako jednoznačný identifikačný znak kód produktu spoločne s dátumom a časom, až kým nie je pridelené konečné číslo.

6.52. Zápisy o dokončení jednotlivých významných krokov v záznamoch o výrobe šarží (záznamy o výrobe a kontrole šarží) majú zahŕňať:

- dátum a prípadne čas,
- identifikáciu hlavných použitých zariadení (napr. reaktory, sušiarne, mlyny a pod.),

- konkrétnu identifikáciu jednotlivých šarží, vrátane hmotnosti, alebo inak vyjadreného množstva a čísla šarže surovín, medziproduktov alebo iných opakovane spracúvaných materiálov, ktoré sa používajú vo výrobe,
- skutočné výsledky zaznamenané pri kritických parametroch výroby,
- všetky uskutočnené odbery vzoriek,
- podpisy osôb, ktoré robia a priamo dohliadajú na jednotlivé kritické kroky v prevádzke,
- výsledky priebežných výrobných kontrol a laboratórnych kontrol,
- skutočný výťažok v danej fáze alebo v čase,
- popis balenia a štítku medziproduktu alebo liečiva,
- prodajný štítok lieku alebo medziproduktu, ak sa ponúka na predaj,
- všetky zistené odchýlky, ich vyhodnotenie, prípadne uskutočnené šetrenie alebo odkaz na toto šetrenie, ak sa uchováva samostatne a
- výsledky skúšok na prepustenie.

6.53. Majú sa stanoviť a dodržiavať písomné postupy na šetrenie kritických odchýlok alebo prípadov, keď šarža, medziprodukt alebo liečivo nevyhovujú špecifikáciám. Šetrenie sa má rozšíriť aj na ďalšie šarže, ktoré by mohli súvisieť s danou odchýlkou alebo nesplnenými špecifikáciami.

6.6 Záznamy o laboratórnych kontrolách

6.60. Záznamy o laboratórnych kontrolách majú obsahovať úplné údaje odvodené od všetkých skúšok urobených za účelom zabezpečenia zhody so stanovenými špecifikáciami a normami, vrátane skúšok a stanovania obsahov, takto:

- popis vzoriek prijatých na skúšanie, vrátane názvu alebo zdroja materiálu, čísla šarže alebo iného jednoznačného kódu, dátum odobratia vzorky, a prípadne množstvo a dátum prijatia vzorky na skúšanie,
- uvedenie jednotlivých použitých skúšobných metód alebo odkaz na ne,
- uvedenie hmotnosti alebo inak vyjadreného množstva vzorky používanej v jednotlivých skúškach podľa popisu uvedeného v postupe skúšania, údaje o príprave a skúšaní referenčných látok, skúmadiel a porovnávacích roztokov, alebo odkazy na ne,

- úplný záznam primárnych údajov získaných z jednotlivých skúšok, okrem grafov, tabuliek a spektra, ktoré boli vyhotovené laboratórnymi prístrojmi a sú patrične označené tak, aby bol jasný konkrétny skúšaný materiál a šarža,
- záznam o všetkých výpočtoch urobených v súvislosti so skúškou, napríklad vrátane merných jednotiek, faktorov konverzie a ekvivalenčných faktorov,
- uvedenie výsledkov skúšky a ich porovnanie so zavedenými kritériami prijateľnosti,
- podpis osoby, ktorá urobila jednotlivé skúšky a dátum (dátumy) ich uskutočnenia a
- dátum a podpis druhej osoby, ktoré preukazujú, že sa skontrolovala presnosť a úplnosť pôvodných záznamov a ich súlad so stanovenými normami.

6.61. Majú sa taktiež viesť úplné záznamy pre:

- všetky zmeny zavedenej analytickej metódy,
- periodickú kalibráciu laboratórných prístrojov, zariadení, meradiel a záznamových prostriedkov,
- všetky skúšky stability uskutočnené u liečiva a
- preskúmanie výsledkov mimo limitu špecifikácie (OOS).

6.7 Kontrola záznamov o výrobe šarže

6.70. Majú sa stanoviť a dodržiavať písomné postupy na kontrolu a schvaľovanie záznamov o výrobe šarží a laboratórných kontrolách, a to vrátane balenia a označovania, aby sa zistilo, ako vyhovuje medziprodukt alebo liečivo stanoveným špecifikáciám predtým, ako sa šarža prepustí alebo distribuuje.

6.71. Záznamy o kritických krokoch procesov vo výrobe šarže a laboratórných kontrolách sa majú skontrolovať a schváliť jednotkou/jednotkami kvality predtým, ako sa šarža liečiva prepustí alebo distribuuje. Záznamy o nekritických krokoch procesov vo výrobe šarže a laboratórných kontrolách môžu skontrolovať kvalifikovaní pracovníci výroby alebo inej organizačnej jednotky podľa postupov schválených jednotkou/jednotkami kvality.

6.72. Všetky správy o odchýlkach, skúmaní a výsledkoch mimo limitu špecifikácie sa majú skontrolovať v rámci kontroly záznamov o šarži predtým, ako sa šarža prepustí.

6.73. Jednotka(y) kvality môže(u) odovzdať výrobnej jednotke zodpovednosť a právomoc na prepustenie medziproduktov, s výnimkou tých, ktoré sa zasielajú mimo dosahu kontroly výrobnej spoločnosti.

7 Skladové hospodárstvo, zaobchádzanie s materiálmi

7.1. Všeobecné kontroly

- 7.10. Majú sa stanoviť písomné postupy, ktoré popisujú preberanie, identifikáciu, karanténu, skladovanie, manipuláciu, odber vzoriek, skúšanie a schválenie či zamietnutie materiálov.
- 7.11. Výrobcovia meziproduktov a/alebo liečiv majú mať systém na hodnotenie dodávateľov kritických materiálov.
- 7.12. Materiály sa majú nakupovať na základe dohodnutých špecifikácií, a to od dodávateľa alebo dodávateľov schválených jednotkou kvality.
- 7.13. Ak nie je dodávateľ kritického materiálu jeho výrobcom, musí výrobca meziproduktov a/alebo liečiv poznať meno a adresu výrobcu tohto materiálu.
- 7.14. Zmena zdroja kritickej suroviny sa má riadiť časťou 13, Kontrola zmien.

7.2. Preberanie a karanténa

- 7.20. Pri preberaní a pred prevzatím sa má každá obalová jednotka s materiálom vizuálne skontrolovať, či je správne označená (vrátane vzťahu medzi názvom, ktorý používa dodávateľ, a názvom, ktorý sa používa interne, ak sa od seba odlišujú), či nie je poškodená, či nie sú porušené plomby a či nejavia známky neoprávneného vniknutia alebo kontaminácie. Materiály majú zostať v karanténe, pokiaľ sa u nich neurobí odber vzoriek a príslušné skúšky a kým sa neprepustia na použitie.
- 7.21. Predtým, ako sa prichádzajúce materiály zmiešajú s existujúcimi zásobami (napr. rozpúšťadlami alebo látkami v zásobníkoch), majú sa identifikovať ako správne, skúšať tam kde je to vhodné a prepúšťať. Majú sa určiť postupy, ktoré zabraňujú nesprávnemu uskladneniu nových materiálov k existujúcim zásobám.
- 7.22. Ak sa dopravujú hromadné dodávky v nevyhradených cisternách, majú existovať záruky, že nepríde ku skríženej kontaminácii z cisterny. Možno to dosiahnuť pomocou jedného alebo niekoľkých z nasledujúcich spôsobov:
- osvedčenie o vyčistení,
 - skúška na stopové nečistoty,
 - audit dodávateľa.

- 7.23. Veľké úložné kontajnery a k nim príslušné rozdeľovacie potrubie, plniace a vypúšťacie potrubie, sa majú náležite identifikovať.
- 7.24. Každý obalovej jednotke alebo skupine obalových jednotiek (šaržiam) materiálov sa má priradiť jednoznačný kód, číslo šarže alebo príjmové číslo, ktorými by sa mohli identifikovať. Toto číslo sa má používať v záznamoch o umiestnení/manipulácii s jednotlivými šaržami. Má sa zaviesť systém identifikácie stavu jednotlivých šarží.

7.3. Odber vzoriek a skúšanie prichádzajúcich výrobných materiálov

- 7.30. Má sa urobiť minimálne jedna skúška, ktorá overuje totožnosť jednotlivých šarží materiálu, s výnimkou materiálov uvedených dolu v odseku 7.32. Namiesto ďalších skúšok možno použiť analytický certifikát od dodávateľa, a to za predpokladu, že výrobca má zavedený systém hodnotenia dodávateľov.
- 7.31. Schválenie dodávateľa má zahŕňať hodnotenie, ktoré je dostatočným preukázaním (napr. história kvality dodávok), že výrobca môže dôsledne poskytovať materiál vyhovujúci špecifikáciám. Pred obmedzením interného skúšania sa má urobiť úplná analýza aspoň u troch šarží. Minimálne sa má však urobiť úplná analýza v patričných intervaloch a má sa porovnávať s analytickými certifikátmi. Spoľahlivosť analytických certifikátov sa má pravidelne kontrolovať.
- 7.32 Výrobné pomôcky, nebezpečné alebo vysoko toxické suroviny, alebo iné špeciálne materiály či materiály prevedené do inej jednotky pod kontrolou spoločnosti sa nemusia skúšať, ak sa predloží analytický certifikát výrobcu, ktorý preukáže zhodu týchto surovín so stanovenými špecifikáciami. Vizuálna kontrola obalov, štítkov a zaznamenanie čísiel šarží má pomôcť pri určení totožnosti týchto materiálov. Absencia interného skúšania týchto materiálov sa má zdôvodniť a zdokumentovať.
- 7.33 Vzorky majú byť reprezentatívne pre šaržu alebo materiál, z ktorých sa odoberajú. Postupy odberu vzoriek majú určovať počet obalových jednotiek, z ktorých sa majú vzorky odobrať, z akej časti obalovej jednotky sa majú odobrať a aké množstvo materiálu sa má odobrať z jednotlivých obalových jednotiek. Počet obalových jednotiek, z ktorých sa majú odobrať vzorky, a veľkosť vzoriek má vychádzať z plánu odberu vzoriek, ktorý zohľadňuje kritický význam materiálu, jeho nestálosť, históriu kvality dodávateľa a množstvo potrebné na analýzu.

- 7.34. Odber vzoriek sa má robiť na určených miestach a postupmi, ktoré sú navrhnuté za účelom zabrániť kontaminácii materiálu, z ktorého sa vzorky odoberajú, a kontaminácii ostatných materiálov.
- 7.35. Obalové jednotky, z ktorých sa vzorky odoberajú, sa majú opatrne otvárať a potom znovu uzatvárať. Majú sa označiť tak, aby bolo zrejmé, že sa vzorka odobrala.

7.4 Skladovanie

- 7.40. Manipulácia a skladovanie materiálov sa majú robiť tak, aby sa zabránilo degradácii, kontaminácii a skríženej kontaminácii.
- 7.41. Materiály uchovávané v lepenkových bubnoch, vreciach alebo krabiciach, nemajú sa uložiť na podlahe a, ak je to potrebné, majú medzi nimi byť také medzery, aby umožňovali čistenie a prehliadku.
- 7.42. Materiály sa majú skladovať pri takých podmienkach a tak dlho, aby sa nepriaznivo neovplyvnila ich kvalita, a ich pohyb sa má riadiť, aby sa vždy najskôr spotrebovali najstaršie zásoby.
- 7.43. Určité materiály vo vhodných obalových jednotkách možno skladovať vonku, a to za predpokladu, že identifikačné štítky zostanú čitateľné a že obalové jednotky budú pred otvorením a použitím náležite očistené.
- 7.44. Zamietnuté materiály sa majú identifikovať a kontrolovať v rámci karanténneho systému, aby sa zabránilo ich neoprávnenému použitiu vo výrobe.

7.5. Opakovanie skúšania

- 7.50 Materiály sa majú náležite prehodnocovať, aby sa zistilo, či sú vhodné na použitie (napr. po predĺženom skladovaní, alebo keď boli vystavené teplu alebo vlhkosti).

