

VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI - revize 2

Tento pokyn je konsolidovaným zněním pokynu SÚKL VYR-32, který zahrnuje revize zveřejněné ve Věstníku SÚKL č. 2/2006 a 8/2008.

Platnost od: 1.9.2008

Pokyn VYR-32 je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Part I, Basic Requirements for Medicinal Products, ve znění platném k 1.7.2008. Anglická verze tohoto dokumentu je dostupná na http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4_en.htm Kde je to vhodné, byly odkazy na evropskou legislativu nahrazeny odkazy na zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon“).

Úvod k pokynům pro správnou výrobní praxi

Farmaceutický průmysl Evropské unie zachovává vysokou úroveň jistění jakosti ve vývoji, výrobě a kontrole léčivých přípravků. Systém registrací zajišťuje hodnocení přípravků příslušnými orgány, čímž je zajištěna shoda se současnými požadavky na bezpečnost, jakost a účinnost. Systém povolení výroby zajišťuje, aby všechny přípravky registrované na evropském trhu vyráběli pouze schválení výrobci, jejichž činnost podléhá pravidelným inspekcím ze strany příslušných orgánů. Držiteli povolení k výrobě mají být všichni farmaceutičtí výrobci v Evropském společenství bez ohledu na to, zda jsou přípravky prodávány v rámci Společenství nebo mimo něj.

Komise přijala dvě směrnice, kterými se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi (SVP) léčivých přípravků. Směrnice 2003/94/ES se týká léčivých přípravků pro humánní použití a Směrnice 91/412/EHS léčivých přípravků pro veterinární použití. Podrobné pokyny, které jsou v souladu s těmito zásadami, jsou zveřejněny v pokynech pro správnou výrobní praxi (Guide to Good Manufacturing Practice), jež jsou uplatňovány při hodnocení žádostí o povolení výroby a jako podklady pro inspekce u výrobců léčivých přípravků.

Zásady SVP a podrobné pokyny se vztahují na veškeré činnosti, které vyžadují povolení podle článku 40 Směrnice 2001/83/ES ve znění Směrnice 2004/27/ES a článku 44 Směrnice 2001/82/ES, ve znění Směrnice 2004/28/ES. Tyto zásady a pokyny se zároveň vztahují na veškeré další výrobní farmaceutické postupy v jiném než individuálním měřítku, jako jsou postupy prováděné v nemocnicích a postupy pro přípravu přípravků k použití v klinických hodnoceních.

Všechny členské státy a průmysl se dohodly, že požadavky SVP vztahující se na výrobu léčivých přípravků pro veterinární použití budou stejné jako ty, jimiž se řídí výroba léčivých přípravků pro humánní použití. Určité podrobné úpravy pokynů pro SVP jsou uvedeny ve dvou specifických doplňcích určených pro veterinární léčivé přípravky a pro imunologické veterinární léčivé přípravky.

Pokyny jsou předkládány ve dvou částech základních požadavků a v konkrétních doplňcích. Část I obsahuje zásady SVP, jimiž se řídí výroba léčivých přípravků. Část II se vztahuje na zásady SVP pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny.

Kapitoly Části I, „základní požadavky“, jsou nazvány podle jednotlivých zásad definovaných Směrnicí 2003/94/ES a Směrnicí 91/412/EHS. Kapitola 1, Řízení jakosti, stanoví základní principy jistění jakosti v oblasti výroby léčivých přípravků. Každá další kapitola obsahuje princip stanovující cíle jakosti této kapitoly a text, který poskytuje dostatečně podrobné údaje, jež výrobce seznamují se zásadními požadavky, které je třeba brát v úvahu při zavádění daných zásad.

Část II byla nově ustavena na základě pokynů vytvořených na úrovni ICH a zveřejněných jako ICH Q7a „účinné farmaceutické substance“, které byly implementovány jako Doplněk 18 k pokynům pro SVP pro dobrovolné uplatnění v roce 2001. V souladu s upraveným článkem 47 Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, a článkem 51 Směrnice 2001/82/ES, ve znění pozdějších předpisů, má Komise přijmout a zveřejnit podrobné pokyny pro SVP při výrobě léčivých látek používaných jako výchozí suroviny. Předchozí Doplněk 18 tak nahrazuje nová Část II pokynů pro SVP, jejíž uplatnění se rozšiřuje na humánní i na veterinární sektor.

Jako doplnění základních požadavků správné výrobní praxe uvedených v části I a II je začleněna řada doplňků poskytujících podrobné údaje o konkrétních oblastech činnosti. U některých výrobních postupů se současně uplatní několik doplňků (např. doplněk o výrobě sterilních léčivých přípravků a doplněk o výrobě radiofarmak a/nebo o výrobě léčivých přípravků biologického původu).

Byla provedena revize pokynů, Část I, kapitola 1, Řízení jakosti, zahrnující aspekty řízení rizik pro jakost do systému jakosti. Kde je to vhodné, budou v rámci budoucích revizí do pokynů zavedeny prvky řízení rizik pro jakost.

Nový Doplněk 20 Pokynů SVP, který odpovídá pokynu ICH Q9, poskytuje návod pro systematický přístup k řízení rizik pro jakost usnadňující dodržování požadavků SVP a dalších požadavků na jakost. Zahrnuje principy, které je třeba uplatnit, a možné procesy, metody a nástroje, které lze použít při uplatňování formálního přístupu k řízení rizik pro jakost. Zatímco pokyny pro SVP jsou určeny především pro výrobce, pokyn ICH Q9 se vztahuje i na další pokyny a obsahuje také specifické části pro regulační orgány. Nicméně z důvodů souvislosti a celistvosti byl celý pokyn ICH Q9 převeden do Doplněku 20 pokynů pro SVP.

Za doplňky byl vložen rejstřík některých pojmů používaných v pokynech.

Účelem pokynů není ošetření bezpečnostních aspektů pro pracovníky podílející se na výrobě. To může být zvláště významné při výrobě některých léčivých přípravků, jako jsou např. vysoce účinné, biologické a radioaktivní léčivé přípravky. Nicméně tyto aspekty se řídí jinými ustanoveními práva Společenství či národního práva.

V rámci pokynů se předpokládá, že požadavky registrace vztahující se k bezpečnosti, jakosti a účinnosti přípravků jsou systematicky zapracovány do veškerých činností držitele povolení k výrobě v oblasti výroby, kontroly a propouštění k prodeji.

Výroba léčivých přípravků po mnoho let probíhá v souladu s pokyny pro správnou výrobní praxi a neřídí se normami CEN/ISO. Harmonizované normy ve znění přijatém evropskými normalizačními organizacemi CEN/ISO mohou společnosti činné v oboru využívat dle vlastního uvážení jako nástroj pro zavádění systému jakosti ve farmaceutickém průmyslu. Normy CEN/ISO byly uváženy, nicméně terminologie těchto norem nebyla v tomto vydání pokynů použita.

Uznáváme, že existují i jiné přijatelné metody než ty, které jsou popsány v pokynech, a jejichž prostřednictvím lze dosáhnout splnění zásad jistění jakosti. Tyto pokyny nijak neomezují vývoj nových přístupů a nových technologií, které byly zvalidovány a které zajišťují alespoň takovou úroveň jistění jakosti, jaká je stanovena v těchto pokynech. Metody a nástroje Doplněku 20 poskytují systematický přístup, který lze použít pro demonstrování shody s těmito principy.

Revize pokynů budou prováděny pravidelně. Revize budou veřejně dostupné na webové stránce Evropské komise: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4_en.htm

Část I – Základní požadavky pro léčivé přípravky

Obsah

Kapitola 1 - Řízení jakosti

Kapitola 2 - Pracovníci

Kapitola 3 - Prostory a zařízení

Kapitola 4 - Dokumentace

Kapitola 5 - Výroba

Kapitola 6 - Kontrola jakosti

Kapitola 7 - Smluvní výroba a laboratorní kontrola

Kapitola 8 - Reklamace a stahování přípravků

Kapitola 9 - Vnitřní inspekce

Část II – Základní požadavky pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny

Doplňky k Pokynům pro správnou výrobní praxi

- Doplněk 1 – Výroba sterilních léčivých přípravků
- Doplněk 2 – Výroba léčivých přípravků biologického původu
- Doplněk 3 – Výroba radiofarmak
- Doplněk 4 – Výroba Veterinárních léčivých přípravků kromě imunologických veterinárních léčivých přípravků (*vydáno Ústavem pro státní kontrolu veterinárních biofaktorů a léčiv v Brně, Věstník ÚSKVBL č. 1/2002*)
- Doplněk 5 – Výroba imunologických veterinárních léčivých přípravků (*vydáno Ústavem pro státní kontrolu veterinárních biofaktorů a léčiv v Brně, Věstník ÚSKVBL č. 1/2002*)
- Doplněk 6 – Výroba plynů pro medicínální účely
- Doplněk 7 – Výroba fytofarmak
- Doplněk 8 – Vzorkování výchozích látek a obalových materiálů
- Doplněk 9 – Výroba tekutých lékových forem, krémů a mastí
- Doplněk 10 – Výroba aerosolových přípravků pro inhalační použití
- Doplněk 11 – Systémy řízené počítačem
- Doplněk 12 – Používání ionizujícího záření ve výrobě léčivých přípravků
- Doplněk 13 – Výroba hodnocených léčivých přípravků
- Doplněk 14 – Výroba léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy
- Doplněk 15 – Kvalifikace a validace
- Doplněk 16 – Schvalování a propouštění šarží kvalifikovanou osobou
- Doplněk 17 – Parametrické propouštění
- Doplněk 18 – Požadavky pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny jsou počínaje říjnem 2005 zahrnuty do Části II
- Doplněk 19 – Referenční a retenční vzorky
- Doplněk 20 - Řízení rizik pro jakost

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 potitštěných 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 zabraňující 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 zabalených 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 nevyhovely 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 Doplňku 20.

Kapitola 2 - Pracovníci

Zásady

Vytvoření a dodržování spolehlivého systému zabezpečování jakosti a správná výroba léčivých přípravků jsou závislé na lidech. Musí být proto zajištěn dostatek kvalifikovaných pracovníků k provádění všech úkolů, jež patří k odpovědnosti výrobce. Dílčí odpovědnosti musí být jednotlivým zaměstnancům srozumitelné a musí o nich existovat písemný doklad. Všichni pracovníci mají dbát zásad správné výrobní praxe a mají být podrobováni úvodnímu i pravidelně opakovanému školení a výcviku, který zahrnuje i hygienické předpisy, a jehož náplň je přizpůsobena potřebám.

Obecně

2.1 Výrobce má zaměstnávat dostatečný počet pracovníků s potřebnou kvalifikací a praktickými zkušenostmi. Míra odpovědnosti uložená pracovníkovi nesmí být tak velká, že by to mohlo vést k ohrožení jakosti produktů.

2.2 Výrobce musí mít organizační schéma. Pracovníci zastávající důležité funkce musí mít rozepsány své jmenovité povinnosti v písemných popisech práce a musí mít příslušné pravomoci, aby svou odpovědnost mohli uplatňovat. Jejich povinnosti mohou být přesunovány na určené zástupce, kteří však k tomu musí mít potřebný kvalifikační stupeň. Nemají existovat výpadky nebo překrývání odpovědností u vedoucích pracovníků, v jejichž úsecích má být SVP dodržována.

