

# VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI - DOPLNĚK 13

## VÝROBA HODNOCENÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

VDÁNÍ PROSINEC 2003

Platnost od 1.1.2004

### ZÁSADY

Hodnocené léčivé přípravky by měly být vyráběny v souladu se zásadami a podrobnými pokyny správné výrobní praxe léčivých přípravků (Pravidla pro léčivé přípravky v Evropském společenství, svazek IV<sup>1</sup>). Ostatní pokyny publikované Evropskou komisí by měly být zohledněny podle potřeby a s ohledem na fázi vývoje přípravku. Postupy musejí být natolik flexibilní, aby do nich bylo možno promítnout změny související s prohlubováním znalostí o procesu a odpovídající fázi vývoje přípravku.

V klinickém hodnocení mohou být rizika pro subjekty účastnící se studie větší než pro pacienty, jenž se léčí léčivými přípravky, které již byly dány do oběhu. Uplatnění správné výrobní praxe ve výrobě hodnocených léčivých přípravků má zajistit, aby nebyly subjekty hodnocení vystaveny riziku a aby výsledky klinického hodnocení nebyly zkresleny nedostatečnou bezpečností, jakostí či účinností způsobenou neuspokojivým výrobním procesem. Dalším cílem je zajistit, aby bylo dosaženo souladu mezi jednotlivými šaržemi téhož hodnoceného léčivého přípravku používaného ve stejném či jiném klinickém hodnocení a aby byly změny vyvstávající v průběhu vývoje hodnoceného léčivého přípravku a jejich odůvodnění adekvátně zdokumentovány. Výroba hodnocených léčivých přípravků je ve srovnání s přípravky na trhu složitější v tom smyslu, že ještě nejsou zavedeny rutinní postupy, liší se forma různých klinických hodnocení, liší se následně i vzhled obalů, často je třeba provádět randomizaci a zaslepení a zvyšuje se riziko vzájemné kontaminace a záměny. Kromě toho mohou být poznatky o účinnosti a toxicitě přípravku neúplné, může chybět kompletní validace procesu nebo mohou být používány přípravky dříve uvedené na trh, které jsou přebalovány nebo určitým způsobem modifikovány.

Tyto změny vyžadují, aby pracovníci plně rozuměli správné výrobní praxi vztahující se na hodnocené léčivé přípravky a aby byli v této oblasti proškoleni. Je zapotřebí spolupracovat se zadavatelem hodnocení, kteří nesou v konečném důsledku veškerou odpovědnost za všechny aspekty klinického hodnocení, a to včetně jakosti hodnocených léčivých přípravků. Složitější charakter výrobních operací vyžaduje vysoce efektivní systém jakosti.

Tato příloha obsahuje zároveň i pokyny vztahující se na objednávání, přepravu a vracení dodávek léčivých přípravků pro klinické hodnocení. Tyto pokyny představují rozhraní a zároveň doplněk k pokynům pro správnou klinickou praxi.

### POZNÁMKA

Subjekty účastnící se hodnocení mohou obdržet i jiné přípravky, než je hodnocený přípravek, placebo nebo srovnávací přípravek. Takovéto přípravky mohou být použity jako podpůrné nebo nouzové léky pro účely preventivní, diagnostické nebo léčebné nebo jako přípravky zajišťující, aby se subjektu dostalo odpovídající zdravotní péče. Zároveň se mohou používat v souladu s protokolem pro účely vyvolání fyziologické reakce. Tyto přípravky nejsou zahrnuty do definice hodnoceného léčivého přípravku a dodávat je může buď zadavatel nebo zkoušející. Zadavatel by měl zajistit, aby byly v souladu s ohlášením klinického hodnocení/žádostí o povolení klinického hodnocení a aby jejich jakost odpovídala, co se týče jejich zdroje, účelům hodnocení, bez ohledu na to, zda jsou předmětem registrace a zda byly přebaleny. Pro tento úkol se doporučuje využít poradenství a účasti kvalifikované osoby.