8 Výroba a priebežné výrobné kontroly

8.1. Výrobné operácie

- 8.10. Suroviny pre medziprodukty alebo liečivá sa majú vážiť a odmeriavať pri vhodných podmienkach, ktoré neovplyvnia ich použiteľnosť. Zariadenia na váženie a odmeriavanie majú svojou presnosťou vyhovovať účelu použitia.
- 8.11. Ak sa materiál rozdeľuje pre neskoršie použitie vo výrobných operáciách, má byť obalová jednotka, do ktorej sa materiál ukladá, vhodná a má sa označiť tak, aby boli k dispozícii nasledujúce informácie:
- názov materiálu a/alebo kód položky,
 - príjmové či kontrolné číslo,
 - hmotnosť či inak vyjadrené množstvo materiálu v novej obalovej jednotke a
 - prípadne dátum prehodnotenia alebo opakovania skúšky.
- 8.12. Kritické operácie váženia, merania alebo rozdeľovania sa majú overiť ďalšou osobou, alebo sa podrobiť príslušnej kontrole. Pred použitím majú pracovníci výroby overiť, či ide o tie materiály, ktoré sú uvedené v záznamoch o šarži daného medziproduktu alebo liečiva.
- 8.13. Iné kritické činnosti majú prebiehať za prítomnosti ďalšej osoby, alebo sa majú podrobiť príslušnej kontrole.
- 8.14. Skutočný výťažok sa má porovnávať s predpokladaným výťažkom v určených krokoch výrobného procesu. Predpokladané výťažky a ich príslušný rozsah sa majú určiť na základe údajov z predchádzajúcej výroby laboratórnych, pilotných či výrobných šarží. Odchýlky vo výťažku, ktoré súvisia s kritickými výrobnými krokmi, majú sa preskúmať, aby sa určil ich dopad na výslednú kvalitu takto ovplyvnených šarží.
- 8.15. Všetky odchýlky sa majú zdokumentovať a vysvetliť. Všetky kritické odchýlky sa majú prešetriť.
- 8.16. Výrobný stav hlavných jednotiek zariadenia má sa uviesť buď na jednotlivých jednotkách zariadenia, alebo v príslušnej dokumentácii, automatizovaných riadiacich systémoch, alebo pomocou iných prostriedkov.

8.17. Materiály, ktoré sa majú opätovne spracovať alebo prepracovať, majú sa riadiť tak, aby sa zabránilo neoprávnenému použitiu.

8.2. Časové limity

8.20. Ak sú špecifikované časové limity v radiaciach pokynoch pre výrobu (pozri 6.41), tie sa majú plniť, aby sa zabezpečila kvalita medziproduktov a liečiv. Odchýlky sa majú zdokumentovať a vyhodnotiť. Časové limity môžu byť nevhodné pri spracovaní na požadovanú hodnotu (napr. pri úprave pH, hydrogenácii, sušení podľa vopred stanovenej špecifikácie), lebo dokončenie reakcií alebo krokov procesu je dané odberom vzoriek a ich skúšaním v danom procese.

8.21. Medziprodukty uchovávané na ďalšie spracúvanie sa majú skladovať za príslušných podmienok, ktoré zabezpečujú ich použiteľnosť.

8.3. Odber vzoriek z výroby a priebežné výrobné kontroly

8.30. Majú sa stanoviť písomné postupy na sledovanie priebehu a kontrolu uskutočnenia výrobných krokov, ktoré spôsobujú variabilnosť v charakteristikách kvality medziproduktov a liečiv. Výrobné kontroly a ich kritériá prijateľnosti sa majú definovať na základe informácií získaných počas vývojovej fázy alebo na základe historických údajov.

8.31. Kritériá prijateľnosti a typ a rozsah skúšania môžu závisieť od povahy vyrábaného medziproduktu alebo liečiva, uskutočnenej reakcie alebo výrobného kroku a od miery, v akej proces vnáša variabilitu do kvality výrobku. Menej prísne priebežné výrobné kontroly môžu byť oprávnené v prvých krokoch spracovania, kým prísnejšie kontroly môžu byť vhodné pre neskoršie kroky spracovania (napr. kroky izolácie a purifikácie).

8.32. Kritické priebežné výrobné kontroly (a sledovanie kritických procesov), vrátane kontrolných bodov a postupov, sa majú písomne uviesť a schváliť jednotkou/jednotkami kvality.

8.33. Priebežné výrobné kontroly môže robiť kvalifikovaný personál výrobného oddelenia a proces možno upravovať bez predchádzajúceho schválenia jednotkou kvality, ak uskutočnené úpravy neprekročia vopred stanovené limity schválené jednotkou kvality.

Všetky skúšky a výsledky sa majú plne zdokumentovať a majú byť súčasťou záznamu o šarži.

- 8.34. Písomné postupy majú popisovať spôsoby oberu vzoriek výrobných materiálov, medziproduktov a liečiv. Plány a postupy odberu vzoriek majú vychádzať z vedecky podloženej praxe odberu vzoriek.
- 8.35. Odber vzoriek z výroby sa má robiť podľa postupov navrhnutých s cieľom zabrániť kontaminácii materiálu, z ktorého sa vzorka odoberá, a iných medziproduktov a liečov. Majú sa stanoviť postupy, ktoré zabezpečujú neporušenosť vzoriek po odbere.
- 8.36. Skúmanie výsledkov mimo limitu špecifikácie sa bežne nevyžaduje pri skúškach priebežnej výrobnéj kontroly, ktoré sa robia za účelom sledovania a/alebo úpravy procesu.

8.4. Miešanie šarží medziproduktov alebo liečiv

- 8.40. Pre potreby tohto dokumentu sa miešanie definuje ako proces kombinovania materiálov v rámci rovnakej špecifikácie za účelom vytvorenia homogénneho medziproduktu alebo liečiva. Miešanie frakcií z jedinej šarže v rámci výrobného procesu (napr. zber niekoľkých dávok centrifugy z jedinej kryštalizačnej šarže) alebo kombinácia frakcií z niekoľkých šarží pre ďalšie spracovanie sa považuje za súčasť výrobného procesu a nepovažuje sa za miešanie.
- 8.41. Šarže, ktoré nevyhoveli špecifikáciám, nemajú sa miešať s ostatnými šaržami preto, aby sa dosiahol súlad so špecifikáciami. Každá šarža, ktorá je začlenená do zmesi, má sa vyrobiť stanoveným spôsobom a pred zmiešaním sa má individuálne skúšať a vyhlásiť za vyhovujúcu príslušným špecifikáciám.
- 8.42. Prípustné operácie miešania zahŕňajú, ale neobmedzujú sa na nasledujúce:
- miešanie malých šarží za účelom zvýšenia veľkosti šarže,
 - miešanie zvyškov (t.j. relatívne malého množstva izolovaného materiálu) zo šarží toho istého medziproduktu alebo liečiva za účelom vytvorenia jednej šarže.
- 8.43. Procesy miešania sa majú primerane kontrolovať a dokumentovať a zmiešaná šarža sa má prípadne skúšať, aby sa zistilo, či sa dosiahla zhoda so stanovenými špecifikáciami.

- 8.44. Záznam o procese miešania šarže má umožniť vyhľadanie jednotlivých šarží, ktoré tvoria zmes.
- 8.45. Tam, kde sú fyzikálne vlastnosti liečiv kritické (napr. liečivá, ktoré sa majú užívať v podobe pevných orálnych liekových foriem alebo suspenzií), majú sa operácie miešania validovať, aby sa preukázala homogénnosť kombinovanej šarže. Validácia má zahŕňať skúšky kritických vlastností (napr. distribúcia veľkosti častíc, sypná hmotnosť a hustota po zatrasení), ktoré môžu byť ovplyvnené procesom miešania.
- 8.46. Ak by miešanie mohlo negatívne ovplyvniť stabilitu, majú sa urobiť skúšky stability finálnych zmiešaných šarží.
- 8.47. Dátum expirácie alebo dátum preskúšania zmesovej šarže má vychádzať z dátumu výroby najstaršieho zbytku šarže alebo šarže v zmesi.

8.5. Kontrola kontaminácie

- 8.50. Zvyšky materiálov možno prenášať do následných šarží toho istého medziproduktu alebo liečiva, ak je zavedená náležitá kontrola. Príkladom je zvyšok, priliehajúci ku stene mikronizéra, zostávajúca vrstva vlhkých kryštálov, ktoré zostávajú v centrifugačnej nádobe po vyprázdnení a zostatková tekutina či kryštály z nádob v procesnej linke pri prenose materiálu do ďalšieho kroku v procese. Takýto prenos nemá mať za následok prenos rozkladných produktov či mikrobiálnu kontamináciu, čo by mohlo nepriaznivo zmeniť stanovený profil nečistôt liečiva.
- 8.51. Výrobné operácie majú prebiehať tak, aby sa zabránilo kontaminácii medziproduktov a liečiv inými materiálmi.
- 8.52. Ak dochádza k manipulácii s liečivom po jeho purifikácii, majú sa prijať osobitné opatrenia za účelom zabrániť kontaminácii.

9 Balenie a označovanie totožnosti liečiv a medziproduktov

9.1. Všeobecne

- 9.10. Majú existovať písomné postupy popisujúce preberanie, identifikáciu, karanténu, odber vzoriek, preverovanie a/alebo skúšanie a prepúšťanie obalových materiálov a štítkov a manipuláciu s nimi.

- 9.11. Obalové materiály a štítky majú zodpovedať stanoveným špecifikáciám. Tie, ktoré nevyhovujú takýmto špecifikáciám, majú sa zamietnuť, aby sa predišlo ich použitiu na operácie, pre ktoré nie sú vhodné.
- 9.12. Majú sa viesť záznamy o všetkých zásielkach štítkov a obalových materiálov, kde je uvedené preberanie, preverenie alebo skúška a to, či boli prijaté alebo zamietnuté.

9.2. Materiály na balenie

- 9.20. Obalové jednotky majú poskytovať náležitú ochranu proti znehodnoteniu či kontaminácii medziproduktu alebo liečiva, k čomu môže dôjsť pri preprave a odporúčanom skladovaní.
- 9.21. Obalové jednotky majú byť čisté a, kde je to dané povahou medziproduktu alebo liečiva, majú sa podrobiť sanitácii, aby sa zabezpečila ich použiteľnosť pre daný účel. Tieto obalové jednotky nemajú byť reaktívne, aditívne či nasiakavé, aby nedošlo ku zmene kvality medziproduktu alebo liečiva nad určené limity.
- 9.22. Ak sa obalové jednotky používajú opakovane, majú sa čistiť podľa dokumentovaných postupov a všetky predchádzajúce štítky sa majú odstrániť alebo zatrieť.

9.3. Vydávanie a kontrola štítkov

- 9.30. Prístup do priestorov pre skladovanie štítkov majú mať len oprávnení pracovníci.
- 9.31. Majú sa uplatňovať postupy na bilancovanie množstva vydaných, použitých a vrátených štítkov a pre vyhodnotenie nezrovnalostí medzi počtom označených obalových jednotiek a počtom vydaných štítkov. Takýto nesúlad sa má preskúmať a prešetrenie má schváliť jednotka (y) kvality.
- 9.32. Všetky nadbytočné štítky s číslami šarží alebo iné tlačené informácie o šarži, majú sa zlikvidovať. Vrátené štítky sa majú uchovávať a skladovať tak, aby sa zabránilo zámene a zabezpečila sa náležitá identifikácia.
- 9.33. Zastaralé alebo neplatné štítky sa majú zlikvidovať.

- 9.34. Tlačiarenské zariadenie, ktoré sa používa na tlač štítkov pre operácie balenia, sa majú kontrolovať, aby sa zabezpečilo, že všetky potlače sa zhodujú s tlačou uvedenou v zázname o výrobe šarže.
- 9.35. Pri potlačených štítkoch vydaných pre šaržu sa má starostlivo skontrolovať správna totožnosť a zhoda so špecifikáciami v riadiacom zázname o výrobe. Výsledok tohto skúmania sa má zdokumentovať.
- 9.36. Tlačený štítok, ktorý predstavuje vzor používaných štítkov, má byť súčasťou záznamu o výrobe šarže.

9.4. Operácie balenia a označovania

- 9.40. Majú existovať zdokumentované postupy, ktoré majú zabezpečiť používanie správnych obalových materiálov a štítkov.
- 9.41. Operácie označovania sa majú navrhnuť tak, aby sa predišlo zámene. Majú byť priestorovo alebo fyzicky oddelené od operácií, do ktorých vstupujú iné medzi produkty alebo liečivá.
- 9.42. Štítky používané na obalových jednotkách medzi produktov alebo liečiv majú udávať názov alebo identifikačný kód, číslo šarže výrobku a prípadne podmienky skladovania, ak takáto informácia má kritický význam na zabezpečenie kvality medzi produktu alebo liečiva.
- 9.43. Ak sa počíta s tým, že medzi produkt alebo liečivo sa presunie mimo dosah kontroly systému skladového hospodárstva výrobcu, má štítok mať aj meno a adresu výrobcu, obsahované množstvo a zvláštne podmienky na prepravu a iné zvláštne zákonné požiadavky. Pri medzi produktoch alebo liečivách s dátumom expirácie má sa tento dátum vyznačiť na štítku a na analytickom certifikáte. Pri medzi produktoch a liečivách s dátumom preskúšania sa má tento dátum vyznačiť na štítku a/alebo na analytickom certifikáte.
- 9.44. Priestory pre balenie a označovanie sa majú skontrolovať tesne pred začiatkom prevádzky, aby sa zabezpečilo, že boli odstránené všetky materiály, ktoré nie sú

potrebné pre budúcu operáciu balenia. Toto overenie sa má zapísať do záznamov o výrobe šarže, do prevádzkového denníka zariadenia alebo iného systému dokumentácie.