Klíčoví pracovníci

2.3 Mezi vedoucími pracovníky musí být zastoupeny funkce vedoucího pracovníka odpovědného za výrobu, vedoucího pracovníka odpovědného za kontrolu jakosti, a pokud alespoň jeden z nich není odpovědný za povinnosti stanovené v § 66 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon“), kvalifikované osoby jmenované za tímto účelem. Vedoucí místa mají být za normálních okolností zastávána pracovníky pracujícími na plný úvazek. Vedoucí pracovník odpovědný za výrobu a vedoucí pracovník odpovědný za kontrolu jakosti si nesmí být vzájemně podřízeni a musí být na sobě nezávislí. Ve velkých organizacích mohou být některé dílčí povinnosti uvedené dále v bodech 2.5., 2.6. a 2.7. přeneseny na další pracovníky.

2.4 Povinnosti kvalifikované osoby (osob) jsou plně popsány v § 66 zákona a jsou následující:

- a) pro léčivé přípravky vyráběné v zemích ES kvalifikovaná osoba zajistí, že každá šarže byla vyrobena a zkoušena/kontrolována v souladu s právními předpisy a rozhodnutím o registraci;
- b) pro léčivé přípravky vyráběné mimo země ES, kvalifikovaná osoba zajistí, že každá dovezená šarže byla v zemi dovozu podrobena zkoušení podle odst. 1 písm. a) § 66 zákona;
- c) kvalifikovaná osoba podle prováděných činností a před každým propuštěním osvědčí v registru nebo v rovnocenném dokumentu, že výroba každé šarže splňuje požadavky § 66 zákona.

Kvalifikované osoby splňují požadavky stanovené v § 65 zákona a jsou trvale a nepřetržitě k dispozici držiteli povolení výroby, aby naplňovaly stanovené odpovědnosti. Jejich odpovědnosti mohou být delegovány pouze na jinou kvalifikovanou osobu (osoby).

2.5 Vedoucí pracovník odpovědný za výrobu má zpravidla tyto povinnosti:

- I. zajišťovat, aby výroba a skladování výrobků probíhaly podle příslušné dokumentace tak, aby se dosahovalo požadované jakosti;
- II. schvalovat instrukce vypracované pro jednotlivé výrobní činnosti a dohlížet na jejich přísné dodržování;
- III. zajistit, aby záznamy o výrobě šarže byly vždy před předáním do oddělení kontroly jakosti zkontrolovány a podepsány pověřeným pracovníkem;
- IV. ověřovat, jak se provádí údržba v jeho oddělení, ve výrobních prostorách a na výrobních zařízeních;
- V. zajistit, aby se prováděly potřebné validace,
- VI. zajišťovat potřebný vstupní i následný opakovaný výcvik a školení přizpůsobené potřebám pracovníků ve svém oddělení.

- 2.6 Vedoucí pracovník odpovědný za kontrolu jakosti má zpravidla tyto odpovědnosti:
- I. schvalovat nebo zamítat podle zjištěného stavu propuštění výchozích látek, obalových materiálů, meziproductů, nerozplněných produktů a konečných produktů;
 - II. vyhodnocovat záznamy o kontrole šarže;
 - III. zajišťovat, aby se prováděly všechny požadované zkoušky;
 - IV. schvalovat specifikace, způsoby odběru vzorků, postupy zkoušení a jiné pracovní postupy související s kontrolou jakosti;
 - V. schvalovat výsledky a průběžně kontrolovat práci externích kontrolních laboratoří pracujících ve smlouvě;
 - VI. kontrolovat údržbu prováděnou v jeho oddělení, místnostech, kontrolních laboratořích a u laboratorních přístrojů;
 - VII. zajišťovat provádění validací;
 - VIII. zajišťovat potřebný vstupní a následně opakovaný výcvik a školení odpovídající potřebám pracovníků svého oddělení.

Další povinnosti oddělení kontroly jakosti jsou shrnuty v kapitole 6.

2.7 Vedoucí pracovníci odpovědní za výrobu a za kontrolu jakosti mají obvykle některé společné nebo společně zastávané povinnosti, jež mají vztah k jakosti produktů. Tyto povinnosti mají obsahovat:

- schvalování písemných instrukcí a postupů a jiných dokumentů, včetně jejich dodatků;
- průběžné sledování a kontrolu pracovního prostředí;
- hygienické zásady;
- validace výrobního procesu;
- výcvik a školení;
- schvalování dodavatelů výchozích látek a jejich stálé sledování;
- schvalování smluvních výrobců a jejich stálé sledování;
- stanovení podmínek skladování výchozích látek, obalových materiálů a produktů a jejich sledování;
- uchovávání záznamů;
- stálé sledování souladu s požadavky správné výrobní praxe;
- inspekce, šetření závad a odebírání vzorků s cílem průběžného sledování faktorů, které mohou ovlivňovat jakost produktů.

Školení

2.8 Výrobce má zajistit školení pro všechny pracovníky, kteří při pracovních povinnostech vstupují do výrobních prostor nebo do kontrolních laboratoří (včetně pracovníků technických služeb, údržbářů a uklízeček) a všech dalších pracovníků, jejichž činnost by mohla mít vliv na jakost produktu.

2.9 Kromě základního školení o teorii a praxi správné výrobní praxe mají nově přijatí pracovníci dostat speciální výcvik odpovídající činností, které budou vykonávat. Má být také zajišťováno, aby se školení pravidelně opakovalo, a je nutné pravidelně ověřovat, jaké přináší praktické výsledky. Mají být sestavovány plány školení a výcviku, které schvalují podle příslušnosti vedoucí pracovník odpovědný za výrobu nebo vedoucí pracovník odpovědný za kontrolu jakosti. O provedeném školení a výcviku se mají vést záznamy.

2.10 Zvláštní školení mají absolvovat pracovníci oddělení, kde kontaminace představuje vážné ohrožení (např. v čistých prostorech nebo na pracovištích, kde se pracuje s vysoce účinnými, toxickými, infekčními nebo alergizujícími materiály).

2.11 Návštěvníci nebo nevyškolení pracovníci nemají být, je-li to možné, do prostor pro výrobu a kontrolu jakosti vpuštěni. Nelze-li tomu zabránit, mají být předem potřebně poučeni, zejména o osobní hygieně a o předepsaném ochranném oděvu a jejich pohyb má být přísně sledován.

2.12 Při školení a výcviku mají být co nejpodrobněji probírány otázky zabezpečování jakosti a všechna opatření, vedoucí k jeho lepšímu pochopení a jeho důslednějšímu uplatňování v praxi.

Osobní hygiena

2.13 Mají být vypracovány podrobné hygienické řady, které jsou přizpůsobeny různým potřebám celého závodu. Mají zde být popsány správné přístupy k otázkám zdravotního stavu, hygienických návyků a oblékání pracovníků. Tyto přístupy mají být chápány a striktně dodržovány všemi pracovníky, kteří se pohybují v prostorech výroby a kontroly jakosti. Vedení závodu má prosazovat dodržování hygienických řádů a hygienické řady mají být podrobně probírány během školení a výcviku.

2.14 Každý pracovník má při nástupu projít lékařskou prohlídkou. Je povinností výrobce, aby vydal instrukce, podle nichž musí být informován o takovém zdravotním stavu pracovníka, který by mohl ovlivnit

jakost produktu. Po vstupní lékařské prohlídce mají následovat úměrně povaze vykonávané práce a osobnímu zdravotnímu stavu pracovníka další prohlídky.

2.15 Je potřebné přijmout opatření která zajišťují, že ve výrobě léčivých přípravků nebude zaměstnána žádná osoba postižená infekční chorobou nebo mající otevřenou lézi na nepokryté části těla.

2.16 Každá osoba vstupující do výrobních prostor má mít na sobě ochranný oděv odpovídající povaze prováděných činností.

2.17 Ve výrobních a skladových prostorech a v oddělení kontroly jakosti má být zakázáno jíst, pít, žvýkat nebo kouřit, nesmí zde být uloženy potraviny, nápoje, kuřácké potřeby nebo léky k osobní potřebě. Obecně má být zakázáno jakékoliv nehygienické chování ve výrobních prostorech, nebo v kterékoliv další části závodu, kde by to mohlo nepříznivě ovlivnit jakost produktu.

2.18 Je potřebné zabránit přímému kontaktu rukou pracovníka s produktem a přímému kontaktu rukou s částmi strojního zařízení, které přicházejí do styku s produktem.

2.19 Pracovníci mají být poučeni, aby používali zařízení k mytí rukou.

2.20 Další požadavky pro výrobu specifických druhů léčivých přípravků, např. sterilních přípravků, jsou obsaženy v doplňkových směrnících.

Kapitola 3 - Prostory a zařízení

Zásady

Prostory a zařízení musí být umístěny, navrženy, konstruovány a udržovány tak, aby to odpovídalo činnostem, jež v nich mají probíhat. Jejich uspořádání a konstrukce musí minimalizovat riziko chyb a umožňovat účinné čištění a údržbu, tak aby se předcházelo křížové kontaminaci, usazování prachu nebo nečistot a aby se obecně zabránilo jakémukoliv nepříznivému působení na jakost produktu.

Prostory

Obecně

3.1 Budovy mají být umístěny v prostředí, jež by společně s opatřeními provedenými k ochraně výroby představovalo nejmenší možné riziko kontaminace výchozích surovin nebo produktů.

3.2 Budovy mají být pečlivě udržovány, přičemž má být zajištěno, aby provádění oprav nebo údržby neohrozilo jakost výrobku. Budovy mají být uklizeny, a kde je to potřebné i dezinfikovány, v souladu s podrobnými písemnými postupy.

3.3 Osvětlení, teplota, vlhkost a výměna vzduchu mají být přiměřené a takové, aby přímo nebo nepřímo nepříznivě neovlivňovaly léčivé přípravky během výroby a skladování, a/nebo správnou funkci zařízení.

3.4 Budovy mají být navrženy a vybaveny tak, aby zajišťovaly nejvyšší možnou ochranu před vnikáním hmyzu nebo jiných živočichů.

3.5 Mají být přijata opatření k zabránění vstupu nepovolaných osob. Prostory pro výrobu, skladování a kontrolu jakosti nemají být používány jako průchozí komunikace pracovníky, kteří zde nepracují.

Výrobní prostory

3.6 Aby se co nejvíce snížilo riziko možného zdravotního ohrožení v důsledku křížové kontaminace, musí se ke zpracování určitých léčivých přípravků, jako jsou např. materiály se silně alergizujícím působením (např. peniciliny) nebo biologické přípravky (např. z živých mikroorganismů), vytvořit jednoúčelová provozně uzavřená pracoviště. Výroba některých dalších produktů, jako např. některých antibiotik, hormonů, cytotoxických látek, zvláště silně účinných látek a nefarmaceutických produktů, nesmí probíhat ve stejných zařízeních. U těchto produktů lze výjimečně připustit možnost kampaňové výroby na stejném zařízení, za předpokladu přijetí zvláštních opatření a musí být provedeny nezbytné validace. Výroba technických toxických látek, jako jsou pesticidy nebo herbicidy, nemá být povolena v prostorech používaných k výrobě léčivých přípravků.