### DEFINICE

#### Zaslepení (Blinding)

Proces, jehož pomocí je jedné nebo několika zúčastněným stranám hodnocení znemožněno zjistit, jaká léčba byla komu přidělena. Jednoduché zaslepení obvykle znamená, že subjekt (subjekty) hodnocení není seznámen s tímto faktem, dvojité zaslepení obvykle znamená, že subjekt(subjekty), zkoušející, monitor a v některých případech i osoby analyzující údaje hodnocení neznají přiřazení léčebných postupů. V souvislosti s hodnoceným léčivým přípravkem znamená zaslepení záměrné skrytí identity přípravku v souladu s pokyny zadavatele. Odslepení znamená odhalení identity zaslepených přípravků.

#### Klinické hodnocení (Clinical trial)

<sup>1</sup> V ČR jako pokyn SÚKL VYR-32 Pokyny pro správnou výrobní praxi

Jakékoliv hodnocení prováděné na lidských subjektech mající za cíl zjistit nebo ověřit klinické, farmakologické a/nebo jiné farmakodynamické účinky hodnoceného přípravku (přípravků) a/nebo stanovit jeho (jejich) případné nežádoucí účinky a/nebo studovat absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování jednoho nebo více hodnocených léčivých přípravků s cílem potvrdit bezpečnost a/nebo účinnost tohoto přípravku (přípravků).

#### **Srovnávací přípravek (Comparator product)**

Hodnocený léčivý přípravek nebo léčivý přípravek v oběhu (tj. aktivní kontrola) nebo placebo používané pro účely klinického hodnocení ke srovnání.

#### **Hodnocený léčivý přípravek (Investigational medicinal product)**

Léková forma účinné látky nebo placebo, které se hodnotí nebo používají jako referenční v klinickém hodnocení, včetně registrovaného léčivého přípravku, pokud je používán nebo zhotoven (zpracován nebo balen) odlišně od registrované formy nebo pokud se používá pro neregistrovanou indikaci nebo pokud se používá pro zjištění dalších informací o registrované formě.

#### **Vnitřní obal (Immediate packaging)**

Nádobka nebo jiná forma balení, která je v bezprostředním kontaktu s léčivým přípravkem nebo hodnoceným léčivým přípravkem.

#### **Zkoušející (Investigator)**

Osoba odpovědná za provádění klinického hodnocení v místě hodnocení. Pokud hodnocení provádí skupina osob v jednom místě hodnocení, pak je zkoušející odpovědným vedoucím této skupiny a může se nazývat hlavní zkoušející.

#### **Výrobce/dovozce hodnocených léčivých přípravků (Manufacturer/Importer of Investigational Medicinal Product)**

Jakýkoliv držitel povolení výroby/dovozu podle článku 13.1 směrnice 2001/20/ES<sup>2</sup>.

#### **Objednávka (Order)**

Pokyny ke zpracování, balení a/nebo dodávání určitého počtu balení hodnoceného léčivého přípravku (přípravků).

#### **Vnější obal (Outer packaging)**

Obal, v němž je umístěn vnitřní obal.

#### **Složka specifikací přípravku (Product Specification File)**

Referenční dokument obsahující složky nebo odkazující na složky se všemi informacemi nutnými k přípravě písemných pokynů ke zpracování, balení, zkouškám kontroly jakosti, propouštění šarží a dodávání hodnoceného léčivého přípravku.

#### **Randomizace (Randomisation)**

Postup zařazování subjektů hodnocení do léčebných či kontrolních skupin využívající při tomto zařazování prvků náhodnosti.

#### **Randomizační kódy (Randomisation Code)**

Seznam, v němž je uvedeno, jaká léčba byla v procesu randomizace jednotlivým subjektům přidělena.

#### **Dodávání (Shipping)**

Příprava dodávky a dodávka objednaných léčivých přípravků určených pro klinické hodnocení.

#### **Zadavatel (Sponsor)**

Fyzická osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přebírá odpovědnost za započítání, řízení a/nebo financování klinického hodnocení.

### **ŘÍZENÍ JAKOSTI**

1. Systém jakosti navržený, zavedený a ověřený výrobcem nebo dovozcem by měl být popsán v písemných postupech, které jsou k dispozici zadavateli a které zohledňují zásady a pokyny správné výrobní praxe vztahující se na hodnocené léčivé přípravky.
2. Specifikace přípravku a výrobní pokyny lze v průběhu vývoje měnit, ale je třeba zajistit úplnou kontrolu a dohledatelnost těchto změn.