9.45 Zabalené a označené medziprodukty a liečivá sa majú skontrolovať, aby sa zabezpečilo, že obalové jednotky v šarži majú správne štítky. Táto kontrola má byť súčasťou operácie balenia. Výsledky týchto kontrol sa majú vnieť do záznamov o výrobe alebo kontrole šarží.

9.46 Obalové jednotky s medziproduktmi alebo liečivami, ktoré sa prepravujú mimo dosahu kontroly výrobcu, sa majú zaplombovať tak, aby prípadné porušenie alebo absencia plomby upozornili príjemcu na možnosť zmeny obsahu.

10 Skladovanie a distribúcia

10.1. Skladové postupy

10.10. Majú byť k dispozícii priestory na skladovanie všetkých materiálov za vhodných podmienok (napr. kontrolovaná teplota a prípadne vlhkosť). O týchto podmienkach sa majú viesť záznamy, ak sú tieto podmienky kritické pre zachovanie charakteristiky materiálu.

10.11. Ak neexistuje alternatívny systém na prevenciu neúmyselného či neoprávneného použitia materiálov, ktoré sú v karanténe, zamietnuté, vrátené alebo stiahnuté, majú byť určené vyhradené priestory na ich dočasné uloženie, pokiaľ sa nerozhodne o ich budúcom použití.

10.2. Distribučné postupy

10.20. Liečivá a medziprodukty sa majú prepustiť do distribúcie až vtedy, keď ich prepustí jednotka (y) kvality. Lieky a medziprodukty sa môžu presúvať v karanténe do inej jednotky, ktorá spadá pod kontrolu spoločnosti, ak to povolí jednotka (y) kvality a ak sú zavedené príslušné kontroly a dokumentácia.

10.21. Liečivá a medziprodukty sa majú prepravovať takým spôsobom, ktorý nebude mať negatívny vplyv na ich kvalitu.

- 10.22. Osobitné podmienky prepravy alebo skladovania liečiv alebo medziproduktov majú byť uvedené na štítku.
- 10.23. Výrobca má zabezpečiť, že zmluvný prepravca, ktorý zabezpečuje dopravu liečiv alebo medziproduktov je oboznámený s príslušnými podmienkami prepravy a skladovania a sa nimi riadi.
- 10.24. Má sa zaviesť systém, ktorým možno urýchlene zistiť distribúciu jednotlivých šarží medziproduktov a/alebo liečiv, aby sa mohli stiahnuť.

11 Laboratórne kontroly

11.1. Všeobecné kontroly

- 11.10. Nezávislá jednotka (y) kvality má mať k dispozícii náležité laboratórne priestory.
- 11.11. Majú existovať zdokumentované postupy popisujúce odber vzoriek, skúšania, schvaľovania alebo zamietnutia materiálov a majú sa zaznamenávať a uchovávať laboratórne údaje. Laboratórne údaje sa majú viesť v súlade s časťou 6.6.
- 11.12. Všetky špecifikácie, plány odberov vzoriek a skúšobné postupy sa majú vedecky podložiť a majú vhodne zabezpečovať zhodu surovín, medziproduktov, liečiv, štítkov a obalových materiálov so stanovenými štandardmi (normami) kvality a/alebo čistoty. Špecifikácia a skúšobné postupy majú byť taktiež v súlade s tými, ktoré tvoria súčasť registrácie/evidencie. Môžu existovať aj špecifikácie, ktoré dopĺňajú špecifikácie uvedené v registrácii/evidencii. Špecifikácie, plány odberov vzoriek a skúšobné postupy, vrátane ich zmien, majú byť navrhnuté príslušnou organizačnou jednotkou a revidované a schvaľované jednotkou (jednotkami) kvality.
- 11.13. Pre liečivá sa majú stanoviť príslušné špecifikácie, a to v súlade s prijatými normami a výrobným postupom. Tieto špecifikácie majú zahŕňať kontrolu nečistôt (napr. organických nečistôt, anorganických nečistôt a zvyškových rozpúšťadiel). Ak má liečivo špecifikáciu mikrobiologickej čistoty, majú sa stanoviť a dodržiavať vhodné akčné limity pre celkový počet mikroorganizmov a neprípustné mikroorganizmy. Ak má liečivo špecifikácie pre endotoxíny, majú sa stanoviť a dodržiavať vhodné akčné limity.

- 11.14. Laboratórne kontroly sa majú dodržiavať a majú sa dokumentovať v čase, keď sa uskutočňujú. Všetky odchýlky od horeuvedených postupov majú sa zdokumentovať a vysvetliť.
- 11.15. Všetky získané výsledky, ktoré nevyhovujú špecifikáciám, majú sa preskúmať a zdokumentovať podľa postupu. Tento postup má vyžadovať analýzu údajov, posúdenie toho, či sa vyskytol závažný problém, uloženie úloh pre nápravné opatrenia a závery. Všetky opakované odbery vzoriek a opakované skúšky po výsledkoch, ktoré nevyhoveli špecifikáciám, majú sa robiť v súlade s dokumentovaným postupom.
- 11.16. Skúmadlá a porovnávacie roztoky majú sa pripravovať a označovať na základe písomných postupov. Pre skúmadlá alebo štandardné roztoky majú sa stanoviť a používať vhodné doby použiteľnosti.
- 11.17. Primárne referenčné látky (štandardy) majú sa získať pre výrobu liečiv na základe potreby. Zdroj každej primárnej referenčnej látky sa má zdokumentovať. Majú sa viesť záznamy o skladovaní a použití primárnej referenčnej látky na základe odporúčania dodávateľa. Primárne referenčné látky získané z oficiálne uznávaného zdroja, sa bežne používajú bez skúšania, ak sa uchovávajú za podmienok, ktoré zodpovedajú odporúčaniam dodávateľa.
- 11.18. Ak nie je možné získať primárnu referenčnú látku z uznaného zdroja, možno zaviesť „interný primárny štandard“. Majú sa urobiť náležité skúšky, aby sa plne stanovila totožnosť a čistota primárnej referenčnej látky. Má sa viesť príslušná dokumentácia o týchto skúškach.
- 11.19. Sekundárne referenčné látky (štandardy) sa majú riadne pripraviť, identifikovať, skúšať, schváliť a skladovať. Pred prvým použitím sa má určiť vhodnosť každej šarže sekundárnej referenčnej látky porovnaním s primárnou referenčnou látkou. Každá šarža sekundárnej referenčnej látky sa má pravidelne prekvalifikovať v súlade s písomným protokolom.

11.2. Skúšanie medziproduktov a liečiv

- 11.20. Pri každej šarži medziproduktu a liečiva sa majú robiť laboratórne skúšky, aby sa zistila zhoda so špecifikáciami.

11.21. Profily nečistôt popisujúce identifikované a neidentifikované nečistoty, ktoré sú prítomné v typickej šarži vyrobenej v konkrétnom kontrolovanom výrobnom procese, majú sa bežne stanoviť pre každé liečivo. Profil nečistôt má zahŕňať totožnosť alebo niektoré kvalitatívne analytické znaky (napr. retenčný čas), rozsah jednotlivých pozorovaných nečistôt a klasifikáciu jednotlivých identifikovaných nečistôt (napr. organické, anorganické, rozpúšťadlo). Profil nečistôt bežne závisí od výrobného procesu a pôvodu liečiva. Profily nečistôt zvyčajne nie sú potrebné u liečiv, ktoré pochádzajú z rastlinných a živočíšnych tkanív. Biotechnologické hľadiská sa nachádzajú v ICH Pokynoch Q6B.

11.22. Profil nečistôt sa má v patričných intervaloch porovnávať s profilom nečistôt predloženým regulačnej autorite alebo s historickými údajmi, aby bolo možné zistiť zmeny v liečivách, ktoré vznikajú úpravami surovín, prevádzkových parametrov zariadenia alebo výrobného postupu.

11.23. Pri každej šarži medziproduktu a liečiva sa majú urobiť príslušné mikrobiologické skúšky, ak je špecifikovaná mikrobiálna kvalita.

11.3 Validácia analytických procesov

Pozri časť 12.

11.4 Analytický certifikát

11.40. Na vyžiadanie má sa pre každú šaržu medziproduktu alebo liečiva vydať autentický analytický certifikát.

11.41. Informácie o názve medziproduktu alebo liečiva, a tam kde to prichádza do úvahy aj ich kvalitatívneho stupňa, čísla šarže a dátumy prepustenia majú sa uviesť v analytickom certifikáte. Pri medziproduktoch alebo liečivách, kde je stanovený dátum expirácie, má sa tento dátum uviesť na štítku i v analytickom certifikáte. Pri medziproduktoch alebo liečivách s dátumom opakovaného preskúšania sa má tento dátum vyznačiť na štítku a/alebo v analytickom certifikáte.

11.42. Certifikát má uvádzať všetky skúšky urobené v súlade s požiadavkami liekopisu alebo zákazníka, vrátane limitov prijateľnosti a výsledných číselných hodnôt (ak sú výsledky skúšok číselné).

- 11.43 Certifikát má mať dátum a podpis oprávnených pracovníkov jednotky/jednotiek kvality a má udávať meno, adresu a telefón pôvodného výrobcu. Ak analýzu urobil subjekt, ktorý zabezpečuje opätovné balenie alebo spracovanie, má analytický certifikát uvádzať meno, adresu a telefón tohto subjektu a odkaz na meno pôvodného výrobcu.
- 11.44 Ak sú nové certifikáty vystavované z poverenia subjektov vykonávajúcich opätovné balenie alebo spracovanie, prípadne agentov alebo nepriamych dodávateľov (brokers), majú tieto certifikáty uvádzať meno, adresu a telefón laboratória, ktoré uskutočnilo analýzu. Ďalej majú obsahovať odkaz na meno a adresu pôvodného výrobcu a na pôvodný atest šarže, ktorého kópia sa má priložiť.

11.5. Monitorovanie stability liečiv

- 11.50. Má sa navrhnuť a zdokumentovať program monitorovania za účelom sledovania charakteru stability liečiv a jeho výsledky sa majú používať na potvrdenie vhodných podmienok skladovania a dátumu preskúšania alebo dátumu expirácie.
- 11.51. Skúšobné postupy používané na skúšanie stability majú sa validovať a majú indikovať stabilitu.
- 11.52. Stabilítne vzorky sa majú uchovávať v obalových jednotkách, ktoré simulujú predajný obal. Napr. ak sa liečivo predáva vo vreciach uložených v lepenkových bubnoch, môžu sa stabilítne vzorky uložiť vo vreciach z toho istého materiálu a v menších bubnoch podobného či identického zloženia, ako je materiál predajných bubnov.
- 11.53. Do programu monitorovania stability majú sa bežne zaradiť prvé tri komerčné výrobné šarže, aby sa potvrdil dátum preskúšania alebo expirácie. Ak však údaje z predchádzajúcich štúdií poukazujú na predpoklad, že dané liečivo zostane stabilné po dobu minimálne dvoch rokov, možno použiť menej ako tri šarže.
- 11.54. Potom sa má zaradiť do programu monitorovania stability aspoň jedna šarža vyrobeného liečiva ročne (s výnimkou tých rokov, keď nie je vyrobená žiadna takáto šarža), a má sa skúšať minimálne raz za rok, aby sa potvrdila stabilita.
- 11.55. Pri liečivách, ktoré majú krátku dobu použiteľnosti, má sa skúšanie robiť častejšie. Napr. pri tých biotechnologických/biologických a iných liečivách, ktorých doba použiteľnosti neprekračuje jeden rok, majú sa získať stabilítne vzorky a majú sa skúšať raz do mesiaca počas prvých troch mesiacov a potom v trojmesačných intervaloch. Ak

existujú údaje, ktoré potvrdzujú, že stabilita liečiva nie je ohrozená, možno uvážiť vypustenie v konkrétnych skúšobných intervaloch (napr. skúšanie po 9 mesiacoch).

11.56. Tam, kde je to vhodné, majú stabilné podmienky skladovania zodpovedať pokynom ICH na stabilitu.

11.6. Stanovenie dátumu expirácie a dátumu preskúšania

11.60. Ak sa počíta s tým, že medziprodukt bude prenesený mimo dosah kontroly systému skladového hospodárstva výrobcu, a je stanovený dátum expirácie alebo dátum preskúšania, majú byť k dispozícii informačné podklady o stabilite (napr. publikované údaje, výsledky skúšok).