3.7 Prostory mají být navrhovány tak, aby výroba probíhala v prostorech vzájemně propojených a logicky seřazených podle sledu výrobních operací a podle požadavků na třídy čistoty ovzduší.

3.8 Výrobní prostory a prostory pro uložení rozpracovaných materiálů mají umožnit řádné a logické umístění zařízení a materiálů tak, aby se omezilo na nejnižší míru riziko záměn jednotlivých léčivých

přípravků nebo jejich složek, aby se vyloučila křížová kontaminace a aby se omezilo riziko, že dojde k chybnému výrobnímu nebo kontrolnímu kroku nebo k jeho opomenutí.

3.9 Všude tam, kde jsou výchozí látky, primární obaly, meziprodukty nebo nerozplněné produkty vystaveny vnějšímu prostředí, mají být vnitřní povrchy místností (stěny, podlahy a stropy) hladké, nepopraskané a bez otevřených spár, nemají se z nich uvolňovat částice a mají umožňovat účinné čištění a v případě potřeby dezinfekci.

3.10 Potrubí, osvětlení, vzduchotechnické výustky a ostatní technická zařízení mají být navrženy a provedeny tak, aby nevznikaly obtížně čistitelné výklenky. Pokud je to možné, mají být tato technická zařízení přístupná pro údržbu mimo výrobní prostory.

3.11 Výlevky mají být dostatečně dimenzované a mají mít vpustě opatřené sifony. Mají být vyloučeny otevřené odpadové kanálky; jsou-li však nezbytné, mají být mělké, snadno čistitelné a dezinfikovatelné.

3.12 Výrobní prostory mají být účinně větrány a vybaveny vzduchotechnikou (včetně úpravy teploty, a kde je třeba i filtrací a úpravou vlhkosti vzduchu), mají odpovídat povaze zpracovávaného produktu, prováděným činnostem a vnějšímu prostředí.

3.13 Rozvažování výchozích látek se obvykle provádí ve zvláštní místnosti k tomu konstruované.

3.14 V případech kdy vzniká prach (např. během vzorkování, vážení, míchání a během výrobních operací nebo při adjustaci suchých produktů) je třeba přijmout zvláštní opatření k zamezení křížové kontaminace a pro usnadnění čištění.

3.15 Prostory pro balení léčivých přípravků mají být navrženy a uspořádány pro tento účel, aby se předešlo záměnám a křížové kontaminaci.

3.16 Výrobní prostory mají být dostatečně osvětleny, zvláště v místech kde probíhá průběžná optická kontrola.

3.17 Průběžné výrobní kontroly smějí být prováděny uvnitř výrobních prostor za předpokladu, že nezpůsobí žádné riziko pro výrobu.

Skladové prostory

3.18 Skladové prostory mají mít dostatečnou kapacitu, aby v nich mohly být přehledně uloženy různé druhy materiálů a produktů; výchozí látky a obalový materiál, meziprodukty, nerozplněné a konečné produkty, produkty v karanténě, propuštěné, zamítnuté, vrácené nebo reklamované.

3.19 Skladové prostory mají být navrženy nebo upraveny tak, aby zajišťovaly dobré podmínky skladování. Mají být především čisté a suché, s udržováním teploty v přijatelném rozmezí. Kde jsou požadovány zvláštní skladové podmínky (teplota nebo vlhkost), mají být tyto zajištěny, kontrolovány a sledovány.

3.20 Rampy, na nichž se zboží přejímá nebo připravuje k odvozu, mají chránit materiál i produkty před vlivem nepříznivých povětrnostních podmínek. Prostory pro příjem zboží mají být navrženy a vybaveny tak, aby bylo možné v případě potřeby obaly před jejich uložením očistit.

3.21 Jsou-li vyhrazeny oddělené prostory pro karanténu, musí být jasně označené a přístup do těchto prostor mohou mít pouze pověřené osoby. Jakýkoliv systém nahrazující fyzické oddělení karantény musí přinést rovnocenné zabezpečení.

3.22 Obvykle má být k dispozici oddělený prostor pro vzorkování výchozích látek. Probíhá-li vzorkování ve skladových prostorech, má být prováděno tak, aby bylo zabráněno kontaminaci a/nebo křížové kontaminaci.

3.23 Zamítnuté, reklamované nebo vrácené materiály nebo produkty mají být skladovány ve vyhrazených prostorech.

3.24 Silně účinné výchozí látky nebo produkty se mají skladovat v prostorách, jež jsou bezpečné a jsou zajištěny proti vstupu neoprávněných osob.

3.25 Potištěné obaly jsou považovány za kritické pro zajištění shody léčivých přípravků a je nezbytné věnovat zvláštní pozornost tomu, aby tyto materiály byly bezpečně uskladněny v prostorech zajištěných proti vstupu neoprávněných osob.

Prostory kontroly jakosti

3.26 Obvykle mají být laboratoře pro kontrolu jakosti odděleny od výrobních prostor. Tento požadavek je zvláště důležitý u laboratoří, kde probíhá kontrola biologických a mikrobiologických materiálů a radioizotopů; tyto laboratoře mají být též vzájemně odděleny.

3.27 Kontrolní laboratoře mají být navrženy a konstruovány tak, aby odpovídaly činností, jež se v nich mají provádět. Mají mít dostatečné prostory, aby bylo zabráněno záměnám a křížové kontaminaci. Mají být zajištěny i dostatečné prostory ke skladování vzorků a záznamů.

3.28 V případě potřeby mají být k dispozici oddělené místnosti k ochraně citlivých přístrojů, např. před otřesy, elektrickými rušivými vlivy, vlhkostí.

3.29 V laboratořích, kde se pracuje se zvláštními látkami, jako jsou biologické nebo radioaktivní vzorky, musí být dodrženy příslušné zvláštní požadavky.

Pomocné prostory

3.30 Místnosti pro odpočinek a občerstvení mají být odděleny od ostatních prostor.

3.31 Šatny, umývárny a toalety mají být na přístupných místech a mají odpovídat počtu pracovníků, kteří je používají. Na toalety nesmí být vstup přímo z výrobních nebo skladových prostor.

3.32 Dílny pro údržbáře mají být dle možnosti odděleny od výrobních prostor. Jsou-li ve výrobních prostorech uloženy náhradní díly a nářadí, mají být uloženy v místnostech nebo skříňkách k tomu účelu určených.

3.33 Prostory pro ustájení laboratorních zvířat mají být dobře odděleny od všech ostatních prostor, mají mít vlastní vchod (vstup pro zvířata) a vlastní vzduchotechniku.

Zařízení

3.34 Výrobní zařízení má být navrženo, konstruováno, umístěno a udržováno tak, aby sloužilo svému zamýšlenému účelu.

3.35 Provádění oprav a údržby nemá představovat jakékoliv ohrožení jakosti produktů.

3.36 Výrobní zařízení má být navrženo a konstruováno tak, aby mohlo být snadno a dokonale čistitelné. Má být čištěno podle podrobného písemného postupu a uloženo v čistém a suchém stavu.

3.37 Mycí a čisticí pomůcky mají být zvoleny a používány tak, aby nebyly zdrojem kontaminace.

3.38 Zařízení má být instalováno takovým způsobem, aby bylo zabráněno riziku chyby nebo kontaminaci.

3.39 Výrobní zařízení nemá představovat žádný zdroj ohrožení pro produkt. Části zařízení, která jsou ve styku s produktem, nesmí mít reaktivní, adsorbční nebo desorbční vlastnosti v takové míře, že by to ovlivnilo jakost produktu nebo představovalo jakékoliv ohrožení.

3.40 Pro výrobu a kontrolu jakosti mají být k dispozici váhy a měřidla s přiměřeným rozsahem a přesností.

3.41 Měřidla, váhy, záznamová a řídicí zařízení mají být v pravidelných intervalech metrologicky ověřována vhodnými metodami. O těchto zkouškách mají být prováděny odpovídající záznamy.

3.42 Trvale instalovaná potrubí mají být zřetelně označena, aby bylo jasné, jaké médium je jimi vedeno a v případě potřeby i směr jeho toku.

3.43 Rozvody destilované vody, deionizované vody nebo, je-li to nezbytné, vody některé další kvality mají být sanitovány podle písemných postupů a mají být stanoveny akční limity pro mikrobiální kontaminaci a opatření, která je nutno přijmout při jejich překročení.

3.44 Vadná zařízení mají být, pokud je to možné, odstraněna z prostor pro výrobu a kontrolu, nebo mají být alespoň zřetelně označena jako vadná.

Kapitola 4 - Dokumentace

Zásady

Dobrá dokumentace je nezbytnou součástí systému zabezpečování jakosti. Jednoznačně srozumitelná písemná dokumentace zabraňuje nedorozuměním, ke kterým dochází při ústní komunikaci a umožňuje rekonstruovat celou historii šarže. Specifikace, výrobní předpisy a instrukce, postupy a záznamy nesmí obsahovat chyby a musí existovat v písemné formě. Mimořádně důležitá je čitelnost všech dokumentů.

Obecně

4.1 Specifikace podrobně uvádějí podmínky, jež musí splňovat produkty, výchozí látky, obalové materiály nebo materiály získávané během výroby. Slouží jako podklad k posouzení jejich jakosti.

Výrobní předpisy uvádějí výčet všech použitých výchozích látek a stanoví postupy výroby a balení.

Standardní operační postupy uvádějí návody k provádění určitých činností, např. čištění, oblékání, kontrole pracovního prostředí, odběru vzorků, zkoušení, obsluhu výrobních zařízení.

Záznamy zachycují průběh výroby každé jednotlivé šarže produktu, včetně údajů o distribuci a další důležité okolnosti, které ovlivňují jakost konečného produktu.

4.2 Dokumenty mají být dobře navrženy, připraveny, kontrolovány a s pečlivostí distribuovány. Dokumenty mají odpovídat důležitým částem schválené registrační dokumentace pro příslušný přípravek.

4.3 Dokumenty mají být schváleny, podepsány a datovány vhodnými pracovníky, kteří jsou k tomu oprávněni.

4.4 Dokumenty mají mít jednoznačný obsah; mají být jasně uvedeny název, povaha a účel dokumentu. Dokumenty mají být přehledně uspořádány a snadno kontrolovatelné. Kopie dokumentů mají být zřetelné a čitelné. Reprodukce dokumentů z originálu nesmí dovolovat vznik chyb.

4.5 Dokumenty mají být pravidelně podrobovány revizi a upravovány tak, aby odpovídaly současnému stavu. Když se zavede pozměněný dokument, má existovat systém, který zabraňuje používání již neplatných dokumentů.

4.6 Dokumenty nemají být vytvářeny pouze rukou; avšak tam, kde se do nich mají zaznamenávat údaje, tyto mají být zaznamenávány zřetelným, čitelným rukopisem tak, aby se údaje nedaly dodatečně vymazat. Pro vypisované údaje musí být vymezen dostatečný prostor.