### **PRACOVNÍCI**

3. Všichni pracovníci pracující s hodnocenými léčivými přípravky by měli být patřičně proškoleni v požadavcích specifických pro tento typ přípravků.

---

<sup>2</sup> V ČR v § 38a odst. 1 zákona č. 79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

4. Kvalifikovaná osoba by měla nést odpovědnost především za zajištění toho, aby byly zavedeny systémy, které splňují požadavky stanovené v tomto Doplnku, a tudíž by měla mít široké znalosti procesů farmaceutického vývoje a procesů klinického hodnocení.

Pokyny pro kvalifikovanou osobu v souvislosti s osvědčováním hodnocených léčivých přípravků jsou uvedeny v odstavcích 38 až 41.

## **PROSTORY A VYBAVENÍ**

5. Poznání toxicity, účinnosti a senzibilizačního potenciálu může být u hodnocených léčivých přípravků neúplné, což zvyšuje potřebu minimalizovat veškerá rizika křížové kontaminace. Konstrukční řešení zařízení a prostor, způsoby kontroly/zkoušení a limity přijatelnosti, které se mají uplatnit po čišťení, mají odpovídat povaze těchto rizik. Tam kde je to vhodné je třeba kampaňovitou výrobou. Při rozhodování o výběru rozpouštědla pro čisticí přípravek je třeba brát v úvahu rozpustnost produktu.

## **DOKUMENTACE**

### **Specifikace a instrukce**

6. Specifikace (výchozích surovin, primárních obalových materiálů, meziproductů, nerozplněných přípravků a konečných přípravků), výrobní předpisy a instrukce pro zpracování a balení by měly být maximálně podrobné a odpovídat současnému stavu poznatků. V průběhu vývoje by měly být pravidelně přehodnocovány a dle potřeby aktualizovány. Každá nová verze by měla zohlednit nejnovější údaje, aktuálně používanou technologii, regulační požadavky a požadavky lékopisu, a měla by umožňovat dohledání předchozího dokumentu. Veškeré změny je třeba provádět podle písemného postupu, který by měl zohlednit veškeré dopady na jakost přípravku, jako např. na stabilitu a bioekvivalenci.

7. Odůvodnění změn by měla být zaznamenávána a vliv změny na jakost přípravku a na probíhající klinická hodnocení by měl být vyšetřen a zdokumentován.

### **Objednávka**

8. Objednávka by měla znít na zpracování a/nebo balení určitého počtu balení a/nebo jejich dodání a měla by být předána jménem zadavatele výrobcí. Objednávka by měla být písemná (ačkoliv je možné i její předání elektronickou formou) a natolik přesná, aby neobsahovala nejednoznačnosti. Měla by být formálně autorizována a odkazovat na složku specifikací přípravku a případně na protokol příslušného klinického hodnocení.

### **Složka specifikací přípravku**

9. Složka specifikací přípravku (viz Definice) by měla být průběžně aktualizována v souladu s tím, jak postupuje vývoj přípravku, a zajišťovat patřičnou dohledatelnost předchozích verzí. Složka specifikací přípravku by měla zahrnovat následující dokumenty nebo na ně odkazovat:

- specifikace a postupy zkoušení pro výchozí suroviny, obalové materiály, meziproducty, nerozplněné a konečné přípravky,
- výrobní postupy,
- průběžné výrobní kontroly včetně metodik,
- kopii schváleného označení na obalu,
- příslušné protokoly klinického hodnocení a randomizační kódy,
- příslušné technické části smlouvy s objednateli,
- údaje o stabilitě,
- podmínky pro uchovávání a přepravu.

Výše uvedený seznam není ani vyčerpávající, ani neměnný. Jeho obsah se bude lišit podle přípravku a podle fáze vývoje. Informace slouží jako základ pro vyhodnocení způsobilosti pro osvědčení a propuštění konkrétní šarže kvalifikovanou osobou, a mají tudíž být pro kvalifikovanou osobu dostupné. Pokud různé fáze výroby probíhají na různých místech a odpovídá za ně několik kvalifikovaných osob, lze vést samostatné dokumenty omezující se na informace, které jsou relevantní pro činnosti v daném místě.