11.61 Dátum expirácie alebo preskúšania liečiva má vychádzať z vyhodnotenia údajov odvodených zo štúdií stability. Zvyčajnou praxou je použitie dátumu preskúšania, nie však dátumu expirácie.

11.62 Predbežný dátum expirácie alebo preskúšania liečiva môže vychádzať z pilotných šarží, ak: 1. sa pri pilotných šaržiach používa taký spôsob výroby a také postupy, ktoré simulujú finálny proces a ktorý sa má použiť na výrobu v komerčnom meradle a 2. kvalita liečiv je reprezentatívna pre materiál, ktorý sa má použiť v komerčnom meradle.

11.63. Za účelom preskúšania sa má odobrať reprezentatívna vzorka.

11.7. Referenčné vzorky

11.70. Balenie a uchovávanie referenčných vzoriek sa robí za účelom možného budúceho hodnotenia kvality šarží liečiv, a nie pre účely skúšania stability v budúcnosti.

11.71. Náležite označené referenčné vzorky každej šarže liečiva sa majú uchovávať počas jedného roka od dátumu expirácie šarže stanoveného výrobcom, alebo počas troch rokov od distribúcie šarže, v závislosti od toho, ktoré z týchto období je dlhšie. Pri liečivách s dátumom preskúšania sa majú uchovávať podobné referenčné vzorky počas troch rokov od ukončenia distribúcie šarže výrobcom.

11.72. Referenčná vzorka sa má uchovávať v rovnakom systéme balenia, ako liečivo, alebo v takom, ktorý je rovnocenný alebo lepšie chrániaci, ako systém predajného balenia. Majú sa uchovávať dostatočné množstvá na uskutočnenie aspoň dvoch analýz v plnom

rozsahu liekopisného článku alebo, ak nemáme k dispozícii liekopisný článok, dvoch plných analýz podľa špecifikácie.

12 Validácia

12.1. Validačná politika

12.10. Všeobecná firemná politika, zámery a prístup k validácii, vrátane validácie výrobných postupov, postupov čistenia, analytických metód, postupov priebežných výrobných kontrol, automatizovaných výrobných systémov a osôb zodpovedných za návrh, revíziu, schvaľovanie a dokumentáciu jednotlivých validačných fáz, majú sa zdokumentovať.

12.11 Kritické parametre/vlastnosti sa majú určovať vo vývojovej fáze alebo na základe historických údajov a majú sa stanoviť hranice, ktoré sú potrebné na reprodukovateľnú prevádzku. Toto má zahŕňať:

- definovanie liečiva v zmysle jeho kritických znakov produktu,
- identifikácia parametrov procesu, ktoré by mohli ovplyvniť kritické kvalitatívne znaky liečiva,
- určenie hraníc jednotlivých kritických parametrov procesu, kde sa predpokladá, že sa použijú počas rutinných výrobných a procesných kontrol.

12.12. Validácia sa má vzťahovať aj na tie operácie, ktoré sa určili ako kritické pre kvalitu a čistotu liečiva.

12.2. Validačná dokumentácia

12.20. Má sa vytvoriť písomný validačný protokol, ktorým sa určí, ako bude prebiehať validácia určitého procesu. Protokol sa má skontrolovať a schváliť jednotkou/jednotkami kvality a ďalšími určenými jednotkami.

12.21. Validačný protokol má špecifikovať kritické kroky procesu a kritériá prijateľnosti, rovnako ako typ validácie, ktorá sa má urobiť (napr. retrospektívna, prospektívna, súbežná) a koľkokrát sa proces uskutoční.

12.22. Má sa pripraviť validačná správa, ktorá odkazuje na validačný protokol a majú sa sumarizovať získané výsledky, komentovať zistené odchýlky a vyvodzovať príslušné závery, vrátane odporúčaných zmien za účelom nápravy nedostatkov.

12.23. Všetky odchýlky od validačného protokolu sa majú zdokumentovať a náležite zdôvodniť.

12.3. Kvalifikácia

12.30. Pred zahájením činností procesu validácie má sa urobiť úplná kvalifikácia kritického zariadenia a pomocných systémov. Kvalifikácia zvyčajne predstavuje uskutočnenie nasledujúcich činností, a to jednotlivito, alebo v kombinácii:

- Kvalifikácia návrhu (DQ): Dokumentované overenie toho, že návrh priestorov, systémov a zariadenia je vhodný pre zamýšľaný účel.
- Inštalačná kvalifikácia (IQ): Dokumentované overenie toho, že zariadenie a systémy v podobe, v akej sú inštalované alebo modifikované, zodpovedajú schválenému návrhu a odporúčaniam výrobcu a/alebo požiadavkám užívateľa.
- Operačná kvalifikácia (OQ): Dokumentované overenie toho, že zariadenie a systémy v podobe, v akej sú inštalované alebo modifikované, pracujú tak, ako je plánované, a to v celom predpokladanom operačnom rozsahu.
- Procesná kvalifikácia (PQ): Dokumentované overenie toho, že zariadenie a pomocné systémy v podobe, v akej sú prepojené, môžu účinne a reprodukovateľne pracovať podľa schváleného výrobného postupu a špecifikácií.

12.4. Prístupy k procesnej validácii

12.40. Procesná validácia (PV) je dokumentovaný doklad o tom, že proces uskutočňovaný v rámci stanovených parametrov môže účinne a reprodukovateľne pracovať a produkovať medziprodukt alebo liečivo, ktoré vyhovujú vopred daným špecifikáciám a požiadavkám na kvalitu.

12.41. Existujú tri prístupy k validácii. Uprednostňuje sa prospektívna validácia, ale vyskytujú sa výnimky, keď možno použiť aj ostatné prístupy. Tieto prístupy a možnosti ich využitia sú uvedené nižšie.

12.42. Prospektívna validácia sa má bežne robiť pri všetkých procesoch liečiv, ako je to definované v odseku 12.12. Prospektívna validácia, ktorá sa robí pre proces liečiva, má sa dokončiť pred komerčnou distribúciou konečného lieku vyrobeného z daného liečiva.

12.43. Súbežná validácia sa má urobiť, ak nie sú k dispozícii údaje z opakovaných výrobných procesov vzhľadom na to, že sa vyrobil iba obmedzený počet šarží liečiva, že šarže liečiva sa vyrábajú zriedka a že šarže sa vyrábajú validovaným procesom, ktorý bol modifikovaný. Pred dokončením súbežnej validácie možno prepustiť šarže a použiť ich v hotovom výrobku lieku pre komerčnú distribúciu na základe podrobného monitorovania a skúšania šarží liečiva.

12.44. Výnimku pre retrospektívnu validáciu možno urobiť pri dobre zavedených procesoch, ktoré sa použili bez výrazných zmien v kvalite liečiva kvôli zmenám v surovinách, zariadení, systémoch, priestoroch alebo výrobnom procese. Tento prístup k validácii možno použiť v prípadoch, keď:

- (1) sa identifikovali kritické kvalitatívne znaky a kritické parametre procesov,
- (2) stanovili sa vhodné priebežné výrobné kontroly a kritériá prijateľnosti pre ne,
- (3) nedošlo k významnému zlyhaniu procesov/produktov, čo by mohlo byť spôsobené iným, ako chybou obsluhujúceho personálu alebo zlyhania zariadenia, ktoré nesúvisí s jeho vhodnosťou a
- (4) stanovili sa profily nečistôt u daného liečiva.

12.45 Šarže vybrané na retrospektívnu validáciu majú byť reprezentatívne pre všetky šarže vyrobené počas kontrolovaného obdobia, vrátane všetkých šarží, ktoré nevyhoveli špecifikáciám, a majú počtom stačiť na preukázanie ustálenosti procesu. Uchovávané vzorky možno skúšať za účelom získania údajov pre retrospektívnu validáciu procesu.

12.5. Program procesnej validácie

12.50. Počet postupov procesu pre validáciu má závisieť od zložitosti procesu alebo od rozsahu a významu uvažovanej zmeny v procese. Pre prospektívnu a konkurenčnú validáciu sa majú použiť tri po sebe nasledujúce výrobné šarže, ale môžu nastať situácie, keď sú opodstatnené aj ďalšie postupy procesu, aby sa preukázala ustálenosť procesu (napr. komplexné procesy liečiv alebo procesy liečiv s predĺženou dobou dokončenia). Pre retrospektívnu validáciu majú sa zvyčajne skúmať údaje s 10 až 30 po sebe

nasledujúcich šaržiach, aby sa posúdila stálenosť procesu, ale v odôvodnených prípadoch možno skúmať aj menší počet šarží.

12.51. Počas štúdií procesnej validácie sa majú kontrolovať a monitorovať kritické parametre procesov. Parametre procesov, ktoré nesúvisia s kvalitou, ako sú premenné kontrolované s cieľom minimalizovať spotrebu energie alebo chod zariadenia, nemusia byť zaradené do procesnej validácie.

12.52. Procesná validácia má potvrdiť, že profil nečistôt jednotlivých liečiv spĺňa dané limity. Profil nečistôt má byť porovnateľný alebo lepší ako historické údaje, prípadne profil stanovený počas vývoja procesu alebo pre šarže použité pre klinické a toxikologické štúdie.

12.6. Periodické posúdenie validovaných systémov

12.60. Systémy a procesy sa majú pravidelne vyhodnocovať, aby sa overilo, či stále pracujú platným spôsobom. V prípadoch, keď sa neurobili žiadne významné zmeny v systémoch alebo procesoch a preskúmanie kvality potvrdí, že systém či proces dôsledne produkuje materiál, ktorý vyhovuje špecifikáciám, zvyčajne nie je potrebné robiť revalidáciu.

12.7. Validácia čistenia

12.70. Postupy čistenia sa majú bežne validovať. Validácia čistenia má byť zvyčajne zameraná na situácie alebo kroky procesov, v ktorých je najvyššia možnosť ohrozenia kvality liečiva kontamináciou alebo prenosom materiálov. Napr. v počiatočných fázach výroby nemusí byť potrebné validovať postupy čistenia zariadenia, ak sa rezíduá odstránili v následných krokoch purifikácie.

12.71. Validácia postupov čistenia má odrážať skutočné vzorové postupy používania zariadení. Ak sa rôzne liečivá alebo medziprodukty vyrábajú na rovnakom zariadení a toto zariadenie sa čistí v rámci rovnakého procesu, možno vybrať reprezentatívny medziprodukt alebo liečivo na validáciu čistenia. Tento výber by mal vychádzať z rozpustnosti a zložitosti čistenia a výpočtu limitov rezíduí na základe účinnosti, toxicity a stability.

- 12.72. Protokol o validácii čistenia má popisovať zariadenie, ktoré sa má čistiť, postupy, materiály a prijateľné úrovne čistenia, parametre, ktoré sa majú kontrolovať a monitorovať, a analytické postupy. Protokol má tiež určovať, aký typ vzoriek sa má odobrať, a spôsob ich odberu a označenia.
- 12.73. Odber vzoriek má zahŕňať stery, vymývanie alebo príslušné alternatívne spôsoby (napr. priama extrakcia), podľa toho, čo je vhodné na zistenie rozpustných i nerozpustných rezíduí. Použité postupy odberu vzoriek majú umožniť kvantitatívne meranie rezíduí, ktoré zostávajú na povrchu zariadenia po vyčistení. Odber vzoriek stermi môže byť nepraktický, ak nie sú povrchy prichádzajúce do styku s produktom ľahko prístupné, vzhľadom na vyhotovenie zariadenia a/alebo obmedzením procesu (napr. vnútorné povrchy hadíc, prepravné potrubie, nádrže reaktorov s malými otvormi alebo s manipuláciou toxických materiálov a drobné zložité zariadenia, ako sú mikronizéry alebo mikrofluidizéry).
- 12.74. Majú sa používať validované analytické postupy, ktoré citlivo zisťujú rezíduá alebo znečisťujúce látky. Detekčný limit jednotlivých analytických postupov má byť dostatočne citlivý na zistenie prijateľných hladín rezíduí alebo znečisťujúcich látok. Má sa stanoviť dosažiteľná úroveň výťažnosti danej metódy. Limity rezíduí majú byť praktické, dosažiteľné, overiteľné a majú vychádzať z najškodlivejšieho rezídua. Limity sa môžu stanoviť na základe minima známej farmakologickej, toxikologickej alebo fyziologickej aktivity liečiva alebo jeho najškodlivejšej zložky.
- 12.75. Štúdie čistenia/sanitácie zariadenia sa majú venovať mikrobiologickej kontaminácii a kontaminácii endotoxínmi u tých procesov, kde je potrebné znížiť celkový počet mikroorganizmov alebo endotoxíny v liečive, alebo u iných procesov, kde sa môže objaviť obava z takejto kontaminácie (napr. nesterilné liečivá používané vo výrobe sterilných produktov).
- 12.76. Postupy čistenia, ak sa používajú počas pravidelnej výroby, majú sa monitorovať vo vhodných intervaloch, aby sa zabezpečilo, že sú účinné. Kde je to možné, môže sa čistota zariadenia monitorovať analytickým skúšaním a vizuálnou prehliadkou. Vizuálna kontrola má umožniť zistenie hrubej kontaminácie koncentrovanej do malých miest, ktorá by inak mohla uniknúť pozornosti pri odberu vzoriek a/alebo analýze.

