

METODICKÝ POKYN MP 116/2012

**POKYNY SVP STANOVENÉ ŠÚKL PRE ROZSAH VÝROBY  
“BALENIE DO VONKAJŠIEHO OBALU”**

*GMP GUIDELINES LAID DOWN BY SIDC FOR THE PRODUCTION SCOPE  
OF SECONDARY PACKAGING*

RD 06

<i>Vypracoval</i>	<i>Overil</i>	<i>Schválil (I)</i>	<i>Schválil (II)</i>
<b>Meno:</b> PharmDr. Veronika Gaplovská Funkcia: inšpektor SVP	<b>Meno:</b> PharmDr. Gabriela Bezáková, PhD. Funkcia: vedúca oddelenia manažérstva kvality	<b>Meno:</b> PharmDr. PhDr. Matej Petrovič Funkcia: poverený vedúci sekcie inšpekcie	<b>Meno:</b> PharmDr. Ján Mazag Funkcia: riaditeľ
Dátum: 10.10.2012	Dátum: 02.11.2012	Dátum: 05.11.2012	Dátum: 06.11.2012
Podpis:	Podpis:	Podpis:	Podpis:

**LIST ZMIEN / LIST OF CHANGES**

Č. zmeny	Dátum zmeny	Stručný opis zmeny	Zmena/y na strane	Verzia MP v EISOD

## OBSAH / CONTENT

Kap.	Podkap.	Názov	Strana
1		<b>ÚVODNÉ USTANOVENIA / INTRODUCTORY PROVISIONS</b>	4
	1.1	Autorské práva / <i>Copyright</i>	4
	1.2	Účel / <i>Purpose</i>	4
	1.3	Platnosť / <i>Validity</i>	4
	1.4	Zodpovednosti a kompetencie / <i>Responsibilities and Competencies</i>	4
	1.5	Použité pojmy / <i>Definitions</i>	5
	1.6	Použité skratky / <i>Abbreviations</i>	5
	1.7	Súvisiace predpisy a literatúra / <i>Related Regulations and Literature</i>	6
2		<b>VÝROBNÁ OPERÁCIA „BALENIE DO VONKAJŠIEHO OBALU“ V NÁRODNÝCH A EURÓPSKYCH PRÁVNÝCH PREDPISOCH / MANUFACTURING OPERATION „SECONDARY PACKAGING“ IN THE NATIONAL AND EUROPEAN LEGISLATION</b>	6
	2.1	Požadovaná dokumentácia a právne predpisy / <i>The required documentation and legal basis</i>	6
	2.2	Zásady SVP, ktoré ustanovil štátny ústav pre oddelenú výrobnú operáciu „balenie do vonkajšieho obalu“ / <i>Guidelines GMP laid down by SIDC for the separate manufacturing operation „secondary packaging“</i>	7
	2.3	Potreba zmeny vonkajšieho obalu a PIL / <i>The Need to Change the Outer Packaging and Patient Information Leaflet</i>	10
	2.4	Zmeny v balení a označovaní skúšaných produktov / <i>Changes in Packing and Labeling in Investigational Products</i>	11
3		<b>ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA / FINAL PROVISIONS</b>	11
4		<b>PRÍLOHY / ANNEXES</b>	11
	4.1	Zoznam príloh / <i>List of Annexes</i>	11

## 1 ÚVODNÉ USTANOVENIA

### 1.1 Autorské práva

Tento dokument je majetkom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ďalej len štátny ústav), ktorý si vyhradzuje všetky práva. Bez písomného súhlasu riaditeľa ŠÚKL sa tento MP nesmie poskytovať osobám mimo štátneho ústavu.

### 1.2 Účel

Metodický pokyn (ďalej len MP) je určený pre držiteľov povolenia na výrobu s rozsahom výroby „balenie do vonkajšieho obalu“. MP vymedzuje pokyny správnej výrobnéj praxe (ďalej len SVP) stanovené štátnym ústavom pre rozsah výroby „balenie do vonkajšieho obalu“.