4.7 Provede-li se změna záznamu v dokumentu, musí být oprava doplněna datem a podpisem; oprava se má provést tak, aby původní údaj zůstal čitelný. Kde je k tomu důvod, má se zaznamenat důvod opravy.

4.8 Záznamy se mají vyplňovat vždy ihned po provedení příslušné činnosti tak, aby se dodatečně daly vysledovat všechny činnosti, které jsou při výrobě léčivých přípravků důležité. Dokumenty se mají uchovávat ještě po dobu nejméně 1 roku po uplynutí doby použitelnosti daného produktu.

4.9 Údaje mohou být zaznamenávány elektronickými zapisovacími systémy, fotografickou cestou nebo jiným spolehlivým způsobem. Mají existovat podrobné návody jak používat tyto systémy a spolehlivost získaných záznamů má být ověřována. Používá-li se při tvorbě předpisové a záznamové dokumentace elektronických systémů, vkládání údajů do počítače nebo jejich změny mají být povoleny pouze pověřeným osobám a mají existovat záznamy o změnách nebo zrušení údajů; přístup do systému má být omezen zavedením hesla nebo jiným způsobem a má být nezávisle kontrolováno, že klíčové důležité údaje byly vneseny správně. Záznamy o výrobě jednotlivých šarží uchovávané v paměti počítače, mají být chráněny tím, že se přenesou na diskety, mikrofilm, přetisknou se na papír nebo jiným způsobem. Důležité je zejména to, aby údaje zůstávaly rychle obnovitelné během celé doby, po kterou mají být uchovávány.

Vyžadované dokumenty

Specifikace

4.10 Pro výchozí látky, obalové materiály a pro konečné produkty mají existovat specifikace, jejichž platnost je náležitě schválena a jsou datovány; kde to je potřebné, mají existovat i specifikace pro meziprodukty a nerozplněné produkty.

Specifikace pro výchozí látky a obaly

4.11 Specifikace pro výchozí látky, primární obaly a pro potíštěné obaly mají obsahovat následující údaje (platí vždy údaje podle druhu materiálu):

- a) popis materiálu, včetně:
 - názvu materiálu, interního referenčního označení,
 - odkazu na lékopis, pokud jde o lékopisnou látku,
 - jména schváleného dodavatele a dle možnosti i výrobce materiálu,
 - vzorku u potíštěných obalových materiálů,
 - odkazu na výkres u primárních obalových materiálů;
- b) předepsaný způsob odběru vzorků nebo odkaz na tento postup,
- c) kvalitativní a kvantitativní požadavky včetně jejich limitů,
- d) podmínky skladování a případná další opatření pro skladování,
- e) nejdelší doba skladování před opakovaným přezkoušením.

Specifikace pro meziprodukty a nerozplněné produkty

4.12 Specifikace pro meziprodukty a nerozplněné produkty mají být vytvořeny v případech, kdy se materiál v této formě prodává nebo zasílá nebo když údaje stanovené u nerozplněného produktu slouží k hodnocení jakosti konečného produktu. Specifikace mají být obdobné specifikacím pro výchozí látky nebo, je-li to vhodnější, specifikacím pro konečný produkt.

Specifikace pro konečný produkt

4.13 Specifikace pro konečný produkt mají obsahovat tyto údaje:

- a) předepsaný název produktu, případně referenční označení,
- b) složení produktu, nebo odkaz na dokument kde je lze nalézt,
- c) popis lékové formy (látky) a podrobné údaje o obalu,
- d) předepsaný způsob odběru vzorků a jejich zkoušení nebo odkaz na dokument, kde je lze nalézt,
- e) kvalitativní a kvantitativní požadavky, včetně jejich limitů,
- f) podmínky skladování, případná další opatření pro skladování,
- g) doba použitelnosti produktu.

Výrobní předpisy a instrukce pro výrobu

Pro každý produkt a pro každou velikost šarže má existovat schválený výrobní předpis a instrukce pro výrobu, které mohou být spojeny do jediného dokumentu.

4.14 Výrobní předpis má obsahovat:

- a) název produktu a referenční označení, které má vazbu na příslušnou specifikaci produktu,
- b) popis lékové formy, obsah léčivé látky a velikost šarže,
- c) seznam všech výchozích látek s názvem a referenčním označením, které látku jednoznačně identifikuje, i s uvedením látek, které se během výroby z produktu odstraní; jejich množství,
- d) konečný výtěžek, včetně jeho limitů, případně tam, kde je to vhodné i údaje o výtěžcích meziproduktů v jednotlivých výrobních stupních.

4.15 Instrukce pro výrobu mají obsahovat:

- a) údaj o pracovišti a základních výrobních zařízeních, ve kterých bude výroba probíhat,
- b) postupy přípravy (nebo odkazy na ně) základních výrobních zařízeních (čištění, montáž, kalibrace a sterilizace),
- c) podrobné postupy výrobních činností (např. příprava a kontrola výchozích látek, pořadí v jakém se mají přidávat do výrobního zařízení, doba homogenizace a předepsané teploty pro jednotlivé výrobní kroky),
- d) instrukce pro průběžné výrobní kontroly, včetně limitů jejich výsledků,
- e) tam, kde je to vyžadováno, požadavky pro skladování nerozplněného produktu, včetně obalu, způsobu označení a dle potřeby i zvláštní podmínky skladování,
- f) zvláštní opatření.

Instrukce pro balení

4.16 Pro každý produkt a každou jeho velikost a druh balení mají existovat schválené instrukce pro balení. Tyto instrukce obsahují zpravidla následující údaje nebo odkaz, kde je lze nalézt:

- a) název produktu,
- b) popis lékové formy a kde je to potřebné, obsah účinné látky,
- c) velikost balení, vyjádřená počtem kusů, hmotností nebo objemem produktu v jednotlivém konečném balení,
- d) seznam všech obalových materiálů potřebných pro standardní velikost šarže, včetně jejich množství, velikostí a druhů, s uvedením referenčního označení, které jednotlivé obaly jednoznačně definuje i z hlediska jejich jakosti,
- e) kde je to vhodné vzorek nebo jeho reprodukce, u významných potišťovaných obalových materiálů s vyznačením místa, kde mají být vyznačena čísla šarže a doby použitelnosti produktu ,
- f) zvláštní opatření, jež mají být dodržena, včetně pečlivého prověření pracovního prostoru a výrobních zařízení, aby bylo ověřeno, že výrobní linka byla před zahájením balení řádně vyčištěna,
- g) popis postupu balení, včetně významných souvisejících činností a použitých výrobních zařízení,
- h) popis průběžných výrobních kontrol s jejich limity a instrukcemi pro odběr vzorků.

Záznamy o výrobě šarže

4.17 Pro každou vyrobenou šarži nebo její část má být vypracován záznam o její výrobě. Záznam vychází z instrukce pro výrobu. Způsob vedení záznamů má být předem stanoven, aby nedocházelo k chybám při zaznamenávání údajů. Každý záznam má uvádět i číslo vyrobené šarže.

Před zahájením vlastní výroby má být zaznamenána kontrola prokazující, že z výrobního zařízení a pracovních prostor byly odstraněny všechny zbytky předchozích produktů a písemných materiálů, které nejsou potřebné pro danou činnost a že výrobní zařízení jsou čistá a vhodná pro danou výrobní činnost.

Během výroby šarže mají být zaznamenávány vždy bezprostředně po ukončení příslušné činnosti následující údaje; po ukončení šarže má být záznam označen datem a podpisem pracovníka, který je odpovědný za výrobu příslušné šarže.

Záznamy obsahují alespoň následující údaje:

- a) název produktu,
- b) datum a čas zahájení a dokončení každého významnějšího stupně zpracování,
- c) jména pracovníků odpovědných za jednotlivé stupně zpracování,
- d) iniciály podpisů pracovníků, provádějících jednotlivé významné kroky během zpracování a iniciály podpisů pracovníků, kteří příslušné činnosti kontrolovali (např. vážení),
- e) čísla šarží a/nebo čísla analytických protokolů a množství skutečně navážených výchozích látek, (včetně čísla šarže a množství jakéhokoliv regenerovaného nebo přepracovaného materiálu, jež byl do zpracované šarže přidán)
- f) předchozí produkt zpracovávaný na výrobních zařízeních,
- g) výčet důležitých výrobních operací a použitých výrobních zařízení,
- h) záznam o provedených průběžných výrobních kontrolách s iniciálami podpisů pracovníků, kteří zkoušky prováděli a jejich výsledky,
- i) výtěžky produktů v jednotlivých významnějších stupních zpracování,
- j) poznámky o případných neobvyklých problémech a odchylkách od výrobních předpisů a instrukcí pro výrobu, doplněné písemným vyjádřením odpovědného pracovníka, který odchylku schválil.

Záznamy o balení šarže

4.18 Pro každou vyráběnou šarži nebo její část má být vypracován záznam o jejím balení. Záznam vychází z instrukce pro balení. Způsob vedení záznamů má být předem stanoven, aby nedocházelo k chybám při zaznamenávání údajů. Každý záznam má uvádět i množství produktu určeného k balení a číslo šarže a předpokládané množství konečného adjustovaného produktu.

Před zahájením vlastní adjustace má být zaznamenána kontrola prokazující, že z výrobního zařízení a pracovních prostor byly odstraněny všechny zbytky předchozích produktů a písemných materiálů, které nejsou potřebné pro danou činnost a že výrobní zařízení je čisté a vhodné pro danou výrobní činnost.

Během výroby šarže mají být vždy bezprostředně po ukončení příslušné činnosti vedeny záznamy; po ukončení šarže má být záznam označen datem a podpisem pracovníka, který je odpovědný za balení příslušné šarže.

Záznamy obsahují alespoň následující:

- a) název produktu,
- b) datum a čas jednotlivých balicích operací,
- c) jméno pracovníka odpovědného za balení,
- d) iniciály podpisů pracovníků, provádějících jednotlivé významné kroky během balení,
- e) záznam o ověření totožnosti a o souladu s instrukcí pro balení, výsledky průběžných výrobních kontrol,
- f) podrobnosti o prováděných postupech balení, s uvedením použitých typů výrobních zařízení, včetně balicích linek;
- g) předchozí produkt zpracovávaný na balicí lince
- h) pokud je to možné, vzorky potištěných obalů s označením čísla šarže, doby použitelnosti a dalších dotiskovaných údajů,
- i) poznámky o případných neobvyklých problémech a odchylkách od výrobního předpisu a instrukce pro balení, doplněné písemným vyjádřením odpovědného pracovníka, který odchylku schválil.
- j) množství, referenční označení nebo identifikační označení potištěných obalových materiálů a produktů vydaných k balení, množství poškozených nebo vrácených obalových materiálů a množství získaného produktu pro provedení odpovídající výtěžkové bilance.

Postupy a záznamy

Přejímka

4.19 Mají existovat písemné postupy pro příjem a záznamy o příjmu každé dodávky výchozí látky, primárního obalového a potíštěného obalu.