12.8 Validácia analytických metód

- 12.80. Analytické metódy sa majú validovať vtedy, ak sa príslušná používaná metóda nenachádza v danom liekopise alebo inom uznávanom štandardnom prameni. Vhodnosť všetkých používaných skúšobných metód sa má napriek tomu overiť v rámci skutočných podmienok použitia a má sa zdokumentovať.
- 12.81. Metódy sa majú validovať s ohľadom na charakteristiky nachádzajúce sa v pokynoch ICH pre validáciu analytických metód. Stupeň analytickej validácie má odrážať účel analýzy a fázu výrobného procesu.
- 12.82. Pred zahájením validácie analytických metód má sa zvážiť náležitá kvalifikácia analytického zariadenia.
- 12.83. Majú sa viesť úplné záznamy o všetkých modifikáciách validovaných analytických metód. Takéto záznamy majú obsahovať dôvod modifikácie a príslušné údaje na overenie toho, že táto modifikácia má rovnako presné a spoľahlivé výsledky ako zavedená metóda.

13. Kontrola zmien

- 13.10. Má sa zaviesť formálny systém kontroly zmien na vyhodnocovanie všetkých zmien, ktoré môžu ovplyvniť výrobu a kontrolu medziproduktov alebo liečiv.
- 13.11. Písomnými postupmi sa má stanoviť: identifikácia, dokumentácia, náležité revízie a schvaľovanie zmien v surovinách, špecifikácia, analytické metódy, priestory, podporné systémy, zariadenie (vrátane počítačového hardwaru), kroky spracovania, obalové materiály a materiály na označenie a počítačový software.
- 13.12. Všetky návrhy na významné zmeny SVP majú sa navrhnúť, zrevidovať a schváliť príslušnými organizačnými jednotkami a majú byť zrevidované a schválené jednotkou kvality.
- 13.13. Má sa vyhodnotiť možný dopad navrhovanej zmeny na kvalitu medziproduktu alebo liečiva. Klasifikačný postup by mohol pomôcť určiť úroveň skúšania, validáciu a dokumentáciu potrebnú na zdôvodnenie zmien validovaného procesu. Zmeny možno klasifikovať (ako drobné alebo významné) podľa ich povahy a rozsahu a podľa účinkov, ktoré môžu tieto zmeny spôsobiť v procese. Na základe vedeckého úsudku sa má

stanoviť, akosú dodatočné skúšky a validačné štúdie vhodné na zdôvodnenie zmeny vo validovanom procese.

13.14. Pri zavádzaní schválených zmien majú sa prijať opatrenia, ktoré zabezpečia, že všetka dokumentácia, v ktorej sa zmena prejaví, sa zreviduje.

13.15. Po zavedení zmeny má prebehnúť hodnotenie prvých šarží vyrobených alebo testovaných v rámci zmeny.

13.16. Má sa zhodnotiť možnosť, či kritické zmeny ovplyvnia stanovené údaje o preskúšaní alebo exspirácii. V prípade nutnosti možno zaradiť vzorky medziproduktu alebo liečiva vyrobené modifikovaným procesom do programu zrýchlenej stability a/alebo ich priradiť do programu sledovania stability.

13.17. Príslušní výrobcovia používajúci dané liečivo na výrobu liekových foriem majú byť oboznámení so zmenami oproti zavedeným výrobným postupom a postupom výrobných kontroly, ktoré môžu vplývať na jeho kvalitu.

14 Zamietnutie a opakované použitie materiálov

14.1. Zamietnutie

14.10. Medziprodukty a liečivá, ktoré nevyhovia špecifikáciám, majú sa označiť ako nevyhovujúce a majú sa dať do karantény. Tieto medziprodukty alebo liečivá možno opätovne spracovať alebo prepracovať podľa nižšie uvedeného popisu. Má sa zaznamenať posledný pokyn, ako sa so zamietnutým materiálom naložilo.

14.2. Opätovné spracovanie

14.20. Vrátenie medziproduktov alebo liečiv do procesu, vrátane tých, ktoré sa nezhodujú s normami alebo špecifikáciami, a ich opätovné spracovanie krokom opakovanej kryštalizácie alebo inými príslušnými krokmi chemickej alebo fyzikálnej manipulácie (napr. destilácia, filtrácia, chromatografia, mletie), ktoré sú súčasťou zavedeného výrobného procesu, sa všeobecne považuje za prijateľné. Ak sa však takéto opätovné spracovanie používa pri väčšine šarží, má sa stať súčasťou štandardného výrobného postupu.

- 14.21. Pokračovanie výrobného kroku potom, ako výsledky priebežnej výrobnej kontroly ukázali, že krok je neúplný, považuje sa za súčasť normálneho procesu. Toto sa nepovažuje za opätovné spracovanie
- 14.22. Zavedenie nezreagovaného materiálu späť do procesu a zopakovanie chemickej reakcie, sa považuje za opätovné spracovanie, ak ovšem nejde o súčasť zavedeného procesu. Takémuto opätovnému spracovaniu má predchádzať dôkladné hodnotenie, ktoré zabezpečí, že kvalita medziproduktu alebo liečiva nebude nepriaznivo ovplyvnená možným vznikom vedľajších produktov a nadmerne zreagovaných materiálov.

14.3. Prepracovanie

- 14.30. Pred prijatím rozhodnutia o prepracovaní šarží, ktoré sa nezhodujú so stanovenými normami alebo špecifikáciami, má sa preskúmať dôvod tejto nezhody.
- 14.31. Šarže, ktoré sa prepracovali, majú sa náležite vyhodnotiť, skúšať, podľa potreby sa majú urobiť aj skúšky stability a zdokumentovať, aby sa preukázalo, že prepracovaný produkt je rovnako kvalitný ako produkt vytvorený pôvodným procesom. Pre postupy prepracovania je spravidla vhodným prístupomsúbežná validácia. Táto umožňuje, aby sa v protokole definoval proces prepracovania, a potom možno pripraviť správu a prepustiť šaržu, akonáhle sa zistí, že je prijateľná.
- 14.32. Postupy majú stanoviť porovnanie profilu nečistôt pri jednotlivých prepracovaných šaržiach a šaržiach vyrobených zavedeným procesom. Ak sú obvyklé analytické metódy nevyhovujúce pre charakterizáciu prepracovanej šarže, majú sa uplatniť ďalšie metódy.

14.4. Regenerácia materiálov a rozpúšťadiel

- 14.40. Regenerácia reagujúcich zložiek, medziproduktov alebo liečiv (napr. z materského lúhu alebo filtrátov) sa považuje za prijateľnú, ak existujú schválené postupy pre regeneráciu a regenerované materiály vyhovujú špecifikáciám vhodným pre ich účel použitia.
- 14.41. Rozpúšťadlá možno regenerovať a opätovne používať v tých istých procesoch alebo v iných procesoch za predpokladu, že postupy regenerácie sa kontrolujú a monitorujú, aby sa zabezpečilo, že rozpúšťadlá pred opätovným použitím alebo zmiešaním s ostatnými schválenými materiálmi vyhovujú príslušným normám.

14.42. Nepoužité a regenerované rozpúšťadlá a činidlá možno kombinovať, ak dané skúšky preukázali, že sú vhodné pre všetky výrobné procesy, v ktorých sa majú použiť.

14.43. Použitie regenerovaných rozpúšťadiel, materských lúhov a iných regenerovaných materiálov má sa primerane zdokumentovať.

14.5. Vrátenie

14.50. Vrátené medziprodukty alebo liečivá sa majú označiť a dať do karantény.

14.51. Ak podmienky, za akých sa vrátené medziprodukty alebo liečivá skladovali alebo prepracovali pred vrátením a počas ich vrátenia, alebo stav ich obalov vyvoláva pochybnosti o ich kvalite, majú sa vrátené medziprodukty alebo liečivá podľa vhodnosti opätovne spracovať, prepracovať alebo zlikvidovať.

14.52. Majú sa viesť záznamy o vrátených medziproduktoch alebo liečivách. Dokumentácia jednotlivých vrátených medziproduktov alebo liečiv má zahŕňať nasledujúci položky:

- meno a adresa príjemcu,
- vrátený medziprodukt alebo liečivo, číslo šarže a vrátené množstvo,
- dôvod vrátenia,
- ako sa vrátené medziprodukty alebo liečivá použili, alebo ako sa s nimi naložilo.

15 Reklamácie a stiahnutie

15.10. Všetky reklamácie kvality, prijaté ústne alebo písomne, majú sa zaznamenať a prešetriť podľa písomného postupu.

15.11. Záznamy o reklamáciách by mali obsahovať tieto položky:

- meno a adresa subjektu, ktorý si uplatňuje reklamáciu,
- meno (prípadne titul) a telefón osoby, ktorá podáva reklamáciu,
- povaha reklamácie (vrátane názvu a čísla šarže liečiva),
- dátum prijatia reklamácie,
- prvé uskutočnené opatrenie (vrátane dátumu a totožnosti osoby, ktorá prijíma opatrenie),
- všetky uskutočnené následné opatrenia,
- odpoveď subjektu, ktorý si uplatňuje reklamáciu (vrátane dátumu jej odoslania) a
- konečné rozhodnutie o šarži alebo sérii medziproduktu alebo liečiva.

- 15.12. Záznamy o reklamáciách sa majú uchovávať za účelom vyhodnotenia trendov, množstva, ktoré sa vzťahujú na jednotlivé produkty a závažnosti, s ohľadom na ďalšie prípadné nápravné opatrenia.
- 15.13. Má existovať písomný postup, ktorý určí okolnosti, pri ktorých sa má uvažovať o stiahnutí medziproduktu alebo liečiva.
- 15.14. Postup stiahnutia má stanoviť, kto sa má zúčastniť na vyhodnotení informácií, ako sa má stiahnutie zahájiť, kto má byť o ňom informovaný a ako sa má s týmto materiálom naložiť.
- 15.15. V prípade závažnej situácie alebo situácie, ktorá predstavuje možné riziko ohrozenia života, majú sa upovedomiť miestne, národné a/alebo medzinárodné autority a majú sa požiadať o odporúčanie.

16. Zmluvní výrobcovia (vrátane kontrolných laboratórií)

- 16.10. Všetci zmluvní výrobcovia (vrátane kontrolných laboratórií) majú spĺňať SVP definovanú týmito Pokynmi. Osobitnú pozornosť treba venovať zamedzeniu skříženej kontaminácie a zachovaniu spätnej sledovateľnosti.
- 16.11. Zmluvných výrobcov (vrátane kontrolných laboratórií) majú hodnotiť zadávatelia, aby sa zabezpečila zhoda konkrétnych operácií so správnou výrobnou praxou, ku ktorým dochádza na zmluvných miestach.
- 16.12. Zadávatel' má s dodávateľom uzavrieť písomnou a schválenú zmluvu alebo formálnu dohodu, ktorá podrobne stanoví zodpovednosť obidvoch strán v oblasti SVP, vrátane opatrení, ktoré sa vzťahujú ku kvalite.
- 16.13. Zmluva má zadávateľovi umožniť kontrolovať, či priestory dodávateľa vyhovujú SVP.
- 16.14. Ak je povolené uzatváranie subkontraktov, nemá dodávateľ odovzdávať tretej strane žiadnu prácu, ktorá mu bola v rámci zmluvy zverená, bez toho, aby predtým zadávateľ nevyhodnotil a neschválil dané usporiadanie.
- 16.15. Výrobné a laboratórne záznamy sa majú uchovávať na mieste, kde sa daná činnosť uskutočňuje, a majú byť okamžite k dispozícii.

16.16. Zmeny v procese, v zariadení, skúšobných metódach, špecifikáciách alebo iných zmluvných požiadavkách, sa nemajú uskutočňovať, pokiaľ o nich nie je informovaný zadávateľ a nedá k nim súhlas.

