

VYR-32 verze 3 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI

KAPITOLA 1 – ŘÍZENÍ JAKOSTI

Zásady

Držitel rozhodnutí o povolení výroby léčivých přípravků musí vyrábět léčivé přípravky tak, aby bylo zaručeno, že jsou vhodné k zamýšlenému použití, že splňují požadavky uvedené ve schválené registrační dokumentaci a že nevystavují pacienty riziku v důsledku toho, že by jejich bezpečnost, jakost nebo účinnost nebyla odpovídající. Za dosahování požadované jakosti nese odpovědnost vedení společnosti, vyžaduje se však aktivní účast pracovníků na všech úsecích a úrovních společnosti, dodavatelů a distributorů.

Pro dosažení požadované jakosti musí být podrobně navržen a důsledně do praxe zaveden systém zabezpečování jakosti, který zahrnuje správnou výrobní praxi (dále jen SVP), kontrolu jakosti a řízení rizik pro jakost. Systém má být plně dokumentován a jeho účinnost má být průběžně sledována. Pro systém zabezpečování jakosti je potřebný dostatečný počet kompetentních pracovníků, vhodné a přiměřené pracovní prostory a zařízení. Existují další právní odpovědnosti držitele rozhodnutí o povolení výroby léčivých přípravků a kvalifikované osoby/osob.

Základní pojmy zabezpečování jakosti, správné výrobní praxe, kontroly jakosti a řízení rizik pro jakost spolu úzce souvisejí. Vzhledem k jejich vzájemnému propojení a k jejich zásadnímu významu pro výrobu a kontrolu léčivých přípravků jsou v následujícím textu podrobně vymezeny.

Zabezpečování jakosti

1.1 Zabezpečování jakosti je široký pojem zahrnující vše, co jednotlivě i společně ovlivňuje jakost produktu. Je to souhrn všech záměrných opatření sledujících zajištění toho, aby léčivé přípravky splňovaly jakostní požadavky pro své zamýšlené použití. Zabezpečování jakosti v sobě zahrnuje jak SVP, tak další faktory mimo rámec těchto pokynů. Vhodný systém zabezpečování jakosti, aplikovaný na výrobu léčivých přípravků, má docílit toho že,

- I. léčivé přípravky jsou navrhovány a vyvíjeny s ohledem na požadavky správné výrobní praxe a správné laboratorní praxe;
- II. výrobní i kontrolní činnosti jsou jednoznačně specifikovány a jsou zavedeny zásady SVP;
- III. odpovědnosti vedoucích pracovníků jsou předem jednoznačně určeny;
- IV. je zajištěna výroba, nákup a používání vyhovujících výchozích látek a obalových materiálů;
- V. jsou prováděny všechny nezbytné zkoušky meziproductů, průběžné výrobní kontroly a validace;
- VI. konečný produkt je vyráběn a kontrolován podle předem stanovených postupů;
- VII. léčivé přípravky nejsou prodávány a distribuovány, dokud kvalifikovaná osoba závazně nepotvrdí, že každá šarže byla vyrobena a kontrolována ve shodě s požadavky registrační dokumentace a ve shodě se všemi dalšími předpisy vztahujícími se k výrobě, kontrole a propouštění léčivých přípravků;
- VIII. je dostatečně zajištěno, že skladování, distribuce a další manipulace s léčivými přípravky probíhá takovým způsobem, aby jejich jakost byla zachována po celou dobu jejich použitelnosti;
- IX. jsou stanoveny postupy pro provádění vnitřních inspekcí a auditů jakosti, které pravidelně hodnotí účinnost a efektivnost systému zabezpečování jakosti.