4.20 Záznamy o příjmu mají obsahovat:

- a) název materiálu uvedený na dodacím listu a na obalu s materiálem,
- b) vnitropodnikové označení materiálu, jeho referenční označení nebo obojí, liší-li se od názvu uvedeného v bodu a)
- c) datum příjmu,
- d) jméno dodavatele a dle možnosti i výrobce,
- e) číslo šarže nebo referenční číslo výrobce,
- f) celkové množství přijímaných materiálů a počet jednotlivých obalů,
- g) číslo přidělené materiálu při příjmu,
- h) další údaje (např. o stavu obalů při příjmu).

4.21 Mají existovat postupy pro vnitropodnikové označování, karanténu a skladování výchozích látek, obalových a jiných materiálů u kterých je to potřebné.

Vzorkování (způsob odběru vzorku)

4.22 Mají existovat závazné písemné postupy, které určují pracovníky, postupy a pomůcky pro odběr vzorků, množství odebraných vzorků a nutná opatření pro omezení rizika kontaminace nebo poškození kvality vzorkovaného materiálu (odkaz kapitola 6, bod 13).

Zkoušení

4.23 Mají existovat písemné postupy pro zkoušení výchozích látek, obalových materiálů a produktů v různých stupních výroby, upravující postupy, přístroje a zařízení, jichž se má při zkoušení používat. O provedených zkouškách mají být vedeny záznamy (viz kapitola 6 odstavec 17).

Ostatní

4.24 Mají existovat písemné postupy pro propouštění nebo zamítání výchozích látek, obalových materiálů a produktů. Postup pro propouštění konečných produktů kvalifikovanou osobou je v souladu s požadavky § 66 zákona.

4.25 Mají být vedeny záznamy o distribuci každé šarže konečných produktů, aby bylo v případě nutnosti umožněno stahování produktu z terénu (viz kapitola 8).

4.26 Pro následující činnosti mají existovat písemné postupy a o činnostech vedeny záznamy, včetně přijatých opatření a závěrů:

- validace,
- montáž a sestavování výrobních zařízení a jejich metrologické ověřování,
- údržba, čištění a sanitace,
- příprava, výcvik a školení pracovníků, jejich oblékání a hygienické chování,
- kontrola pracovního prostředí,
- opatření proti hmyzu a drobným živočichům,
- vyřizování stížností a/nebo reklamací,
- stahování produktů z oběhu,
- zacházení s produkty vrácenými zákazníkem.

4.27 Mají existovat jasné a srozumitelné návody k použití a obsluze pro všechna základní výrobní zařízení a přístroje.

4.28 Pro základní výrobní zařízení a přístroje mají být vedeny deníky, do nichž se zaznamenávají prováděné validace, kalibrace, údržba, čištění a/nebo opravy, včetně dat a jmen pracovníků, kteří tyto činnosti prováděli.

4.29 Ve výše uvedených denících jsou také vedeny záznamy o používání těchto zařízení a přístrojů (vyráběné produkty, číslo jejich šarží, data, jména pracovníků a označení pracoviště).

Kapitola 5 - Výroba

Zásady

Jednotlivé výrobní operace musí probíhat ve shodě s jednoznačně definovanými postupy a musí být zachovány zásady správné výrobní praxe, aby konečné produkty měly požadovanou jakost a odpovídaly požadavkům povolení k činnosti a rozhodnutí o registraci (registrační dokumentaci).

Obecně

5.1 Výroba má být prováděna a kontrolována kompetentními pracovníky.

5.2 Veškerá manipulace s materiály a produkty (např. převímka při dodání, uskladnění do karantény, vzorkování, další skladování, značení, výdej ke zpracování, zpracování, balení a distribuce) má probíhat podle písemných postupů nebo instrukcí, kde je to potřebné, má být pořízen zápis.

5.3 Všechny výchozí látky a obalové materiály mají být zkontrolovány, aby se ověřilo, že zásilka odpovídá objednavce. Vnější obaly, v nichž je zboží dodáno, mají být v případě potřeby očištěny a v souladu s předpisy označeny.

5.4 Je-li materiál dodán v poškozených obalech nebo vznikne-li jiná závada, která by mohla nepříznivě ovlivnit jakost materiálu, je třeba ji prošetřit vypracovat zápis a toto ohlásit oddělení kontroly jakosti.

5.5 Došlý materiál a konečné produkty mají být uvedeny ihned po jejich přijetí nebo po dokončení jejich výroby do karantény; karanténa může být fyzická nebo administrativní, a trvá do doby, než je materiál propuštěn k dalšímu zpracování nebo u konečného produktu k distribuci.

5.6 Jsou-li meziproducty nebo nerozplněné producty nakupovány, je nutno s nimi při dodání do závodu nakládat stejně jako s výchozími látkami.

5.7 Všechny výchozí látky, obaly a producty mají být skladovány za vhodných podmínek stanovených výrobcem přehledně, aby bylo možné jednotlivé šarže od sebe odlišit a aby docházelo k účinnému obratu zásob (podle zásady první do skladu, první ze skladu).

5.8 Podle potřeby se má provádět kontrola výtěžků a má se porovnávat shoda vyrobeného množství s množstvím použitých výchozích látek, aby se ověřilo, zda nedošlo k rozdílu, jež by překračovaly stanovené limity.

5.9 Zpracování různých produktů nemá probíhat v téže místnosti souběžně nebo těsně po sobě, pokud není zaručeno, že přitom nevzniká žádná nebezpečí záměny nebo křížové kontaminace.

5.10 Ve všech stupních zpracování mají být materiály i producty chráněny před mikrobiální nebo jinou kontaminací.

5.11 Při práci s prachovými výchozími látkami a producty je nutno přijmout zvláštní opatření, aby nevznikaly a nerozšiřovaly se prachové podíly. Toto je důležité zejména při zacházení s látkami vysoce účinnými nebo vyvolávajícími alergie.

5.12 Během celé výroby mají být všechny materiály, zásobníky na producty, výrobní zařízení a tam, kde je to třeba i celé místnosti neustále vhodně označeny nebo jinak identifikovány názvem zpracovávaného produktu nebo materiálu, obsahem léčivé látky (má-li přípravek různé obsahy léčivých látek) a číslem šarže. Je-li to možné, má být z označení patrný i probíhající výrobní stupeň.

5.13 Štítky označující zásobníky, výrobní zařízení nebo vyčleněná pracoviště mají být jednoznačné a čitelné, v souladu s normou platnou pro celý závod. Často je vhodné kromě slovních údajů na štítcích užívat pro rozlišení stavu (např. v karanténě, propuštěn kontrolou, zamítnut kontrolou, čistý) také barev.

5.14 Je potřebné kontrolovat, že dopravníková potrubí a jiná zařízení k transportu produktů z jednoho pracoviště na druhé jsou správně propojena.

5.15 Dle možnosti je potřebné vyloučit odchylky od pracovních pokynů a postupů. Odchylka má být písemně odsouhlasena k tomu kompetentním pracovníkem, a je-li potřebné, má se k odchylce vyjádřit i oddělení kontroly jakosti.

5.16 Přístup na pracoviště, kde probíhá výroba, má být omezen pouze na oprávněné pracovníky.

5.17 Obvykle je potřebné vyloučit, aby na pracovištích a výrobních zařízeních k výrobě léčivých přípravků docházelo ke zpracování produktů, jež nejsou léčivými přípravky.

Prevence křížové kontaminace ve výrobě

5.18 Musí být zabráněno kontaminaci výchozí látky nebo produktu jiným materiálem či produktem. Riziko křížové kontaminace vzniká, uvolňují-li se během procesu z výchozí látky, z produktu, ze zbytků v zařízení nebo z oděvů pracovníků nekontrolovatelně částičky prachu, plynů, páry, mlhy, aerosolů a organismů.

Závažnost rizika kontaminace je závislá na druhu kontaminace a produktu, který může být kontaminován. Mezi nejzávažnější zdroje kontaminace patří látky vyvolávající alergie, biologické přípravky obsahující živé organismy, některé hormony, cytotoxické látky a jiné silně účinné léčivé látky. Produkty, u kterých je riziko nejzávažnější, jsou produkty podávané v injekční formě, produkty podávané ve velkých dávkách a/nebo dlouhodobě.

- 5.19 Křížové kontaminaci lze předcházet vhodnými technickými nebo organizačními opatřeními, například :
- výroba probíhá v oddělených prostorech (je vyžadováno u přípravků jako jsou peniciliny, živé vakcíny, přípravky s obsahem živých bakterií a některé další biologické přípravky) nebo probíhá odděleně v čase (kampaňově) a po ukončení kampaně následuje odpovídající vyčištění pracoviště,
 - vybudováním propustí a zařízeními pro účinné odsávání vzduchu,
 - omezí se na minimum riziko kontaminace, způsobené recirkulací nebo vrácením neupraveného nebo nedostatečně upraveného vzduchu,
 - uvnitř prostor, kde jsou zpracovávány přípravky se zvýšeným rizikem křížové kontaminace, jsou používány zvláštní ochranné oděvy,
 - jsou používány čisticí a dekontaminační postupy, jejichž účinnost byla předem ověřena, protože nedokonalé čištění výrobních zařízení je nejběžnějším zdrojem křížové kontaminace,
 - pro výrobu jsou používány „uzavřené výrobní systémy“,
 - provádějí se zkoušky na přítomnost reziduí a využívá se označování zařízení štítky popisujícími v jakém stavu vyčištění se v daném okamžiku nacházejí.

5.20 Opatření prováděná k zabránění křížové kontaminace a jejich účinnost mají být pravidelně kontrolovány předem stanovenými postupy.

Validace

5.21 Validací studie mají být podporou správné výrobní praxi a mají se provádět v souladu s předem stanovenými postupy. Jejich výsledky a závěry jež z nich vplynuly, mají být dokumentovány.

5.22 Zavádí-li se nový výrobní předpis nebo pracovní postup, je potřebné prověřit, zda je vhodný pro rutinní výrobu. Má se prokázat, že postup výroby definovaný v předpisu, bude při použití předepsaných výchozích látek a zařízení reprodukovatelně poskytovat produkt vyhovující jakosti.

5.23 Závažné změny ve výrobním předpisu, včetně změn výchozích látek nebo výrobních zařízení, jež by mohly ovlivnit jakost a/nebo reprodukovatelnost výrobního procesu, mají být validovány.

5.24 Výrobní procesy a postupy mají být v určitých intervalech revalidovány, aby se ověřilo, že stále zaručují dosahování požadovaných výsledků.

Výchozí látky

5.25 Nákup výchozích látek je důležitá činnost, jež vyžaduje, aby příslušní pracovníci přesně a důkladně znali své dodavatele.

5.26 Výchozí látky se mají nakupovat pouze od schválených dodavatelů a výrobců, uvedených v příslušných specifikacích, a kde je to možné přímo od výrobců. Doporučuje se projednat s dodavatelem specifikace jakosti pro výchozí látky, stanovené jejich výrobcem. Je prospěšné, projednají-li se s výrobcem i s dodavatelem všechna hlediska výroby i kontroly příslušné výchozí látky, včetně požadavků na zacházení s nimi, na jejich značení a obaly a postupy při reklamacích a při zamítání nevyhovujících dodávek.