### 1.3 Platnosť

MP je platný pre výrobcov liekov s rozsahom výroby „balenie do vonkajšieho obalu“. MP nie je určený pre výrobcov, ktorí sú schválení ako výrobcovia lieku pri registrácii humánneho lieku (§ 47 ods. 1 písm. c) zákona č. 362/2011 Z. z.).

### 1.4 Zodpovednosti a kompetencie

#### 1.4.1 Zodpovednosti:

<i>Činnosti</i>	<i>Odkaz na kap./podkap. MP</i>	<i>Zodpovednosť</i>
požiadavka na balenie do vonkajšieho obalu	2.1., 2.3., 2.4.	držiteľ registrácie humánneho lieku
uzatvorenie zmluvy v rozsahu balenie do vonkajšieho obalu	2.2.	držiteľ registrácie humánneho lieku a držiteľ povolenia na výrobu liekov
vykonať výrobné operácie v súlade s SVP	2.2.	držiteľ povolenia na výrobu liekov
odber referenčných vzoriek	2.2.	držiteľ povolenia na výrobu liekov
schválenie prepustenia finálnych produktov	2.2.	držiteľ registrácie humánneho lieku
prepustenie finálnych produktov na trh	2.2.	držiteľ povolenia na výrobu liekov
vykonávať štátny dozor	2.1.	inšpektori SVP ŠÚKL

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP 116/2012	Strana č.: 5/11
		Verzia č.: 1

#### 1.4.2 Kompetencie

ŠÚKL vykonáva štátny dozor v oblasti SVP, a ak výrobca opakovane závažným spôsobom nedodržiava ustanovenia zákona č. 362/2011 Z. z. dá návrh na zrušenie povolenia na výrobu liekov na MZ SR, ktoré je oprávnené povolenie zrušiť.

#### 1.5 **Použité pojmy**

*Správna výrobná prax* (ďalej len SVP) je súbor požiadaviek na zabezpečenie výroby a kontroly kvality liekov v súlade s účelom použitia liekov a v súlade s príslušnou dokumentáciou o výrobných a kontrolných postupoch.

*Liek* je liečivo alebo zmes liečiv a pomocných látok, ktoré sú upravené technologickým procesom do liekovej formy a sú určené na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií.

*Veľkodistribúcia liekov* je obstarávanie liekov, liečiv a pomocných látok od výrobcov liekov, liečiv a pomocných látok alebo iných veľkodistribútorov liekov, liečiv a pomocných látok, ich uchovávanie a dodávanie liekov, liečiv a pomocných látok osobám oprávneným.

*Šarža lieku* je rovnorodé množstvo lieku vyrobené, pripravené alebo homogenizované v jednom výrobnom cykle.

*Balenie do vonkajšieho obalu* je výrobná operácia zahŕňajúca úpravu/výmenu vonkajšieho obalu humánneho lieku (skúšaného produktu) alebo výmenu PIL z dôvodu ich nesúlady so schváleným vzorom v rozhodnutí o registrácii humánneho lieku. Vykonáva sa v súlade s korekčným plánom schváleným ŠÚKL alebo v súlade s § 61 ods. 5 zákona č. 362/2011 Z. z.

*Korekčný plán pre odlišnosti v balení a v písomnej informácii pre používateľov* (ďalej len korekčný plán) je dokument schválený ŠÚKL na základe žiadosti držiteľa registrácie humánneho lieku. V korekčnom pláne ŠÚKL povolí vykonať zmeny na vonkajšom obale alebo výmenu PIL z dôvodu zistenia nesúlady so schváleným vzorom v rozhodnutí o registrácii humánneho lieku

*Analytický certifikát o prepustení šarže* je dokument, v ktorom odborný zástupca zodpovedným za zabezpečovanie kvality liekov osvedčí prepustenie šarže. Potvrdí, že každá šarža bola podrobená kompletnej kvalitatívnej a kvantitatívnej analýze všetkých liečiv a iným skúškam alebo kontrolám potrebným na zabezpečenie kvality liekov v súlade s požiadavkami v registrácii humánneho lieku (ďalej len „prepustenie šarže“) (§ 16 ods. 2 písm. b), c) zákona č. 362/2011 Z. z.).