17. Agenti, sprostredkovatelia dodávok, obchodníci, distribútori, výrobcovia vykonávajúci prebaľovanie a preznačovanie

17.1 Rozsah platnosti

17.10. Táto časť sa vzťahuje na všetky subjekty, okrem pôvodného výrobcu, ktoré môžu obchodovať s medziproduktmi alebo liečivami a/alebo ich nakupovať, opätovne ich baliť a označovať, manipulovať s nimi, distribuovať ich, alebo skladovať.

17.11. Všetci agenti, nepriami dodávateľia, obchodníci, distribútori a výrobcovia vykonávajúci prebaľovanie a preznačovanie, majú vyhovovať SVP, ako je to definované v týchto Pokynoch.

17.2. Spätná sledovateľnosť distribuovaných liečiv a medziproduktov

17.20. Agenti, nepriami dodávateľia, obchodníci, distribútori a výrobcovia vykonávajúci prebaľovanie a preznačovanie, majú zabezpečiť plnú spätnú sledovateľnosť liečiv alebo medziproduktov, ktoré distribuujú. Dokumenty, ktoré sa majú uchovávať a majú byť k dispozícii, zahŕňajú nasledovné položky:

- totožnosť pôvodného výrobcu,
- adresa pôvodného výrobcu,
- objednávky,
- dodacie listy (dokumenty o transporte),
- príjmové doklady,
- názov alebo označenie liečiva alebo medziproduktu,
- číslo šarže výrobcu,
- záznamy o preprave a distribúcii,
- všetky pôvodné analytické certifikáty, vrátane osvedčenia pôvodného výrobcu,
- dátum preskúšania alebo dátum expirácie.

17.3. Riadenie kvality

17.30. Agenti, nepriami dodávatelia, obchodníci, distribútori a výrobcovia vykonávajúci prebaľovanie a preznačovanie, majú stanoviť, zdokumentovať a zaviesť efektívny systém riadenia kvality, ako je to uvedené v časti 2.

17.4. Opätovné balenie, označovanie a uchovávanie liečiv a medziproduktov

Opätovné balenie, označovanie a uchovávanie liečiv a medziproduktov má podliehať príslušným kontrolám SVP, ako je to stanovené v týchto Pokynoch, aby sa zabránilo zámenám a strate totožnosti a čistoty liečiv a medziproduktov.

17.41. Opätovné balenie sa má uskutočňovať v takom prostredí, aby sa zabránilo kontaminácii a skríženej kontaminácii.

17.5. Stabilita

17.50 Štúdie stability, ktoré zdôvodňujú pridelenie dátumu expirácie a preskúšania, sa majú urobiť vtedy, keď sa liečivo alebo medziprodukt opätovne balí do iného typu obalu, aký používal výrobca liečiva alebo medziproduktu.

17.6. Prenos informácií

17.60. Agenti, nepriami dodávatelia, obchodníci, distribútori a výrobcovia vykonávajúci prebaľovanie a preznačovanie, majú odovzdávať zákazníkovi všetky informácie o regulácii, ktoré prijali od výrobcu liečiva alebo medziproduktu, a naopak informácie od zákazníkov odovzdávať výrobcovi liečiva alebo medziproduktu.

17.61. Agent, nepriamy dodávateľ, obchodník, distribútori a výrobca vykonávajúci prebaľovanie a preznačovanie, ktorí dodávajú liečivo alebo medziprodukt zákazníkovi, majú uviesť meno pôvodného výrobcu liečiva a príslušné čísla dodávaných šarží.

17.62. Agent (zástupca výrobcu alebo distribútora) má na vyžiadanie taktiež oznámiť totožnosť pôvodného výrobcu liečiva alebo medziproduktu regulačným autoritám. Pôvodný výrobca môže odpovedať regulačnej autorite priamo alebo prostredníctvom svojich autorizovaných zástupcov, podľa toho, aký je právny vzťah medzi

autorizovanými zástupcami a pôvodným výrobcem liečiva. (V tomto kontexte slovo „autorizovaný“ znamená poverený výrobcom.)

17.63. Majú sa splniť konkrétne pokyny, ktoré sa vzťahujú na analytické certifikáty stanovené v časti 11.4.

17.7. Vybavovanie reklamácií a stiahnutie

17.70. Agenti, nepriami dodávatelia, obchodníci, distribútori a výrobcovia vykonávajúci prebaľovanie a preznačovanie, majú viesť záznamy o reklamáciách a stiahnutí, ako je to uvedené v časti 15, a to pri všetkých reklamáciách a stiahnutiach, ktoré sa im predložili.

17.71. Ak to situácia umožní, majú agenti, nepriami dodávatelia, obchodníci, distribútori a výrobcovia vykonávajúci prebaľovanie a preznačovanie, posúdiť reklamáciu spolu s pôvodným výrobcem liečiva alebo medziproduktu, aby stanovili, či treba urobiť ďalšie kroky, a to buď vo vzťahu k ďalším zákazníkom, ktorí mohli dostať dané liečivo alebo medziprodukt, alebo vo vzťahu k regulačným autoritám, alebo vo vzťahu k obom. Prešetrenie príčiny reklamácie alebo stiahnutia má vykonať a zdokumentovať tá strana, ktorej sa to týka.

17.72. Ak sa reklamácia postúpi pôvodnému výrobcovi liečiva alebo medziproduktu, má záznam, ktorý vedie agent, nepriamy dodávateľ, obchodník, distribútor alebo výrobca, ktorý robí prebaľovanie a preznačovanie, obsahovať aj všetky odpovede prijaté od pôvodného výrobcu liečiva (vrátane dátumu a poskytnutých informácií).

17.8 Postup na vrátenie liečiva alebo medziproduktov

17.80. V prípade vrátených liečiv alebo medziproduktov sa má postupovať v súlade s časťou 14.52. Agenti, nepriami dodávatelia, obchodníci, distribútori a výrobcovia vykonávajúci prebaľovanie a preznačovanie alebo distribútori, majú viesť dokumentáciu o vrátených liečivách alebo medziproduktoch.

18 Osobitné pokyny pre liečivá vyrábané z bunkových kultúr/fermentácií

18.1. Všeobecne

- 18.10. Cieľom časti 18 je zamerať sa na konkrétne kontroly liečiv alebo medziproduktov vyrábaných bunkovou kultiváciou alebo fermentáciou alebo pomocou prirodzených či rekombinantných organizmov a tých liečiv a medziproduktov, o ktorých sa nehovorilo v predchádzajúcich častiach. Túto časť nemáme chápať izolovane. Všeobecne platia princípy SVP, o ktorých sa píše v predchádzajúcich častiach tohto dokumentu. Treba podotknúť, že princípy fermentácie pre „klasické“ procesy produkcie malých molekúl a pre procesy využívajúce rekombinantné a nerekombinantné organizmy na výrobu proteínov a/alebo polypeptidov, sú rovnaké, hoci sa stupeň kontroly bude odlišovať. Tam, kde je to možné, zameria sa táto časť na tieto rozdiely. Všeobecne možno povedať, že stupeň kontroly biotechnologických procesov používaných na výrobu proteínov a polypeptidov je vyšší, ako stupeň kontroly pri klasických procesoch fermentácie.
- 18.11. Termín „biotechnologický proces“ (biotech) označuje použitie buniek alebo organizmov, ktoré boli vygenerované alebo modifikované pomocou rekombinantnej DNA, hybridómu, alebo inou technológiou výroby liečiv. Liečivá vyrobené biotechnologickými procesmi pozostávajú zvyčajne z látok s vysokou molekulárnou hmotnosťou, ako sú proteíny alebo polypeptidy, a k tomu sa vzťahujú aj konkrétne pokyny tejto časti. Niektoré liečivá s nízkou molekulárnou hmotnosťou, ako sú antibiotiká, aminokyseliny, vitamíny a sacharidy, možno tiež vyrábať rekombinantnou DNA technológiou. Úroveň kontroly týchto typov liečiv je podobná ako tá, ktorá sa používa pri klasickej fermentácii.
- 18.12. Termín „klasická fermentácia“ označuje procesy, v ktorých sa využívajú mikroorganizmy, ktoré sa vyskytujú v prírode a/alebo modifikované konvenčnými metódami (napr. ožiarením alebo chemickou mutagenezou) za účelom výroby liečiv. Liečivá vyrobené „klasickou fermentáciou“ sú zvyčajne výrobky s nízkou molekulárnou hmotnosťou, ako napr. antibiotiká, aminokyseliny, vitamíny a sacharidy.
- 18.13. Produkcia liečiv alebo medziproduktov z bunkových kultúr alebo fermentácií zahŕňa biologické procesy, ako je kultivácia buniek alebo extrakcia a purifikácia materiálov zo živých organizmov. Tu treba upozorniť, že súčasťou výrobného procesu môžu byť i

d'alsie výrobné kroky, ako je napr. fyzikálno-chemická modifikácia. Použité suroviny (médiá, pufrové zložky) môžu umožňovať rast mikróbov (t.j.predstavujú potenciálne riziko zvýšenia mikrobiologickej kontaminácie). V závislosti od zdroja, spôsobu výroby a účelu použitia liečiva alebo medziproduktu môžu sa stať nevyhnutnými kontroly mikrobiologickej záťaže, kontaminácie vírusmi a/alebo endotoxínmi počas výroby a monitorovanie procesu v danej fáze.

18.14. Vo všetkých fázach výroby majú sa zaviesť príslušné kontroly, aby sa zabezpečila kvalita liečiv a/alebo medziproduktu. Napriek tomu, že tieto pokyny začínajú krokom bunkovej kultúry/fermentácie, majú sa aj predchádzajúce kroky (napr. práca s bunkovými bankami) robiť pod príslušnou výrobnou kontrolou. Tieto pokyny sa však vzťahujú na bunkovú kultúru/fermentáciu od toho okamžiku, keď sa vytiahne nádobka z bunkovej banky na použitie vo výrobe.

18.15. Za účelom minimalizácie rizika kontaminácie majú sa robiť príslušné kontroly zariadenia a prostredia. Kritériá prijateľnosti kvality prostredia a frekvencia monitorovania majú vychádzať z daného kroku výroby a podmienok výroby (otvorený alebo uzatvorený systém).

18.16. Všeobecne majú výrobné kontroly zohľadňovať:

- udržiavanie pracovnej bunkovej banky (kde je to potrebné),
- správnu inokuláciu a expanziu kultúry,
- kontrolu kritických operačných parametrov počas fermentácie/ v bunkovej kultúre,
- monitorovanie rastu buniek, životaschopnosti (platí pre väčšinu procesov bunkovej kultivácie) a prípadnej produktivity v procese,
- postupy zberu a purifikácie, ktorými sa odstraňujú bunky, bunkové zvyšky a zložky médií pri zachovaní ochrany medziproduktu alebo liečiva pred kontamináciou (osobitne mikrobiologického charakteru) a pred stratou kvality,
- monitorovanie biologickaej záťaže a prípadne úrovne endotoxínov v daných fázach výroby a
- otázky vírusovej bezpečnosti podľa Pokynov ICH Q5A *Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.

18.17. V prípade potreby sa má preukázať odstránenie zložiek médií, proteínov z hostiteľských buniek, ďalších výrobných nečistôt a znečisťujúcich látok.

18.2.Udržiavanie bunkových bánk a uchovávanie záznamov

18.20. Prístup k bunkovým bankám majú mať len oprávnení pracovníci.

18.21. Bunkové banky sa majú uchovávať za takých podmienok, ktoré sú navrhnuté za účelom zachovania životaschopnosti a prevencie kontaminácie.

18.22. Majú sa viesť záznamy o používaní fľaštičiek z bunkových bánk a podmienkach uchovávaní.

18.23. Tam, kde je to potrebné, majú sa bunkové banky periodicky monitorovať, aby sa stanovilo, či sú použiteľné.

18.24. Ďalšie podrobnosti k otázkam práce s bunkovými bankami - pozri Pokyny ICH Q5D *Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products.*

18.3. Bunková kultúra/fermentácia

18.30. V prípadoch, keď je potrebné aseptické pridanie bunkových substrátov, médií, pufrov a plynov, majú sa všade, kde je to možné, používať uzatvorené systémy. Ak sa robí inokulácia pôvodnej nádoby alebo následných prenosov alebo dodatkov (medií, pufre) v otvorených nádobách, majú sa zaviesť kontroly a postupy minimalizujúce riziko kontaminácie.

18.31. V prípadoch, keď môže byť ovplyvnená kvalita liečiv mikrobiálnou kontamináciou, majú manipulácie v otvorených nádobách prebiehať v biohazardnom boxe alebo v inom podobne kontrolovanom prostredí.