5.27 U každé dodávky má být přezkoumáno, zda obaly, v nichž látka došla, jsou neporušené a dobře uzavřené a zda souhlasí údaje na dodacím listu s údaji na štítcích dodavatele.

5.28 Tvoří-li dodávku materiálu více různých šarží, musí být považována pro účely odběru vzorků, zkoušení a propouštění každá šarže za samostatnou.

5.29 Výchozí látky musí být ve skladu přiměřeně označeny (viz kapitolu 5, odstavec 13). Na štítcích mají být alespoň tyto údaje:

- stanovený název látky a pokud pro látku existuje i vnitropodnikové referenční označení;
- číslo, přidělené materiálu při příjmu;
- kde je to potřebné stav obsahu balení (tj. v karanténě, ve zkoušení, propuštěno kontrolou, zamítnuto kontrolou);
- kde je to potřebné doba použitelnosti nebo datum, po kterém bude materiál nutno znovu přezkoušet.

Je-li skladové hospodářství zcela převedeno na počítačový systém, nemusí být všechny tyto údaje na štítku uvedeny.

5.30 Mají existovat vhodné postupy nebo opatření pro ověřování totožnosti obsahu každého jednotlivého obalu vstupního materiálu (láhve, kartónu, pytle). Obaly, z nichž byly odebrány vzorky, mají být označeny (viz kapitola 6, odstavec 13).

5.31 K výrobě smějí být používány pouze výchozí látky propuštěné oddělením kontroly jakosti jako vyhovující, pokud neuplynula doba jejich použitelnosti, nebo doba platnosti propuštění.

5.32 Výchozí látky musí být navažovány pověřenými osobami podle písemných postupů, aby se zajistilo, že správné materiály jsou přesně odváženy nebo odměřeny do čistých a správně označených obalů.

5.33 Každé odvážené nebo odměřené množství látky vydané ke zpracování má být ještě jednou nezávisle překontrolováno a o kontrole má být proveden záznam.

5.34. Výchozí látky vydané pro zpracování určité šarže produktu se mají ponechávat pohromadě a mají být jako celek výrazně označeny.

Výroba meziproduktů a nerozplněných produktů

5.35 Před zahájením výroby je potřebné ověřit, že pracoviště a výrobní zařízení jsou čistá a nevyskytují se zde jakékoliv jiné výchozí látky, produkty, jejich zbytky nebo dokumenty, které nejsou potřebné pro zahajovanou činnost.

5.36 Meziprodukty a nerozplněné produkty se mají uchovávat za vhodných podmínek.

5.37 Kritické procesy mají být validovány (viz stať Validace v této kapitole).

5.38 Mají se provádět všechny potřebné průběžné výrobní kontroly a kontroly pracovního prostředí a mají se o nich vést zápisy.

5.39 Jakákoliv významnější odchylka oproti očekávanému výtěžku je prověřena a zaznamenána.

Obaly

5.40 Nákupu, zacházení a kontrole primárních a potištěných obalů má být věnována obdobná péče jako výchozím látkám.

5.41 Zvláštní pozornost je potřebné věnovat potištěným obalům. Mají být uskladněny za bezpečných podmínek a zajištěny proti přístupu nepovolaných osob. Řezané štítky a jiné volné potištěné obaly mají být uchovávány a přenášeny v samostatných uzavřených obalech tak, aby nemohlo dojít k záměně. Potištěné obaly smějí být vydávány k použití pouze k tomu oprávněnými pracovníky, schváleným a dokumentovaným postupem.

5.42 Každá dodávka nebo šarže potištěných nebo primárních obalů má dostat určité referenční číselné označení nebo identifikační značku.

5.43 Zastaralé nebo neplatné primární obaly nebo potištěné obaly se mají likvidovat a o likvidaci se má pořádat zápis.

Balení

5.44 Při sestavování plánu balení je potřebné co nejvíce omezit nebezpečí křížové kontaminace, smíchání produktů nebo jejich záměn. Balení různých produktů nemají probíhat v bezprostřední blízkosti, není-li zajištěno jejich fyzické oddělení.

5.45 Před zahájením balení je potřebné ověřit, že pracoviště, plnicí linky, potiskovací stroje a jiná používaná zařízení byla důkladně vyčištěna, a že zde nejsou žádné produkty, materiály nebo dokumenty z předchozí šarže, nejsou-li potřebné pro zahajované balení. Ověření, že plnicí linka může být uvolněna k použití, má být prováděno podle standardního postupu (kontrolního dotazníku).

5.46 Název a číslo šarže zpracovávaného produktu má být viditelně umístěno na každém balicím pracovišti nebo lince.

5.47 Všechny k balení určené produkty a obaly mají být při přebírání oddělením balení zkontrolovány, zda jejich množství, totožnost a kvalita souhlasí s instrukcí pro balení.

5.48 Obaly, do nichž se má léčivý přípravek plnit mají být před rozplňováním čisté. Je potřebné se vyvarovat přítomnosti nepřípustných nečistot jako jsou skleněné střípky nebo kovové částičky.

5.49 Běžně by označování štítky mělo následovat bezprostředně po rozplnění produktu. a uzavření primárních obalů. Není-li tomu tak, je potřebné postupovat vhodným způsobem, tak aby nemohlo dojít k záměnám, smíchání produktů nebo k nalepení nesprávných štítků.

5.50 Jakékoliv dodatečné potiskování konečných produktů probíhající odděleně nebo současně s ostatním balením, má být kontrolováno a zaznamenáno. Provádí-li se potisk ručně, je nutno jej pozorně kontrolovat v pravidelných intervalech.

5.51 Zvláštní pozornost má být věnována používání nařezaných štítků a dodatečnému dotisku údajů potištěných obalů mimo balicí linku. Aby se předcházelo záměnám, dává se běžně přednost štítkům odvíjeným z role před volnými štítky.

5.52 Je potřebné kontrolovat správnou a spolehlivou funkci elektronických čtecích zařízení pro kontrolu kódů, zařízení k odpočítávání štítků a podobných zařízení.

5.53 Natištěné nebo vyražené údaje na obalech mají být výrazné, čitelné a odolné vůči vyblednutí nebo vymazání.

5.54 Kontrola přípravků na lince v průběhu balicí operace má zahrnovat stálé ověřování alespoň těchto bodů:

- a) celkový vzhled hotových balení,
- b) úplnost balení,
- c) rozplňování správného produktu do správných obalů,
- d) správnost dotiskovaných údajů,
- e) funkce kontrolního zařízení linky.

Vzorky odebrané z plnicí linky se již do šarže nemají vracet.

5.55 Produkty, během jejichž rozplňování došlo k nějaké neobvyklé okolnosti, se smějí vrátit do procesu až poté, když byly pracovníky, kteří jsou k tomu oprávněni, přezkoumány a shledány vyhovujícími. O této činnosti má být pořízen zápis.

5.56 Dojde-li při provádění celkové bilance k významnému a neobvyklému rozdílu mezi množstvím nerozplněného produktu, potištěných obalových materiálů a konečného produktu, je nutné prověřit příčinu a objasnit ji před propuštěním šarže.

5.57 Zůstanou-li po ukončení šarže obaly již označené kódem dané šarže, mají být tyto obaly zničeny a o jejich likvidaci má být pořízen zápis. Vracejí-li se do skladu potištěné obaly neoznačené kódem šarže, má být dodržen náležitý postup a o vrácení pořízen zápis.

Konečné produkty

5.58 Konečné produkty mají zůstat až do propuštění kontrolou v karanténě za zachování podmínek předepsaných výrobcem.

5.59 Postup hodnocení konečného přípravku a dokumentace požadované pro propuštění konečného produktu je popsán v kapitole 6 (Kontrola jakosti).

5.60 Po propuštění mají být konečné produkty skladovány jako použitelná zásoba za podmínek předepsaných výrobcem.

Zamítnuté, nezpracované a vrácené materiály

5.61 Zamítnuté materiály a produkty mají být zřetelně označeny a mají být uloženy odděleně na vymezeném místě s omezeným přístupem. Mají být vráceny dodavateli, nebo kde je to možné k přepracování nebo k likvidaci. Výše uvedené postupy mají být schváleny oprávněnými pracovníky a zaznamenány.

5.62 Přepracování nepropuštěných přípravků může být pouze výjimečné. Je přípustné pouze za předpokladu, že nebude mít žádný vliv na jakost konečného přípravku a splní-li produkt po přepracování požadavky specifikací, a proběhne-li přepracování definovaným způsobem, schváleným po vyhodnocení možných rizik. O přepracování je potřebné vést záznamy.

5.63 Zpracování všech podílů dřívějších výrobních šarží určitého produktu, které vyhovují požadavkům na jakost, přidáním do šarže stejného přípravku v určeném stupni zpracování má být předem schváleno. Toto zpracování má být provedeno v souladu s definovaným postupem, po vyhodnocení všech s tím spojených rizik, včetně případného vlivu na dobu použitelnosti přípravku. O zpracování je nutno pořídit záznam.

5.64 Oddělení kontroly jakosti má posoudit zda u hotového výrobku, který byl přepracován, nebo byl zpracován s podíly předtím vyrobené šarže, není potřebné zařadit další dodatečné zkoušky jakosti.

5.65 Produkty vrácené z terénu, které nebyly pod kontrolu výrobce, mají být zničeny, pokud není zcela nepochybné, že jejich jakost je vyhovující; v takovém případě lze uvažovat o jejich prodeji, přeznačení, nebo po kritickém vyhodnocení oddělením kontroly jakosti spojení s některou příští výrobní šarží a to v souladu s písemným postupem. Při rozhodování je potřebné brát v úvahu povahu výrobku, zvláštní skladové podmínky, jeho stav, historii a čas, který uplynul od původního propuštění. Vzniknou-li nějaké pochybnosti o jakosti produktu, nemá být znovu propuštěn k expedici a užívání; je však možné jeho zásadní chemické přepracování, aby se z materiálu získala zpět léčivá látka. Všechny tyto postupy mají být vhodně zaznamenány.

Kapitola 6 - Kontrola jakosti

Zásady

K úkolům kontroly jakosti patří vzorkování, sestavování specifikací, provádění zkoušek a organizační a písemné činnosti spojené s propuštěním, které zajišťují provedení nezbytných a odpovídajících zkoušek, a to, že materiály nejsou uvolněny ke zpracování a konečné produkty nejsou uvolněny k prodeji nebo expedici dříve, než je jejich jakost posouzena jako vyhovující. Kontrola jakosti se neomezuje na laboratorní činnosti, ale musí být zapojena při každém rozhodování, jež může mít vliv na jakost výrobku. Nezávislost útvaru kontroly jakosti na výrobním úseku je základním předpokladem pro úspěšnost jeho činnosti (viz také kapitola 1).

Obecně

6.1 Každý držitel povolení k výrobě má mít oddělení kontroly jakosti. Toto oddělení má být nezávislé na ostatních odděleních a má být vedeno pracovníkem, který má příslušnou kvalifikaci a zkušenosti a má k dispozici jednu nebo více kontrolních laboratoří. Musí být k dispozici přiměřené zdroje, aby bylo zajištěno, že všechna opatření kontroly jakosti budou účinně a spolehlivě prováděna.