#### 1.6. **Použité skratky**

MP	metodický pokyn
PIL	príbalová informácia pre používateľa humánneho lieku
SVP	správna výrobná prax
ŠPP	štandardný pracovný postup
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP 116/2012	Strana č.: 6/11
		Verzia č.: 1

## 1.7. Súvisiace predpisy a literatúra

Zákon č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov,

Vyhláška MZ SR č. 128/2012, ktorou sa ustanovujú požiadavky na správnu výrobnú prax a požiadavky na správnu veľkodistribučnú prax,

Zákon č. 139/1998 Z. z. o omamných a psychotropných látkach a prípravkoch v znení neskorších predpisov,

Zákon č. 331/2005 Z. z. o orgánoch štátnej správy vo veciach drogových prekurzorov a o zmene a doplnení niektorých zákonov,

Nariadenie rady (ES) č. 111/2005, ktorým sa stanovujú pravidlá sledovania obchodu s drogovými prekurzormi medzi Spoločenstvom a tretími krajinami,

Nariadenie (ES) c. 273/2004 Európskeho parlamentu a rady o prekurzoroch drog,

Nariadenie komisie (ES) č. 1277/2005, ktorým sa ustanovujú vykonávacie pravidlá pre nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 273/2004 o prekurzoroch drog a pre nariadenie Rady (ES) č. 111/2005, ktorým sa stanovujú pravidlá sledovania obchodu s drogovými prekurzormi medzi Spoločenstvom a tretími krajinami,

Smernica 2001/83/ES Európskeho parlamentu a rady Európy, ktorou sa ustanovuje zákonník spoločenstva o humánných liekoch,

Smernica Komisie 2003/94/ES, ktorou sa ustanovujú zásady a metodické pokyny správnej výrobnéj praxe týkajúcej sa liekov na humánne, použitie a skúšaných liekov na humánne použitie,

Zásady a pokyny správnej výrobnéj praxe ustanovené smernicou 2003/94/ES,

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 *Annex 13 Investigational Medicinal Products*,

Smernica 2001/20/ES Európskeho parlamentu a rady o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa uplatňovania správnej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi.

## 2. VÝROBNÁ OPERÁCIA „BALENIE DO VONKAJŠIEHO OBALU“ V NÁRODNÝCH A EURÓPSKYCH PRÁVNÝCH PREDPISOCH

### 2.1 Požadovaná dokumentácia a právne predpisy

Požiadavky určené štátnym ústavom a aplikácia príslušných ustanovení zákona pre tento typ výroby:

- povolenie na výrobu liekov vydáva MZ SR (§ 6 ods. 4 zákona č. 362/2011 Z. z.),
- osvedčenie o dodržiavaní zásad SVP (ďalej len osvedčenie SVP) vydáva ŠÚKL na základe vykonanej inšpekcie/kontroly dodržiavania SVP výrobcom liekov (§ 129 ods. 2 písm. e) bod 4 a § 126 ods. 1, 2 zákona č. 362/2011 Z. z). Po vydaní osvedčenia SVP spoločnosť môže začať s výrobou,

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP 116/2012	Strana č.: 7/11
		Verzia č.: 1

- ŠÚKL vykonáva pravidelné inšpekcie u držiteľov povolenia na výrobu liekov za účelom obnovenia osvedčenia SVP (§ 129 ods. 2 písm. o) zákona č. 362/2011 Z. z., článok 111 Smernice 2001/83/ES),
- držiteľ povolenia na výrobu liekov a odborný zástupca zodpovedný za zabezpečovanie kvality liekov musia dodržiavať povinnosti vyplývajúce z národných a právnych predpisov Európskej únie (§ 5, § 15 a § 16 zákona č. 362/2011 Z. z., Smernica 2001/83/ES a Smernica 2003/94/ES a ňou ustanovené *Zásady a pokyny správnej výrobnéj praxe*),
- vonkajší obal lieku a PIL sú schválené ŠÚKL v rozhodnutí o registrácii humánneho lieku (§ 53 ods. 3 zákona č. 362/2011 Z. z.). Náležitosti vonkajšieho obalu lieku a PIL sú stanovené v § 61 a § 62 zákona č. 362/2011 Z. z.,
- na základe povolenia na zaobchádzanie s omamnými a psychotropnými látkami (vydáva MZ SR) a povolenia na zaobchádzanie s prekurzormi drog (vydáva ŠÚKL) pre výrobcu liekov je možné vykonávať túto výrobnú operáciu na liekoch obsahujúcich omamné a psychotropné látky alebo prekurzory drog.