Správná výrobní praxe pro léčivé přípravky (SVP)

1.2 SVP je součástí systému zabezpečování jakosti, který zajišťuje, že produkty jsou trvale zpracovávány a kontrolovány ve shodě se standardem jakosti, který odpovídá jejich zamýšlenému použití, se schválenou registrační dokumentací pro příslušný léčivý přípravek a ostatní předpisovou dokumentací. Správná výrobní praxe platí jak pro výrobu, tak pro kontrolu jakosti. Základní požadavky SVP jsou následující:

- I. všechny výrobní postupy jsou jednoznačně definovány a jsou systematicky přezkoumávány na základě zkušeností, zda jsou způsobilé vyrábět léčivé přípravky, jejichž jakost trvale odpovídá stanoveným specifikacím;
- II. provádí se validace kritických stupňů výrobních postupů a jejich významnějších změn;
- III. jsou zajištěny potřebné předpoklady k dodržování SVP včetně:
 - a) příslušně kvalifikovaných a vyškolených pracovníků,
 - b) vhodných budov a prostor,

- c) vhodného zařízení a služeb,
 - d) vhodných výchozích látek, primárních a potištěných obalových materiálů,
 - e) schválených postupů a instrukcí,
 - f) vhodných skladovacích prostor a dopravy;
- IV. instrukce a postupy jsou názorné a jednoznačné, vypracované cíleně pro určitá pracoviště a zařízení;
 - V. pracovníci jsou školeni a připravováni tak, aby příslušné postupy prováděli bezchybně;
 - VI. během výroby jsou pořizovány záznamy, buď písemné nebo zapisovacími přístroji nebo obojím způsobem, které prokazují, že všechny kroky definovaného postupu a instrukce byly dodrženy a že jakost produktu a množství odpovídají předpokladům. Jakékoliv významné odchylky jsou plně dokumentovány a prošetřeny;
 - VII. výrobní záznamy a záznamy o distribuci umožňují dodatečně zrekonstruovat úplnou historii určité šarže a jsou uchovávány v takové formě, aby byly srozumitelné a dostupné;
 - VIII. distribuce léčivých přípravků je prováděna tak, aby minimalizovala ohrožení jejich jakosti;
 - IX. je vytvořen systém, který umožňuje stáhnout z distribuce a oběhu jakoukoliv šarži léčivého přípravku;
 - X. jsou prošetřovány reklamace léčivých přípravků na trhu, zkoumány příčiny závad jakosti a přijímána opatření zabráňující opakování zjištěných závad.

Kontrola jakosti

1.3 Kontrola jakosti je součástí správné výrobní praxe a zabývá se odběrem vzorků, specifikacemi a zkoušením a dále organizací a dokumentací postupů propouštění konečných produktů. Zajišťuje, aby byly skutečně provedeny nutné a důležité zkoušky a nebyly propuštěny k použití žádné výchozí látky a k expedici a distribuci žádný konečný produkt, dokud jejich kvalita nebyla posouzena a shledána vyhovující. Základní požadavky na kontrolu jakosti jsou následující:

- I. jsou k dispozici přiměřené budovy a zařízení, vyškolení pracovníci a schválené postupy pro odběr vzorků, kontrolu a zkoušení výchozích látek, obalových materiálů, meziproductů, nerozplněných produktů a konečných produktů a tam, kde je to potřebné z hlediska SVP, i pro sledování kvality pracovního prostředí;
- II. vzorky výchozích látek, obalových materiálů, meziproductů, nerozplněných produktů i konečných výrobků jsou odebírány pracovníky a postupy schválenými oddělením kontroly jakosti;
- III. postupy zkoušení jsou validovány;
- IV. jsou vedeny záznamy (ručně nebo pořizované zapisovacími přístroji nebo obojím způsobem), které prokazují, že požadovaný odběr vzorků, předepsané kontroly a zkoušky byly skutečně provedeny. Jakékoliv odchylky jsou zaznamenány a prozkoumány;
- V. konečné produkty obsahují léčivé látky, které svým kvalitativním a kvantitativním složením odpovídají registrační dokumentaci pro příslušný přípravek, dosahují požadované čistoty a jsou naplněny v předepsaném obalu, označeném správnými údaji;
- VI. jsou vedeny záznamy o výsledcích kontrol a zkoušek výchozích látek, meziproductů, nerozplněných i konečných produktů a náležitě se posuzuje, zda konečný produkt odpovídá specifikacím. Posouzení zahrnuje kontrolu a vyhodnocení důležité výrobní dokumentace a vyhodnocení odchylek od předepsaných postupů;
- VII. žádná šarže produktu nesmí být propuštěna do distribuce, pokud nedošlo k jejímu písemnému propuštění kvalifikovanou osobou, která potvrzuje, že šarže odpovídá požadavkům registrační dokumentace;
- VIII. uchovává se dostatečný počet vzorků výchozích látek i konečných produktů, aby bylo možné je v případě potřeby později znovu přezkoušet. Vzorky se uchovávají v konečném balení, s výjimkou produktů zabalovaných v mimořádně velkých baleních.