### **Výrobní předpis a instrukce pro zpracování**

10. Pro každou výrobní činnost nebo dodávku by měly existovat jednoznačné a odpovídající písemné pokyny a písemné záznamy. Pokud se výroba neopakuje, nemusí být nutné zpracovat výrobní předpis a instrukce pro zpracování. Záznamy jsou zvláště důležité pro přípravu konečné verze dokumentů, které se budou používat v rutinní výrobě po registraci přípravku.

11. Informace ve složce specifikací přípravku by se měly používat pro přípravu podrobných písemných instrukcí pro zpracování, balení, zkoušky kontroly jakosti, podmínky skladování a pro dodávání.

## **Instrukce pro balení**

12. Hodnocené léčivé přípravky se obvykle balí individuálně pro jednotlivé subjekty účastníci se klinického hodnocení. Počet balení určených k zabalení má být určen před započatím procesu balení, a to včetně balení nezbytných pro provádění kontroly jakosti a vzorků k uchování. Má proběhnout patřičná bilance, k ověření, že v každé fázi adjustace bylo zabaleno správné množství jednotlivých požadovaných přípravků.

## **Záznamy o zpracování, zkoušení a balení šarží**

13. Záznamy o šarži mají být vedeny dostatečně podrobně, aby bylo možno stanovit přesné pořadí jednotlivých úkonů. Tyto záznamy obsahují veškeré potřebné poznámky, které odůvodňují uplatnění použitých postupů a veškeré provedené změny, rozšiřují poznatky o přípravku a slouží k vývoji výrobních činností.

14. Záznamy o výrobě šarží by měly být uchovávány alespoň po dobu předepsanou směrnicí 91/356/EEC ve znění vztahujícím se na hodnocené léčivé přípravky.

## **VÝROBA**

### **Obalové materiály**

15. Specifikace a zkoušky kontroly jakosti by měly zahrnovat opatření zabráňující nezamýšlenému odslepení vlivem změn ve vzhledu různých šarží obalových materiálů.

### **Výrobní postupy**

16. Během vývoje mají být stanoveny kritické parametry a pro kontrolu procesu se mají používat zejména průběžné výrobní kontroly. Prozatímní parametry vlastní výroby a průběžné výrobní kontroly lze odvodit z předchozích zkušeností, včetně zkušeností získaných z předcházejícího vývoje. Klíčoví pracovníci formulují nezbytné pokyny maximálně pečlivě a průběžně je upravují na základě zkušeností získaných z vlastní výroby. Stanovené a kontrolované parametry se mají zakládat na poznatcích známých v dané době.

17. Nepředpokládá se, že výrobní postupy hodnocených léčivých přípravků budou validovány do té míry, jaká je nutná pro rutinní výrobu, ale předpokládá se, že proběhne validace prostor a zařízení. U sterilních přípravků má validace sterilizačních procesů odpovídat standardu uplatňovanému u registrovaných přípravků.

Podobně má být prokázána i případná inaktivace/odstranění virů nebo jiných nečistot biologického původu, aby se zajistila bezpečnost biotechnologicky vyráběných přípravků; k tomu se využijí vědecké principy a metody stanovené v pokynech pro tuto oblast.

18. Validace aseptických procesů představuje zvláštní problematiku, pokud je velikost šarže malá. V těchto případech může počet plněných jednotek odpovídat maximálnímu počtu jednotek plněných při vlastní výrobě. Tam, kde je to možné a kde to odpovídá simulaci procesu, má být plněn živnou půdou větší počet jednotek, aby získané výsledky měly vyšší vypovídací hodnotu. Plnění a uzavírání je často ruční či poloautomatická činnost, která značně ohrožuje sterilitu, je proto zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost školení pracovníků a validaci aseptického postupu u jednotlivých pracovníků.

### **Zásady vztahující se na srovnávací přípravek**

19. Je-li přípravek modifikován, mají být k dispozici údaje (např. stabilita, srovnání disoluce, biologická dostupnost), které dokládají, že tyto změny významně nezmění původní charakteristiky jakosti přípravku.

20. Datum ukončení použitelnosti srovnávacího přípravku v původním obalu nelze uplatnit pro přípravek tehdy, pokud byl přebalen do jiného vnitřního obalu, který nezajišťuje ekvivalentní ochranu nebo není s přípravkem kompatibilní. Odpovídající doba použitelnosti zohledňující povahu přípravku, charakteristiku vnitřního obalu a podmínky uchovávání vztahující se na přípravek má být určeno zadavatelem nebo v jeho zastoupení. Tato doba má být zdůvodnitelná a nesmí přesáhnout datum ukončení použitelnosti uvedené na původním obalu. Datum ukončení použitelnosti by mělo být stanoveno v souladu s dobou trvání klinického hodnocení.