*Poznámka:*

- *na držiteľa povolenia na výrobu liekov sa v tomto prípade nevzťahuje povinnosť podávať hlásenie o množstve vyrobených a dodaných liekov na domáci a zahraničný trh (§15 ods. 1 písm. h) zákona č. 362/2011 Z. z.).*

## 2.2. Zásady SVP, ktoré stanovil štátny ústav pre oddelenú výrobnú operáciu „balenie do vonkajšieho obalu“

### 2.2.1. Zmluva

Zmluvné podmienky medzi držiteľom registrácie humánneho lieku a držiteľom povolenia na výrobu liekov sa majú týkať najmä:

- a) uzatvorenia zmluvy o prebalení z dôvodu nesúladu so schváleným vzorom v rozhodnutí o registrácii humánneho lieku na vonkajšom obale lieku a/alebo PIL na základe schváleného korekčného plánu alebo prehlásenia o spotrebe lieku (§ 61 ods. 5 zákona č. 362/2011 Z. z.),
- b) spôsobu akým držiteľ registrácie humánneho lieku schváli prepustenie finálneho produktu na trh (§ 60 ods. 1 písm. g) zákona č. 362/2011 Z. z.). Na základe schválenia držiteľ povolenia na výrobu liekov prepustí prebalený liek na trh,
- c) „matice zodpovednosti“, ktorá je súčasťou zmluvy a určuje zodpovednosti za jednotlivé etapy výroby pre obidve zmluvné strany,
- d) zodpovednosti za organizáciu stiahnutia lieku z trhu má držiteľ registrácie humánneho lieku (§ 60 ods. 2 zákona č. 362/2011 Z. z.),
- e) povolenia na výrobu liekov a osvedčenie SVP príjemcu výroby aspoň v rozsahu „balenie do vonkajšieho obalu“.

*Poznámka:*

*Tieto výrobné operácie sa môžu vykonávať len na liekoch už prepustených z výroby na trh, ktoré majú nesúlad na vonkajšom obale lieku a/alebo PIL. Držiteľ registrácie*

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP 116/2012	Strana č.: 8/11
		Verzia č.: 1

humánneho lieku musí predložiť analytický certifikát o prepustení šarže (§ 16 ods. 2 zákona č. 362/2011 Z. z.).

## 2.2.2. Zabezpečovanie kontroly kvality

Kontrola kvality zabezpečovaná držiteľom povolenia na výrobu liekov:

- vstupná kontrola potlačeného materiálu oproti záväzným vzorom (schválených držiteľom registrácie humánneho lieku),
- kontrola postupu prebalenia, vrátane spôsobu zaobchádzania s liekmi od odstránenia vonkajšieho obalu do doby novej adjustácie a jeho identifikácie v priebehu všetkých výrobných operácií,
- kontrola stavu (čistoty) pracovného priestoru a výrobných liniek pred zahájením balenia (nepítomnosť materiálu nesúvisiaceho s prebalovaním danej šarže),
- medzioperačná kontrola (*in-process control*),
- kontrola vedenia podrobných záznamov o výrobných činnostiach s dôrazom na materiálovú bilanciu,
- odber referenčných vzoriek upraveného vonkajšieho obalu, nového PIL a potlačeného obalového materiálu použitého pri úprave/zmene balenia,
- vyhodnotenie výroby vo forme ročnej správy o kvalite lieku (jednotlivých výrobných operácií za daný rok (výmena PIL, nalepenie nálepky...)),
- kontrola postupu, ktorým odborný zástupca výrobcu uskutočňuje prepustenie finálneho produktu na trh,
- kontrola výrobných operácií prostredníctvom vykonávania validácií vo výrobe (pre každú výrobnú operáciu a jej zmenu na troch šaržiacich),
- kontrola vedenia elektronickej dokumentácie prostredníctvom validácie počítačových systémov (ak sa dokumentácia nevedie aj v tlačenej podobe),
- kontrola školenia zamestnancov vo výrobe (plán školení na daný rok),
- kontrola dodržiavania hygienického a sanitačného poriadku (dodržiavanie zásad osobnej hygieny a zdravotných prehliadok zamestnancov vo výrobe),
- kontrola plnenia úloh odborného zástupcu a jednotlivých zamestnancov výroby.