6.2 Hlavní povinnosti pracovníka odpovědného za kontrolu jakosti jsou uvedeny v kapitole 2. Oddělení kontroly jakosti jako celek má také další povinnosti jako jsou: určovat, validovat a zavádět postupy kontroly jakosti, uchovávat referenční vzorky výchozích látek a produktů, zajišťovat správné označování obalových jednotek materiálů a produktů, zajišťovat sledování stability produktů, spolupracovat při šetření reklamací na jakost produktů, atd. Všechny tyto činnosti mají být prováděny podle písemných postupů a pokud je to nezbytné i zaznamenávány.

6.3 Posuzování konečných produktů má zahrnovat všechny významné faktory, včetně výrobních podmínek, výsledků průběžných výrobních kontrol, posouzení výrobní dokumentace (včetně balení), shody se specifikací pro konečný produkt a posouzení konečného balení.

6.4 Pracovníci kontroly jakosti mají mít podle potřeby přístup do výrobních prostor z důvodu vzorkování a v případě potřeby prošetřování.

Správná praxe v kontrole jakosti

6.5 Prostory a zařízení v kontrolních laboratořích mají splňovat obecné i speciální požadavky na laboratoře kontroly jakosti uvedené v kapitole 3.

6.6 Počet a kvalifikace pracovníků, prostory a zařízení laboratoří mají být přiměřené úkolům, které vyplývají z povahy a rozsahu výrobních činností. Jsou-li k tomu konkrétní důvody, lze připustit využívání externích laboratoří v souladu se zásadami uvedenými v kapitole 7 „kontrola ve smlouvě“. Využívání smluvní kontroly má být uvedeno v záznamové dokumentaci kontroly jakosti.

Dokumentace

6.7 Laboratorní dokumentace se má řídit zásadami uvedenými v kapitole 4. Na útvaru kontroly jakosti má být snadno dostupná následující dokumentace:

- specifikace,
- postupy vzorkování,
- zkušební postupy a záznamy o provedených zkouškách (včetně analytických pracovních listů nebo laboratorních záznamníků nebo obojího),
- zkušební protokoly nebo analytické certifikáty nebo obojí,
- údaje o kontrolách prostředí tam, kde je to požadováno,
- záznamy o validacích analytických metod, tam kde je to vhodné,

- postupy kalibrace přístrojů a údržby zařízení a záznamy o jejich provádění.

6.8 Veškerá dokumentace kontroly jakosti, která se vztahuje k záznamům o výrobě šarže, se uchovává nejméně jeden rok po uplynutí doby použitelnosti dané šarže a nejméně pět let po osvědčení uvedeném v § 66 odst. 3 zákona.

6.9 Pro některé druhy údajů (např. výsledky zkoušek, výtěžky, kontroly prostředí, ...) se doporučuje uchovávat záznamy způsobem, umožňujícím hodnocení trendu.

6.10 Kromě údajů, jež jsou součástí záznamů o výrobě šarže, se mají uchovávat i další údaje, obsažené např. v laboratorních záznamnících; údaje mají být snadno dostupné.

Vzorkování

6.11 Vzorkování se má provádět podle schválených písemných postupů, v nichž má být uvedeno následující:

- způsob vzorkování,
- zařízení a pomůcky, kterých se má použít,
- množství vzorku, které se má odebrat,
- návod pro požadované dělení vzorku,
- typ vzorkovnice včetně zvláštních požadavků
- způsob identifikace ovzorkovaných obalových jednotek,
- zvláštní opatření, zejména při vzorkování sterilních nebo škodlivých materiálů,
- podmínky uchovávání,
- návod k čištění a uchovávání zařízení a pomůcek pro vzorkování.

6.12 Vzorky mají být reprezentativní pro šarži materiálu nebo produktu, z níž byly odebrány. Mohou být odebírány také další vzorky, pomocí kterých se mají sledovat kritické části výroby (např. začátek nebo konec výroby).

6.13 Vzorkovnice mají být označeny štítkem udávajícím úplnou identifikaci materiálu, číslo šarže, datum vzorkování a identifikaci obalové jednotky, ze které byl vzorek odebrán.

6.14 Z každé šarže konečných produktů mají být uchovávány referenční vzorky po dobu nejméně jednoho roku po uplynutí doby použitelnosti. Konečné produkty se obvykle uchovávají v konečném balení za doporučených podmínek skladování. Vzorky výchozích látek (pokud nejde o rozpouštědla, plyny a vodu) se mají uchovávat po dobu nejméně dvou let od propuštění konečného produktu, dovoluje-li to jejich stabilita. Množství referenčních vzorků materiálů a produktů má být dostatečné pro úplné přezkoušení. Další pokyny týkající se referenčních a retenčních vzorků jsou uvedeny v Doplňku 19.

Zkoušení

6.15 Analytické metody mají být validovány. Všechny zkušební postupy popsané v registrační dokumentaci se mají provádět schválenými metodami.

6.16 Získané výsledky se mají zaznamenávat a kontrolovat, zda jsou vzájemně shodné. Všechny výpočty mají být kriticky ověřovány.

6.17 O provedených zkouškách se mají pořizovat záznamy, které uvádějí alespoň následující údaje:

- a) název materiálu nebo produktu, kde je potřebné i lékovou formu,
- b) číslo šarže, případně výrobce, dodavatele, nebo obojí,
- c) odkaz na příslušnou specifikaci a postupy zkoušení,
- d) výsledky zkoušek, včetně učiněných zjištění a výpočtů a odkazů na analytické certifikáty,
- e) data zkoušení,
- f) parafy pracovníků, kteří zkoušky provedli,
- g) parafy pracovníků, kteří zkoušky případně výpočty ověřili,
- h) jednoznačný výrok o propuštění nebo zamítnutí (nebo jiné rozhodnutí) s uvedením data a s podpisem určeného odpovědného pracovníka.

6.18 Všechny průběžné výrobní kontroly, včetně těch, které provádějí pracovníci výroby ve výrobních prostorech, mají být prováděny postupy schválenými útvarem kontroly jakosti, a jejich výsledky se mají zaznamenávat.

6.19 Zvláštní pozornost má být věnována kvalitě zkoumadel, odměrného nádobí a roztoků, referenčních látek a živných půd. Mají být připravovány podle písemných postupů.

6.20 Zkoumadla připravovaná do zásoby mají být označena datem přípravy a podpisem pracovníka, který je připravoval. U nestálých zkoumadel a živých půd má být na štítku uvedena doba jejich použitelnosti a podmínky jejich uchovávání. U odměrných roztoků má být navíc uvedeno datum posledního stanovení titru a aktuální hodnota titru.

6.21 Tam, kde je to nezbytné, má být každé balení látky, používané při zkoušení (např. zkoumadla nebo referenční látky) označeno datem přijetí. Mají být dodržovány návody k jejímu používání a uchovávání. V některých případech může být nezbytné provést při přejímce zkoumadla nebo před jeho použitím zkoušku totožnosti, případně další zkoušky.

6.22 Laboratorní zvířata, kterých se používá při zkoušení složek, materiálů nebo produktů mají být, je-li to třeba, před použitím ponechána v karanténě. Mají být chována a sledována tak, aby bylo zajištěno, že budou způsobilá pro zamýšlené použití. Mají být identifikována a mají se vést záznamy o jejich používání.

Průběžný program stability - On-going stability programme

6.23 Po uvedení přípravku na trh je třeba sledovat stabilitu léčivého přípravku v souladu s vhodným průběžným programem, který umožní odhalit veškeré problémy se stabilitou (např. změny v hladině nečistot nebo v disolučním profilu) související se složením prodáváného balení.

6.24 Účelem průběžného programu stability je sledovat přípravek po celou dobu použitelnosti a stanovit, zda přípravek i nadále splňuje, nebo lze předpokládat, že splní, specifikace za deklarovaných podmínek pro uchovávání.

6.25 To se týká především léčivého přípravku v obalu, v němž se prodává, ale je třeba zároveň zvážit i zahrnutí nerozplněných přípravků do tohoto programu. Například pokud se nerozplněný přípravek uchovává po dlouhou dobu před zabalením a/nebo dodáním z místa výroby na místo, kde je balen, je třeba zhodnotit a zkoumat vliv na stabilitu přípravku v podmínkách okolního prostředí. Kromě toho je třeba vzít v úvahu i meziprodukty, které jsou skladovány a používány po delší období. Studie stability u rekonstituovaného přípravku se provádějí během vývoje přípravku a není třeba je sledovat průběžně. Nicméně v případě potřeby lze monitorovat i stabilitu rekonstituovaného přípravku.

6.26 Průběžný program stability by měl být popsán v písemném protokolu podle obecných pravidel uvedených v kapitole 4 a výsledky by měly být formalizovány ve zprávě. Zařízení používané pro účely průběžného programu stability (mimo jiné stabilitní komory) je třeba kvalifikovat a udržovat v souladu s obecnými pravidly stanovenými v kapitole 3 a v doplňku 15.

6.27 Protokol průběžného programu stability by měl zahrnovat celou dobu použitelnosti až do jejího ukončení a měl by, mimo jiné, zahrnovat následující parametry:

- počet šarží podle síly a různých velikostí šarží, pokud se uplatňují,
- příslušné fyzikální, chemické, mikrobiologické a biologické zkušební metody,
- kritéria přijatelnosti,
- odkazy na zkušební metody,
- popis systému (systémů) uzávěru primárního obalu,
- zkušební intervaly (časové body),
- popis podmínek uchovávání (používají se standardizované podmínky ICH pro dlouhodobé stabilitní studie, a to v souladu s údaji uvedenými na obalu přípravku),
- další parametry, které lze uplatnit pro konkrétní léčivý přípravek.

6.28 Protokol průběžného programu stability se může lišit od protokolu původní dlouhodobé studie stability předložené v rámci registrační dokumentace za předpokladu, že je to v protokolu zdůvodněno a zdokumentováno (např. frekvence zkoušení nebo aktualizace na základě doporučení ICH).

6.29 Počet šarží a frekvence zkoušení by měly poskytovat dostatečné množství dat pro provedení analýzy trendů. Pokud není zdůvodněno jinak, je třeba do programu stability zahrnout minimálně jednu šarží za rok od každé síly vyráběného přípravku a od každého typu vnitřního obalu, pokud je to relevantní (s výjimkou případů, kde v daném roce nebyla vyrobena žádná šarže). U přípravků, kde dlouhodobé sledování stability běžně vyžaduje zkoušení za použití zvířat a není k dispozici žádná vhodná alternativní validovaná metoda, může se ve frekvenci zkoušení zohlednit přístup poměru rizik a přínosů. Principy „bracketing“ a „matrixing“ lze uplatnit, pokud jsou v protokolu vědecky odůvodněny.

6.30 V určitých situacích je třeba do průběžného programu stability začlenit další šarže. Například průběžnou studii stability je třeba provést po každé významné změně nebo významné odchylce v postupu nebo balení. Jakékoliv operace přepracování, opakovaného zpracování nebo zpětného získávání jsou podnětem pro zvážení zařazení takových šarží do programu.