18.32. Pracovníci majú mať vhodný odev a pri práci s kultúrami majú dodržiavať osobitné opatrenia.

18.33. Majú sa sledovať kritické operačné parametre (napr. teplota, pH, intenzita premiešavania, pridávanie plynov, tlak), aby sa zabezpečila zhoda so zavedeným procesom. Rast buniek, životaschopnosť (u väčšiny procesov bunkovej kultivácie) a

prípadne produktivita, majú sa taktiež stať predmetom monitorovania. Kritické parametre sa budú v jednotlivých procesoch odlišovať a pri klasickej fermentácii sa nemusia niektoré parametre monitorovať (napr. životaschopnosť buniek).

18.34. Zariadenie na bunkovú kultiváciu sa má po použití vyčistiť a vysterilizovať. Pri zariadení na fermentáciu má sa podľa potreby urobiť vyčistenie a sanitácia alebo sterilizácia.

18.35. Kultivačné médiá sa majú pred použitím podľa potreby sterilizovať, aby sa zabezpečila kvalita liečiv.

18.36. Majú sa zaviesť príslušné postupy na zistenie kontaminácie a na stanovenie opatrení, ktoré treba prijať. To má zahŕňať aj postupy na určenie dopadu kontaminácie na produkt a postupy dekontaminácie zariadenia a uvedenie do stavu, keď sa opäť môže použiť pre následné šarže. Cudzorodé organizmy zistené počas procesu fermentácie sa majú vhodne identifikovať a podľa potreby sa má posúdiť dopad ich prítomnosti na kvalitu produktu. Pri nakladaní s vyrobeným materiálom majú sa výsledky tohto posudku zohľadniť.

18.37. Mali by sa viesť záznamy o prípadoch kontaminácie.

18.38. Viacúčelové zariadenie (zariadenie pre niekoľko produktov) môže vyžadovať prípadné ďalšie skúšanie po vyčistení medzi kampaňovitou výrobou produktov, aby sa minimalizovalo riziko skríženej kontaminácie.

18.4. Zber, izolácia a purifikácia

18.40. Kroky zberu, buď za účelom odstránenia buniek alebo bunkových zložiek, alebo odobranie bunkových zložiek po rozbití buniek, sa majú robiť na zariadení a v priestoroch navrhnutých tak, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie.

18.41. Postupy zberov a purifikácie, ktorými sa odstraňuje alebo inaktivuje produkčný organizmus, bunkové zvyšky a zložky médií (pri minimalizácii degradácie, kontaminácie a straty kvality) majú príslušným spôsobom zabezpečovať získanie medziproduktu alebo liečiva trvalo stálej kvality.

- 18.42. Všetky zariadenia sa majú po použití náležite vyčistiť, prípadne sanítovať. Niekoľkonásobné spracovanie po sebe nasledujúcich šarží bez čistenia je prijateľné, ak nie je ohrozená kvalita medziproduktu alebo liečiva.
- 18.43. Ak sa používajú otvorené systémy, má sa purifikácia uskutočniť v takom prostredí, ktoré zabezpečuje zachovanie kvality produktu.
- 18.44. Ak sa má zariadenie použiť pre niekoľko produktov, môžu byť vhodné zavedenie ďalších kontrol, ako je testovanie použitých chromatografických náplní vyhradených k tomuto účelu, alebo ďalšie skúšanie.

18.5. Kroky odstránenia/inaktivácie vírusov

- 18.50. Podrobnejšie informácie pozri Pokyny ICH Q5A *Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.
- 18.51. Kroky odstránenia a inaktivácie vírusov sú v niektorých procesoch kritickými výrobnými krokmi a majú sa robiť v rozsahu validovaných parametrov.
- 18.52. Majú sa dodržiavať príslušné osobitné opatrenia, ktoré zabránia nožnej vírusovej kontaminácii v krokoch, ktoré predchádzajú odstráneniu/inaktivácii vírusov i v krokoch, ktoré po nich nasledujú. Otvorené spracovanie má sa preto uskutočňovať v priestoroch, ktoré sú oddelené od ostatných výrobných činností a majú samostatné vzduchotechnické jednotky.
- 18.53. Pre rôzne kroky purifikácie sa zvyčajne nepoužíva rovnaké zariadenie. Ak však musíme použiť to isté zariadenie, má sa pred opätovným použitím patrične vyčistiť a sanítovať. Majú sa prijať osobitné opatrenia, ktoré zabránia možnému prenosu vírusov (napr. zariadením alebo prostredím) z predchádzajúcich krokov.

19 Liečivá na použitie v klinickom hodnotení

19.1. Všeobecne

- 19.10. Nie všetky kontroly uvedené v predchádzajúcich častiach týchto Pokynov sú vhodné na výrobu nového liečiva, určeného na hodnotenie počas jeho vývoja. Časť 19 sa zameriava na konkrétne pokyny len pre túto oblasť.
- 19.11. Kontroly používané pri výrobe liečiva na použitie v klinickom hodnotení majú byť v súlade s fázou vývoja lieku, ktorý obsahuje liečivo. Výrobné a skúšobné postupy majú byť flexibilné, aby sa mohli zavádzať zmeny na základe toho, ako sa zvyšujú poznatky o procese a ako postupuje klinické hodnotenie od predklinických fáz až po klinické fázy. Akonáhle vývoj lieku dosiahne štádium, keď sa vyrába liečivo na použitie v lieku určeného na klinické hodnotenie, mali by výrobcovia zabezpečiť, aby sa liečivá vyrábali v primeraných priestoroch a pri využití vhodných výrobných a kontrolných postupov, ktoré zabezpečujú kvalitu liečiva.

19.2. Kvalita

- 19.20. Vo výrobe liečiva na použitie v klinickom hodnotení sa majú uplatňovať príslušné prístupy SVP s vhodným mechanizmom schvaľovania každej šarže.
- 19.21. Za účelom schvaľovania/zamietnutia jednotlivých šarží liečiva na použitie v klinickom hodnotení má sa ustanoviť jednotka (y) kvality nezávislá (é) od výroby.
- 19.22. Niektoré skúšobné funkcie bežne uskutočňované jednotkou kvality sa môžu robiť v rámci iných organizačných jednotiek.
- 19.23. Opatrenia, ktoré sa týkajú kvality, majú zahŕňať systém skúšania surovín, obalových materiálov, medziproduktov a liečiv.
- 19.24. Majú sa vyhodnocovať problémy vo výrobe a v kvalite.
- 19.25. Označovanie liečiv určených na použitie v klinickom hodnotení sa má náležite kontrolovať a má uvádzať, že daný materiál je určený na účely hodnotenia.

19.3. Zariadenia a priestory

- 19.30. Vo všetkých štádiách klinického hodnotenia, vrátane použitia nízkokapacitných priestorov alebo laboratórií na výrobu šarží liečiva pre použitie v klinickom hodnotení, majú sa zaviesť postupy zabezpečujúce, že zariadenie je kalibrované, čisté a vhodné pre daný účel použitia.
- 19.31. Postupy na používanie priestorov majú zabezpečovať, že s materiálmi sa bude zaobchádzať tak, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie a skříženej kontaminácie.

19. Kontrola surovín

- 19.40. Suroviny používané pri výrobe liečiv na použitie v klinickom hodnotení majú sa hodnotiť skúšaním, alebo sa majú prijať s analýzou dodávateľa a majú podliehať skúšaniam totožnosti. Ak sa materiál považuje za nebezpečný, mala by stačiť analýza dodávateľa.
- 19.41. V niektorých prípadoch možno určiť vhodnosť suroviny pred použitím skôr na základe prijateľnosti v reakciách s malým rozsahom (t.j. uplatní sa skúšanie), ako na základe samotného analytického skúšania.

19.5. Výroba

- 19.50. Výroba liečiv na použitie v klinickom hodnotení sa má zdokumentovať v laboratórnych zápisoch, záznamoch o šaržiach alebo inými vhodnými prostriedkami. Tieto dokumenty majú obsahovať informácie o použití výrobných materiálov, zariadení, spracovaní a o vedeckých poznatkoch.
- 19.51. Predpokladané výťažky môžu byť viac variabilné a menej definované ako predpokladané výťažky v komerčných procesoch. Skúmanie odchýlok vo výťažku sa nepredpokladá.

19.6. Validácia

- 19.6. Validácia procesov výroby liečiv na použitie v klinickom hodnotení je obvykle nevhodná, ak sa vyrába jediná šarža liečiva, alebo ak sa proces mení počas vývoja liečiva, a tak je zopakovanie výroby šarže zložité alebo nepresné. Kombinácia kontrol,

kalibrácie a prípadnej kvalifikácie zariadenia zabezpečuje kvalitu liečiva v tejto vývojovej fáze.

19.61. Procesná validácia sa má robiť v súlade s časťou 12, ak sa šarže vyrábajú pre komerčné účely, a to aj vtedy, ak sa tieto šarže vyrábajú v pilotnom alebo malom množstve.

19.7. Zmeny

19.70. Počas vývoja sa predpokladajú zmeny, lebo sa získavajú ďalšie poznatky a produkcia sa zvyšuje. Každá zmena vo výrobe, špecifikáciách alebo skúšobných postupoch sa má náležite zaznamenať.

19.8. Laboratórne kontroly

19.80. Napriek tomu, že sa zatiaľ nemusia analytické metódy za účelom vyhodnotenia šarže liečiva validovať, majú sa vedecky podložiť.

19.81. Má sa zaviesť systém uchovávania referenčných vzoriek všetkých šarží. Tento systém má zabezpečovať, že sa zachová dostatočné množstvo všetkých referenčných vzoriek po príslušnú dobu po schválení, ukončení alebo prerušení žiadosti o klinické hodnotenie.

19.82. Stanovenie dátumu expirácie a opakovaného preskúšania, uvedené v časti 11.6, sa vzťahuje na existujúce liečivá, ktoré sa používajú v klinickom hodnotení. Pri nových liečivách sa časť 11.6 bežne nevzťahuje na ranné fázy klinického hodnotenia.

19.9. Dokumentácia

19.90. Má sa zaviesť systém, ktorý zabezpečuje zdokumentovanie a dostupnosť informácií zistených počas vývoja a výroby liečiva pre použitie v klinickom hodnotení.

19.91. Vývoj a zavádzanie analytických metód používaných ako podklad na prepustenie šarže liečiva na použitie v klinickom hodnotení sa má náležite zdokumentovať.

19.92. Má sa uplatňovať systém uchovávania výrobných a kontrolných záznamov. Tento systém má zabezpečiť, že dokumenty sa budú uchovávať po príslušnú dobu po schválení, ukončení alebo prerušení žiadosti o klinické hodnotenie.

Použité pojmy

Kritériá prijateľnosti (Acceptance Criteria)

Číselné limity, rozsahy alebo iné vhodné meradlá pre prijateľnosť výsledkov skúšok.

Liečivo, (Active Pharmaceutical Ingredient, API, Drug Substance)

Akákoľvek substancia alebo zmes substancií určených na použitie vo výrobe liekov, ktorá sa pri tomto použití stáva účinnou zložkou lieku. Takáto substancia je určená na poskytnutie farmakologického účinku, alebo na priamy efekt v diagnóze, ošetrovanie, zmiernenie, liečenie alebo prevenciu ochorenia, prípadne na ovplyvnenie štruktúry alebo funkcie tela.

Vstupná surovina liečiva (API Starting Material)

Surovina, medziprodukt alebo liečivo používané pri výrobe lieku a začlenené ako dôležitý štruktúrny fragment do štruktúry liečiva. Vstupná surovina liečiva môže byť obchodným tovarom, materiálom zakúpeným od jedného alebo niekoľkých dodávateľov v rámci zmluvy alebo obchodnej dohody, alebo vyrábaný interne. Vstupné suroviny liečiva majú obvykle definované chemické vlastnosti a štruktúru.

Šarže (Batch, Lot)

Konkrétne množstvo materiálu vyrobené v procese alebo v súbore procesov tak, že sa predpokladá jeho homogenita v rámci určených limitov. V prípade kontinuálnej výroby môže šarža zodpovedať definovanému podielu výroby. Veľkosť šarže možno vyjadriť buď určitým množstvom, alebo množstvom vyrobeným v určitom časovom intervale.

Číslo šarže (Batch Number, Lot Number)

Jedinečná kombinácia čísiel, písmen a/alebo znakov, ktorá identifikuje šaržu a z ktorej možno určiť históriu výroby a distribúcie.

Biologická záťaž (Bioburden)

Úroveň a typ (napr. neprípustné alebo bezproblémové) mikroorganizmov, ktoré sa môžu nachádzať v surovinách, vstupných surovinách liečiv, medziproduktoch alebo liečivách. Biologická záťaž by sa nemala považovať za kontamináciu, ak nie sú prekročené dané úrovne, alebo ak sa nezistili neprípustné organizmy.

Kalibrácia (Calibration)

Preukázanie toho, že výsledky konkrétneho prístroja alebo zariadenia neprekračujú dané limity v porovnaní s výsledkami získanými pomocou referenčnej látky alebo nadväzného štandardu vo vhodnom rozsahu merania.