Navrhované postupy pre zabránenie zámeny prípravku:

- validácia počítačových systémov,
- preškolenie zamestnancov zúčastňujúcich sa na výrobe,
- logická následnosť toku materiálu a personálu,
- vo výrobných priestoroch zabrániť možnosti vzniku „mix up“ (zámeny) v procese balenia,
- oddeliť výrobné priestory od ostatných priestorov (napr. veľkodistribúcie),
- zabezpečiť výrobné priestory proti vlámaniu a vstupu nepovolaných osôb.



Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP 116/2012	Strana č.: 9/11
		Verzia č.: 1

### 2.2.3. Priestorové usporiadanie

#### A) Priestory výroby

➤ skladové priestory:

- ✓ pre vstupný materiál (lieky), potlačený obalový materiál a v rámci neho je potrebné určiť priestor pre prepustený a zamietnutý vstupný materiál,
- ✓ pre finálny produkt a v rámci neho je potrebné určiť priestor pre prepustený a zamietnutý finálny produkt.

➤ výrobné priestory:

- ✓ personálny priepust pre tento typ výroby,
- ✓ materiálový priepust pre tento typ výroby,
- ✓ priestor pre výrobné operácie,
- ✓ priestor pre karanténu finálneho produktu (pred jeho prepustením z výroby),
- ✓ priestory výroby majú byť uzavreté.

#### Poznámka 1:

*ŠÚKL môže udeliť výnimku na dispozičné riešenie priestorov výroby na základe vypracovanej risk analýzy na priestory výroby. Risk analýza je potom súčasťou zriaďovacej dokumentácie výrobcu, ktorú schvaľuje ŠÚKL pred vykonaním vstupnej inšpekcie u nových výrobcov a pred priebežnou inšpekciou SVP u výrobcov schválených pred vydaním MP.*

#### Poznámka 2:

*Ak sa uskutočňujú výrobné operácie s liekmi, ktoré sa skladujú pri zníženej teplote (+2 až +8°C a +8 až +15°C) je potrebné:*

- ✓ v chladničke určiť priestor pre prepustený vstupný materiál a zamietnutý finálny produkt a priestor pre karanténu finálneho produktu,
- ✓ držiteľ registrácie humánneho lieku doloží k zmluve doklad, ktorý určí časový interval, počas ktorého môžu byť tieto lieky mimo chladničky. Výrobca musí dodržať tento časový interval, čo uvedie na zázname o výrobe šarže.

#### Poznámka 3:

*Ak sa uskutočňujú výrobné operácie s liekmi, ktoré obsahujú omamné a psychotropné látky II a III skupiny a prekurzory drog, je potrebné:*

- *prijímať tieto lieky do výrobného procesu v zapečatených boxoch alebo do priestorov výroby umiestniť trezor alebo plechovú skriňu pre prekurzory drog (určiť priestor pre prepustený vstupný materiál a zamietnutý finálny produkt a priestor pre karanténu finálneho produktu).*

#### B) Priestory pre archív

- Priestor pre skladovanie referenčných vzoriek úpraveného vonkajšieho obalového materiálu, nového PIL a potlačeného obalového materiálu použitého pri úprave/zmene balenia.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP 116/2012	Strana č.: 10/11
		Verzia č.: 1