6.31 Výsledky průběžných studií stability by měly být k dispozici klíčovým pracovníkům a zvláště pak kvalifikované osobě. Pokud průběžné studie stability probíhají na jiném místě než v místě výroby nerozplněného nebo konečného přípravku, je třeba, aby zúčastněné strany uzavřely písemnou dohodu. Výsledky průběžných studií stability by měly být k dispozici v místě výroby pro účely kontroly ze strany příslušného orgánu.

- 6.32 Výsledky mimo specifikace nebo významné atypické trendy mají být prošetřeny. O veškerých potvrzených výsledcích mimo specifikace nebo významných negativních trendech má být informován příslušný orgán. V souladu s kapitolou 8 pokynů pro SVP a při konzultaci s příslušným kompetentním orgánem se zváží možný dopad na šarže uvedené na trh.
- 6.33 Shrnutí všech získaných dat, včetně jakýchkoliv předběžných závěrů programu, musí mít písemnou podobu a musí být evidováno. Toto shrnutí je třeba pravidelně přehodnocovat.

Kapitola 7 - Smluvní výroba a laboratorní kontrola

Zásady

Smluvní výroba a kontrola musí být jasně vymezena, dohodnuta a kontrolována, aby se zabránilo nedorozuměním, jejichž důsledkem by mohla být nevyhovující jakost produktu nebo provedené práce. Mezi objednatelem a příjemcem smlouvy musí existovat písemná smlouva, která jednoznačně stanoví povinnosti obou stran. Ve smlouvě musí být jednoznačně uveden způsob, jakým bude kvalifikovaná osoba, která propouští jednotlivé šarže produktu k prodeji, uplatňovat svou plnou zodpovědnost.

Obecně

- 7.1 Má existovat písemná smlouva, upravující výrobu a/nebo kontrolu sjednanou ve smlouvě včetně související dohody o technických otázkách.
- 7.2 Všechny dohody o smluvní výrobě a kontrole, včetně všech navržených technických a jiných změn mají být v souladu s rozhodnutím o registraci (včetně údajů uvedených v registrační dokumentaci) pro příslušný léčivý přípravek.

Objednatel

- 7.3 Objednatel odpovídá za posouzení schopnosti příjemce smlouvy úspěšně provádět požadovanou činnost a za to, že prostřednictvím smlouvy zajistí dodržování SVP podle zásad uvedených v těchto pokynech.
- 7.4 Objednatel má příjemci smlouvy poskytnout veškeré informace nezbytné pro správné provádění smluvních činností v souladu s rozhodnutím o registraci (včetně údajů uvedených v registrační dokumentaci) a s ostatními obecně závaznými předpisy. Objednatel má zajistit, aby si příjemce smlouvy byl plně vědom všech rizik, jež jsou s produktem nebo prací spojena a která by mohla způsobit ohrožení jeho prostor, zařízení, pracovníků, jiných materiálů nebo produktů.
- 7.5 Objednatel má zajistit, aby všechny zpracované produkty nebo materiály dodané mu příjemcem smlouvy vyhovovaly příslušným specifikacím nebo aby produkty byly propuštěny kvalifikovanou osobou.

Příjemce smlouvy

- 7.6 Příjemce smlouvy musí mít odpovídající prostory a zařízení, znalosti a zkušenosti a kompetentní pracovníky pro úspěšné provádění prací objednaných objednatelem. Smluvní výrobu nebo kontrolu může převzít pouze výrobce nebo laboratoř, kteří vlastní povolení k výrobě.
- 7.7 Příjemce smlouvy má zajistit, aby všechny produkty a materiály, které jsou mu dodávány, byly způsobilé pro zamýšlený účel.
- 7.8 Příjemce smlouvy nemá přesunout žádnou práci, která mu byla v rámci smlouvy svěřena, na třetí osobu bez předchozího posouzení a schválení příslušného ujednání ze strany objednatele. Dohoda mezi příjemcem smlouvy a třetí osobou má zajišťovat stejnou informovanost o výrobě a kontrole jakosti, jako je mezi původním objednatelem a příjemcem smlouvy.
- 7.9 Příjemce smlouvy nemá provádět žádnou činnost, která by mohla mít nepříznivý vliv na produkt vyráběný nebo zkoušený pro objednatele.

Smlouva

- 7.10 Mezi objednatelem a příjemcem smlouvy má být uzavřena smlouva, která má stanovovat jejich odpovědnosti vzhledem k výrobě a kontrole produktu. Dohoda o technických otázkách má být vypracována kompetentními osobami přiměřeně znalými farmaceutické technologie, laboratorní kontroly a správné výrobní

praxe. Všechny dohody týkající se výroby a kontroly musí být odsouhlaseny oběma smluvními stranami a musí být v souladu s rozhodnutím o registraci (včetně údajů uvedených v registrační dokumentaci).

7.11 Ve smlouvě má být stanoven způsob, kterým kvalifikovaná osoba, která bude šarži propouštět do distribuce, zajistí, že každá šarže byla vyrobena a kontrolována v souladu s požadavky rozhodnutí o registraci (včetně údajů uvedených v registrační dokumentaci).

7.12 Ve smlouvě má být jednoznačně uvedeno, kdo je odpovědný za nákup, zkoušení a propouštění materiálů, za zpracování a kontrolu jakosti, včetně průběžných výrobních kontrol, a kdo odpovídá za odběr vzorků a za jejich zkoušení. V případě smluvní kontroly má smlouva určovat, zda má příjemce smlouvy odebírat vzorky na pracovišti výrobce.

7.13 Záznamy o výrobě, kontrole jakosti a o distribuci a referenční vzorky mají být uchovávány objednatelem nebo mu mají být dostupné. Všechny záznamy, jež jsou důležité pro posouzení jakosti produktu v případě reklamací nebo podezření na závadu, musí být objednateli dostupné a musí být uvedeny v jeho postupech pro reklamace a stahování.

7.14 Smlouva má opravňovat objednatele k inspekcím a auditům pracoviště příjemce smlouvy.

Kapitola 8 - Reklamace a stahování přípravků

Zásady

Všechny reklamace a jiné informace týkající se možné závady produktu musí být pečlivě prověřeny podle písemných postupů. Pro všechny nepředvídané skutečnosti má být navržen systém pro rychlé a účinné stahování produktů, které jsou vadné nebo u kterých je podezření na závadu.

Reklamace

8.1 Má být určen pracovník odpovědný za vyřizování reklamací a přijímání potřebných nápravných opatření; má mít dostatečný počet pracovníků, kteří mu v této činnosti pomáhají. Není-li tento pracovník současně kvalifikovanou osobou, je nutné, aby kvalifikovaná osoba byla informována o každé reklamaci, jejím prošetření a o každém stahování přípravku.

8.2 Mají být vypracovány písemné postupy pro evidenci a vyřizování stížností a reklamací na případné závady přípravků a postupy pro jejich stahování.

8.3 O každé reklamaci na závadu výrobku má být pořízen zápis, obsahující všechny podrobnosti a reklamace má být důkladně prošetřena. Obvykle se má na prošetřování reklamací a stížností zúčastnit pracovník odpovědný za kontrolu jakosti.

8.4 Je-li zjištěna závada v určité šarži, nebo je-li na závadu podezření, je třeba posoudit, zda mají být zkontrolovány i jiné šarže, nemají-li stejnou vadu. Zejména je potřebné prověřit šarže, které mohou obsahovat přepracovanou část vadné šarže.

8.5 Všechna opatření a rozhodnutí provedená v důsledku reklamace mají být zaznamenána s odkazem na příslušný záznam o šarži.

8.6 Záznamy o reklamacích mají být pravidelně prověřovány, aby se prokázalo, zda nebudou objeveny specifické nebo opakovaně se vyskytující problémy vyžadující prošetření a případné stažení přípravků z trhu

8.7 Zvláštní pozornost by měla být věnována zjištění, zda příčinou reklamace není padělání.

8.8 Státní ústav pro kontrolu léčiv a Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv dle své působnosti mají být informovány, zvažuje-li výrobce zásahy související s možnou výrobní chybou, sníženou jakostí přípravku, odhaleným paděláním nebo jiným závažným kvalitativním problémem.

Stahování

8.9 Má být určen pracovník odpovědný za organizaci a koordinaci stahování přípravků z trhu; má mít dostatečný počet pracovníků, kteří mu v této činnosti pomáhají, aby bylo možné uskutečnit všechna opatření s náležitou rychlostí. Tento pracovník má být zpravidla nezávislý na oddělení prodeje a marketingu. Není-li tento pracovník současně kvalifikovanou osobou, tato má být informována o každém stahování produktu.

8.10 Mají být vypracovány písemné postupy pro organizování postupů stahování, tyto postupy mají být pravidelně kontrolovány a dle potřeby novelizovány.

8.11 Postupy stahování přípravků mají být připraveny tak, aby je bylo možno kdykoliv okamžitě zahájit.

8.12 Kompetentní úřady ve všech státech, do kterých mohly být přípravky distribuovány, mají být okamžitě informovány v případech, kdy mají být přípravky stahovány, z důvodu závady nebo podezření na ni.

8.13 Pracovníkům pověřeným organizací stahování přípravků mají být rychle k dispozici záznamy o distribuci, které mají obsahovat dostatečné údaje o distributorech a přímých zákaznících (s adresami, faxovými a telefonními čísly /během pracovní doby i po ní/, s čísly šarží a dodanými množstvími), včetně exportovaných přípravků a vzorků pro lékaře.

8.14 Stažené výrobky mají být patřičně označeny a uskladněny odděleně na bezpečném místě, až do rozhodnutí o jejich dalším osudu.

8.15 O průběhu stahování mají být vedeny záznamy a po ukončení stahování má být vypracována zpráva, obsahující celkovou bilanci, množství produktu, které bylo dodáno na trh a množství, které se podařilo vrátit zpět.

8.16 Namátkově má být prověřována účinnost postupů stahování.

Kapitola 9 - Vnitřní inspekce

Zásady

Vnitropodnikové (vnitřní) inspekce se mají provádět za účelem stálé kontroly toho, jak jsou plněny a dodržovány zásady správné výrobní praxe a za účelem navržení potřebných nápravných opatření.

9.1 Podle předem stanoveného plánu mají být v pravidelných časových intervalech prověřováni pracovníci, budovy a zařízení, dokumentace, výrobní postupy, kontroly jakosti, distribuce, vyřizování reklamací a stahování přípravků z trhu, cílem vnitřní inspekce je posoudit, jsou-li výše uvedené oblasti v souladu se zásadami zabezpečování jakosti.

9.2 Vnitropodniková inspekce má být prováděna podrobně a nezávisle určenými kompetentními pracovníky závodu (může být určen pouze jeden kompetentní pracovník). Vhodné mohou být inspekce (audity) prováděné externími odborníky.

9.3 O všech vnitropodnikových inspekcích mají být pořizeny záznamy. Tyto zprávy mají obsahovat všechna zjištění učiněná během inspekce, a tam kde je to vhodné, i návrhy nápravných opatření. Mají být vedeny písemné zprávy o opatřeních uskutečněných na základě inspekce.