Přezkoumání jakosti produktu

1.4 Pravidelné periodické nebo průběžné přezkoumání jakosti všech registrovaných léčivých přípravků, včetně přípravků určených výhradně pro vývoz, je třeba provádět s cílem ověření konsistence stávajících postupů, vhodnosti aktuálních specifikací pro výchozí suroviny i pro konečný přípravek, aby se upozornilo na jakékoliv trendy a byla identifikována zlepšení přípravku i procesů. Tato přezkoumání mají být prováděna obvykle ročně, přičemž se berou v úvahu předchozí přezkoumání, a mají zahrnovat alespoň:

- (i) přezkoumání výchozích surovin a obalových materiálů používaných pro přípravek, zvláště pak suroviny a materiály z nových zdrojů,
- (ii) přezkoumání kritických mezioperačních a průběžných výrobních kontrol a výsledků zkoušek konečných přípravků,
- (iii) přezkoumání všech šarží, které nevyhověly stanovené specifikaci (stanoveným specifikacím) a jejich prošetření,

- (iv) přezkoumání veškerých významných odchylek nebo neshod, s nimi souvisejících šetření a účinnosti přijatých následných nápravných a preventivních opatření,
- (v) přezkoumání veškerých změn provedených v postupech nebo v analytických metodách,
- (vi) přezkoumání předložených/povolených/zamítnutých změn v registraci, včetně změn v registračních dokumentacích týkajících se exportu do třetích zemí,
- (vii) přezkoumání výsledků programu sledování stability a veškerých nežádoucích trendů,
- (viii) přezkoumání veškerých případů vracení, reklamací a stahování z důvodů jakosti a šetření prováděných v danou dobu,
- (ix) přezkoumání adekvátnosti jakýchkoli dalších nápravných opatření vztahujících se k přípravku, postupu či zařízení,
- (x) přezkoumání registračních závazků u nových registrací a u změn v registraci,
- (xi) stav kvalifikací příslušného zařízení a vybavení, např. vzduchotechniky, vody, stlačených plynů apod.,
- (xii) přezkoumání dohod o technických otázkách s cílem zajistit jejich aktuálnost.

Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci, pokud se jedná o dvě odlišné osoby, by měli posoudit výsledky tohoto přezkoumání a stanovit, zda je třeba provést nápravná a preventivní opatření či revalidaci. Důvody těchto nápravných opatření je nutno zdokumentovat. Přijatá nápravná a preventivní opatření je třeba provádět účinně a včas. Pro průběžné řízení těchto opatření je třeba stanovit řídicí postupy, jejichž účinnost se ověřuje v rámci interních kontrol. Hodnocení jakosti lze seskupovat podle typu přípravku, např. pro pevné lékové formy, tekuté lékové formy, sterilní přípravky apod., pokud k tomu existuje vědecký důvod.

Jestliže držitel rozhodnutí o registraci není stejná osoba jako výrobce, měly by strany uzavřít dohodu o technických otázkách, kterou se stanoví jejich příslušné odpovědnosti při přípravě hodnocení jakosti. Kvalifikovaná osoba odpovědná za konečné osvědčení šarží má společně s držitelem rozhodnutí o registraci zajistit, aby se přezkoumání jakosti provádělo včas a přesně.

Řízení rizik pro jakost

1.5 Řízení rizik pro jakost je systematický proces pro hodnocení, kontrolu, komunikaci a přezkoumání rizik pro jakost léčivých přípravků. Může být použito jak prospektivně, tak retrospektivně.

1.6 Systém řízení rizik pro jakost by měl zajistit, že

- vyhodnocení rizik pro jakost je založeno na vědeckých znalostech, zkušenostech s procesem a v konečném důsledku spojeno s ochranou pacienta; a
- pracnost, formálnost a dokumentace procesu QRM jsou úměrné úrovni rizika.

Příklady procesů a aplikací řízení rizik pro jakost lze nalézt mj. v Doplnku 20.