#### 2.2.4. Kvalifikácia výrobných priestorov a zariadení

Požiadavky na zariadenia, ktoré zabezpečujú monitorovanie mikroklimatických podmienok prostredia:

- stanovenie distribúcie teploty, najchladnejšie a najteplejšie miesto v priestore. Výsledky mapovania teploty sú odborným podkladom pre uchovávanie materiálu za predpísaných podmienok a umiestnenie teplotných sond na následné nepretržité monitorovanie teploty vo výrobných a skladových priestoroch,
- validácia klimatizačného systému, ak sa nachádza v priestoroch výroby,
- zabezpečenie monitoringu teploty a vlhkosti kalibrovanými zariadeniami vo všetkých priestoroch výroby.

#### 2.3. **Potreba zmeny vonkajšieho obalu a PIL**

Potreba zmeny vonkajšieho obalu a PIL môže nastať v nasledujúcich prípadoch:

1. riešenie nehody v kvalite liekov, ktorá sa týka vonkajšieho obalu a PIL,
2. prebalenie lieku z cudzojazyčného obalu do obalu so slovenským textom na základe výnimky schválenej ŠÚKL,
3. balenie a označovanie skúšaných liekov (§ 38 ods. 7, 8, 9 zákona č. 362/2011 Z. z.).

Porušenie vonkajšieho obalu lieku a vykonanie zmeny je prípustné nasledujúcimi spôsobmi:

- vybaľiť z pôvodného vonkajšieho obalu a vložiť liek do nového vonkajšieho obalu na základe výnimky schválenej ŠÚKL,
- doplniť nálepkou na vonkajší obal požadované údaje alebo prelepiť cudzojazyčný text nálepkou v súlade so schváleným vzorom v rozhodnutí o registrácii humánneho lieku,
- vykonať výmenu PIL.

*Tieto úkony je možné vykonať na základe korekčného plánu schváleného ŠÚKL alebo v súlade s § 61 ods. 5 zákona č. 362/2011 Z. z.*

*Poznámka:*

*Zmena textu na primárnom obale môže byť vykonaná len kvôli zmene doby použiteľnosti lieku nalepením samolepiacej nálepky na vnútorný obal tak, aby sa neporušila funkcia vnútorného obalu na základe výnimky schválenej ŠÚKL.*

*Iné zmeny týkajúce sa primárneho obalu môže vykonávať len výrobca liekov s osvedčením SVP v rozsahu balenie do vnútorného obalu.*

*V prípade, že nie je možné z technických dôvodov preznačiť vnútorný obal, je to potrebné vyznačiť na vonkajšom obale samolepiacou nálepkou v znení: „Vnútorný obal nepreznáčený!“*

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP 116/2012	Strana č.: 11/11
		Verzia č.: 1

## 2.4. Zmeny v balení a označovaní skúšaných produktov

Balenie skúšaných produktov môže vykonávať len držiteľ povolenia na výrobu liekov a osvedčenia SVP s vyznačeným rozsahom výroby pre skúšané lieky/produkty (§ 39 zákona č. 362/2011 Z. z., článku 13 a 15 Smernice ES 2001/20/ES).

Štátny ústav v žiadosti o povolenie klinického skúšania posudzuje návrh vonkajšieho a vnútorného obalu skúšaného produktu. Ak skúšané produkty nie sú zabelené v súlade s § 38 ods. 7, 8, 9 zákona č. 362/2011 Z. z. zadávateľ je povinný dať ich prebaliť.

*Poznámka:*

*Štátny ústav nevydáva korekčný plán pre skúšané produkty ani neschvaľuje ich prebalenie.*

Výrobné operácie sa vykonávajú v súlade s časťou *Labelling a tabuľkou I Prílohy 13 Investigational Medicinal Products* [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009\\_06\\_annex13.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf).

## 3 ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

Metodický pokyn nadobúda účinnosť dňom 06. 11. 2012.

## 4 PRÍLOHY

Príloha č. 1 Mapa procesu