Počítačový systém (Computer System)

Skupina hardwarových komponentov a príslušný software, navrhnuté a zostavené za účelom vykonania špecifickej funkcie alebo skupiny funkcií.

Systém riadený počítačom (Automatizovaný systém) (Computerized System)

Proces alebo operácie spojené so systémom riadeným počítačom.

Kontaminácia (Contamination)

Nežiaduce zanesenie nečistôt chemickej alebo mikrobiologickej povahy alebo cudzorodých látok do alebo na surovinu, medziprodukt alebo liečivo počas výroby, odberu vzoriek, balenia alebo opätovného balenia, skladovania alebo prepravy.

Zmluvný výrobca (Contract Manufacturer)

Výrobca, ktorý uskutočňuje niektorú časť výroby z poverenia pôvodného výrobcu.

Kritický (Critical)

Popisuje krok v procese, podmienku procesu, skúšobnú požiadavku alebo iný dôležitý parameter alebo položku, ktoré sa musia kontrolovať v rámci vopred stanovených kritérií, aby sa zabezpečil súlad liečiva s jeho špecifikáciou.

Skrížená kontaminácia (Cross-Contamination)

Kontaminácia materiálu alebo produktu iným materiálom alebo produktom.

Odchýlka (Deviation)

Odchýlka od schváleného postupu alebo zavedenej normy.

Liek (Drug /Medicinal Product)

Lieková forma je v konečnom primárnom obale určená pre trh (pozri dokument ICH Q1A)

Dátum expirácie (Expiry Date nebo Expiration Date)

Dátum uvedený na obale/štítku lieku, ktorý určuje dobu, počas ktorej sa predpokladá, že zostanú zachované stanovené špecifikácie doby použiteľnosti, ak sa látka uchováva za stanovených podmienok, a po uplynutí ktorej by sa nemala používať.

Nečistota (Impurity)

Všetky zložky prítomné v medzi produkte alebo v liečive, prítomnosť ktorých je nežiaduca.

Profil nečistôt (Impurity Profile)

Popis identifikovaných a neidentifikovaných nečistôt prítomných v liečive.

Priebežná výrobná kontrola alebo výrobná kontrola (In-Process Control alebo Process Control)

Kontrola, ktorá sa robí počas výroby za účelom monitorovania a prípadných úprav procesu, a/alebo zabezpečenie toho, že medzi produkt alebo liečivo vyhovuje svojim špecifikáciám.

Medzi produkt (Intermediate)

Materiál vyrobený počas krokov spracovania liečiva, ktorý prechádza ďalšími molekulárnymi zmenami alebo purifikáciou predtým, ako sa stane liečivom. Medzi produkty môžu, ale nemusia byť izolované.

(Pozn.: tieto Pokyny sa zaoberajú len tými medzi produktmi, ktoré sa vyrobili následne po okamžiku, ktorý spoločnosť označila za začiatok výroby liečiva).

Materiál (Material)

Všeobecný pojem používaný na označenie surovín (vstupných surovín, reagensí, rozpúšťadiel), výrobných pomôcok, liečiv a obalových materiálov a materiálov používaných na označovanie.

Materský lúh (Mother Liquor)

Zvyšková tekutina, ktorá zostáva po procese kryštalizácie alebo izolácie. Materský lúh môže obsahovať nezreagované materiály, medzi produkty, určité množstvo liečiva a/alebo iné nečistoty. Možno ho použiť na ďalšie spracovanie.

Obalový materiál (Packaging Material)

Všetok materiál, ktorého účelom je ochrániť medziprodukt alebo liečivo počas skladovania a prepravy.

Postup (Procedure)

Zdokumentovaný popis operácií, ktoré sa majú vykonať, osobitných opatrení, ktoré treba zabezpečiť, a opatrení, ktoré treba priamo alebo nepriamo uplatniť vo vzťahu k výrobe medziproduktu alebo liečiva.

Výroba (Production)

Všetky operácie v rámci výroby liečiva od preberania materiálu až po spracovanie a balenie liečiva.

Výrobné pomôcky (Process Aids)

Materiály, s výnimkou rozpúšťadiel, ktoré sa používajú ako pomôcka vo výrobe medziproduktu alebo liečiva, ktoré sa však samotné nezúčastňujú na chemickej alebo biologickej reakcii (napr. filtračná pomôcka, aktívne uhlie a pod.).

Kvalifikácia (Qualification)

Činnosť, ktorá preukazuje a dokladá, že zariadenie alebo pomocné systémy sú správne inštalované, správne pracujú a skutočne vedú k očakávaným výsledkom. Kvalifikácia je súčasťou validácie, ale jednotlivé kroky kvalifikácie samé o sebe netvoria proces validácie.

Zabezpečovanie kvality (Quality Assurance, QA)

Všetky organizované opatrenia, ktoré budú viesť k tomu, že sa zabezpečí kvalita liečiv požadovaná pre ich účel použitia a že sa budú udržiavať systémy kvality.

Kontrola kvality (Quality Control, QC)

Uskutočňovanie kontrol alebo skúšok overujúcich splnenie špecifikácií.

Jednotka kvality (Quality Units)

Organizačná jednotka/jednotky nezávislé od výroby, ktoré plnia úlohy zabezpečovania kvality i kontroly kvality. Môžu mať podobu samostatnej jednotky zabezpečovania kvality a

samostatnej jednotky kontroly kvality, alebo jedného pracovníka alebo skupiny, a to v závislosti od veľkosti štruktúry organizácie.

Karanténa (Quarantine)

Stav materiálov izolovaných fyzicky alebo iným účinným spôsobom a čakajúcich na rozhodnutie o svojom budúcom schválení alebo zamietnutí.

Surovina (Raw Material)

Všeobecný pojem používaný na označovanie vstupných surovín, reagensí a rozpúšťadiel, ktoré sú určené na použitie vo výrobe medziproduktov alebo liečiv.

Referenčná látka, primárna /šstandard/ (Reference Standard, Primary)

Látka, u ktorej sa pomocou rozsiahleho súboru analytických skúšok preukázalo, že je autentickým materiálom, ktorého čistota má byť vysoká. Táto referenčná látka sa môže:

1) získať z oficiálne uznaného zdroja, alebo 2) nezávisle syntetizovať, alebo 3) získať z existujúceho výrobného materiálu vysokej čistoty, alebo 4) pripraviť ďalšou purifikáciou existujúceho výrobného materiálu.

Referenčná látka, sekundárna /šstandard/ (Reference Standard, Secondary)

Látka stanovenej kvality a čistoty, ktorá sa používa na základe porovnania s primárnou referenčnou látkou ako referenčná látka na rutinnú laboratórnu analýzu.

Opätovné spracovanie (Reprocessing)

Vrátenie medziproduktu alebo liečiva, vrátane tých, ktoré nezodpovedajú normám alebo špecifikáciám, do procesu a zopakovania kroku kryštalizácie alebo iných príslušných krokov chemickej alebo fyzikálnej manipulácie (napr. destilácie, filtrácie, chromatografie, mletia), ktoré sú súčasťou zavedeného výrobného postupu. Pokračovanie výrobného kroku potom, ako výrobná kontrolná skúška preukázala, že krok je neúplný, považuje sa za súčasť normálneho procesu, nie však za opätovné spracovanie.

Dátum preskúšania (Retest Date)

Dátum, kedy sa mal materiál znovu preskúšať, aby sa zistilo, či sa dá i naďalej používať.

Prepracovanie (Reworking)

Podrobenie medziproduktu alebo liečiva, ktoré nevyhovujú normám alebo špecifikáciám, takému kroku alebo krokom, ktoré sa odlišujú od zavedeného výrobného postupu, a to za účelom získania medziproduktu alebo liečiva prijateľnej kvality (napr. prekryštalizovanie s iným rozpúšťadlom).

Podpísaný, podpis (Signed, signature)

Záznam osoby, ktorá urobila určitý krok alebo revíziu. Tento záznam môže mať podobu iniciálov, plného podpisu vlastnou rukou, osobnej pečate, alebo overeného a zabezpečeného elektronického podpisu.

Podpis, podpísaný (Signature, signed)

Pozri definíciu pri hesle Podpísaný.

Rozpúšťadlo (Solvent)

Anorganická alebo organická kvapalina používaná ako prísada na prípravu roztokov alebo suspenzií vo výrobe medziproduktu alebo liečiva.

Špecifikácia (Specification)

Zoznam skúšok, referencií na analytické postupy a vhodných kritérií prijateľnosti, ktoré majú podobu číselných limitov, hraníc, alebo iných kritérií pre opísané skúšanie. Uvádza súbor kritérií, ktorým má materiál vyhovieť, aby sa považoval za prijateľný pre daný účel použitia. „Zhoda špecifikáciou“ znamená, že materiál pri skúšaní na základe uvedených analytických postupov spĺňa uvedené kritériá prijateľnosti.

Validácia (Validation)

Zdokumentovaný program, ktorý ponúka vysoký stupeň záruk, že konkrétne procesy, metódy alebo systémy budú kontinuálne vykazovať výsledky spĺňajúce vopred stanovené kritériá prijateľnosti.

Validačný protokol (Validation Protocol)

Písomný plán, ktorý uvádza, ako sa bude robiť validácia, a definujúci kritériá prijateľnosti. Napr. protokol pre výrobný postup určuje zariadenie používané pri spracovaní, kritické parametre procesu/prevádzkové rozpätie, charakteristiku produktu, odber vzoriek, skúšobné údaje, ktoré sa majú zozbierať, počet činností validácie a prijateľné výsledky skúšok.

Výt'azok, predpokladaný (Yield, Expected)

Množstvo materiálu alebo percento teoretického výt'azku očakávaného v danej fáze výroby na základe predchádzajúcich laboratórných, pilotných alebo výrobných údajov.

Výt'azok, teoretický (Yield, Theoretical)

Množstvo, ktoré by sa vyrobilo v danej fáze výroby, vychádzajúce z množstva materiálu, ktoré sa má použiť, za predpokladu, že nedochádza ku stratám alebo chybám v reálnej výrobe.

Stručné pokyny EFCG ako zabezpečiť zhodu vášho zdroja liečiva so SVP

Pre každého výrobcu liečiva, ktoré používate vo výrobe liekov určených pre trh ES, by ste sa mali ubezpečiť, že Vaša dokumentačná zložka obsahuje nasledujúce údaje:

1. Písomné a podpísané vyhlásenie od každého dodávateľa liečiva, ktorým certifikuje, že dodávané liečivo do (meno Vašej spoločnosti) je vyrobené v zhode s požiadavkami podľa ICH Q7A (Časť 2 Pokynov SVP ES- predtým Doplnku 18), ako je uvedené v registračnej zložke (DMF) uloženej v (oprávnená autorita a krajina) alebo v EDQM CEP N⁰) a že zmeny v uvedenej výrobe a kontrole procesov, ktoré by mohli mať vplyv na kvalitu, budú oznámené písomne pred ich zavedením.
2. Aktualizovať každý rok:
 - Podpísanú súhrnnú správu, ktorá dokumentuje, že bolo vykonané ročné hodnotenie kvality produktu (Annual Product Quality Report podľa ICH Q7a 2.50) uvedeným dodávateľom liečiva.
 - Stability (v zmysle ICH Q7a 11.54 a 55) - ročná správa o testovaní stability.
 - Korešpondenciu záznamov o zmenách (v zmysle ICH Q7a 13.17), čo dokazuje, že zmeny zavedenej výroby a procesov kontroly boli vyhodnotené a diskutované pred zavedením.

Tieto dokumenty sa majú uchovávať v osobitnej časti zväzku Vašej špecifikácie produktu.

3. Kópie, ktoré dokazujú vykonanie inšpekcií uznávaných zdravotníckych autorít a ktoré preukazujú, že fabriku, od ktorej nakupujete liečivo, navštívili inšpektori s pozitívnym výsledkom týkajúcim sa zhody SVP. Tieto dokumenty by mali byť vo Vašej zložke pre kvalifikáciu dodávateľov.

Všetci vyhovujúci výrobcovia liečiv majú takéto dokumenty a Vám ich poskytnú.

Podľa pokynov vydaných v Európe sa uvádza, že držitelia povolení uvedenia na trh majú vo svojom zväzku pre každé liečivo inšpekčnú správu, ktorá nie je staršia ako 3 roky. Forma, obsah a informácia, či je audit všeobecný alebo špecifický pre produkt, či bol cielený na kontrolu aktuálnych operácií vzhľadom k operáciám popísaným v DMF, alebo v iných registračných dokumentoch, zatiaľ ešte zdravotnícke autority nevysvetlili. EFCG očakáva ďalšie pokyny v tomto zmysle.