### **Činnosti k zaslepení**

21. Pokud jsou přípravky zaslepovány, měly by být zavedeny systémy zajišťující, že bude dosaženo zaslepení a že zůstane zachováno, přičemž bude umožněna nutná identifikace „zaslepených“ přípravků, a to včetně čísel šarží přípravků před provedením zaslepení.

V případě nutnosti by měla být umožněna rychlá identifikace přípravku.

### **Randomizační kódy**

22. Postupy mají popisovat vytváření, bezpečnost, přidělování, vedení a uchovávání jakýchkoliv randomizačních kódů užívaných při balení hodnocených přípravků a mechanismy dešifrování kódů. Vedou se příslušné záznamy.

## Balení

23. V průběhu balení hodnocených léčivých přípravků může být nutné pracovat s různými přípravky v rámci jedné adjustační linky zároveň. Riziko záměny přípravků musí být minimalizováno pomocí vhodných postupů a/nebo pomocí příslušného specializovaného zařízení a proškolením daných pracovníků.

24. Balení a značení hodnocených léčivých přípravků bude pravděpodobně složitější a bude zde existovat vyšší pravděpodobnost vzniku chyb (jejichž odhalení je také obtížnější), než jak je tomu u přípravků v oběhu, a to především tehdy, jedná-li se o zaslepené přípravky podobného vzhledu. Proto mají být patřičně posílena preventivní opatření zaměřená na chyby ve značení, tedy bilance obalového materiálu, vyčištění adjustační linky a průběžné výrobní kontroly prováděné příslušně vyškoleným personálem.

25. Při balení je třeba zajistit, aby byl zachován dobrý stav hodnoceného léčivého přípravku při přepravě a skladování v meziskladech. Pokud dojde k otevření či manipulaci s vnějším obalem při přepravě, má to být patrné na první pohled.

## Značení

26. V tabulce 1 je uveden souhrn obsahu následujících odstavců 26-30. Značení má odpovídat požadavkům směrnice 91/356/EEC ve znění platném pro hodnocené léčivé přípravky. Značení obsahuje následující informace, s výjimkou případů, kdy je absence údajů zdůvodnitelná např. použitím centralizovaného elektronického systému randomizace:

- a) jméno, adresa a telefonní číslo zadavatele, smluvního výzkumného pracoviště či zkoušejícího (hlavní kontakt pro informace o přípravku, klinickém hodnocení a odslepení v případě nouze),
- b) léková forma, cesta podání, množství dávek, v případě otevřených hodnocení i název/identifikátor a síla/účinnost,
- c) číslo šarže a/nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace,
- d) referenční kód hodnocení umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde,
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení/číslo léčby a případně číslo návštěvy,
- f) jméno zkoušejícího (pokud není zahrnuto v rámci písmene (a) či (d)),
- g) pokyny pro užívání (lze odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající přípravek),
- h) nápis „Pouze pro účely klinického hodnocení“ či podobná formulace,
- i) podmínky uchování,
- j) doba použitelnosti (spotřebujte do, datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc/rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoliv nejednoznačnost,
- k) nápis „Uchovávejte mimo dosah dětí“ s výjimkou přípravků používaných v takovém hodnocení, kde subjekty nedostávají přípravek s sebou domů.

27. Adresa a telefonní číslo hlavního kontaktu pro informace o přípravku, klinickém hodnocení a případech nouzového odslepení nemusí být na značení uvedeny, pokud subjekt dostal leták či kartu, na niž jsou tyto údaje uvedeny, a pokud byl vyzván, aby je měl neustále při sobě.

28. Údaje by měly být uvedeny v oficiálním jazyce (jazycích) země, v níž se má hodnocený léčivý přípravek používat. Údaje uvedené v odstavci 26 by měly být na vnitřním obalu a na vnějším obalu (kromě vnitřních obalů popsanych v odstavcích 29 a 30). Požadavky vztahující se na obsah značení vnitřního obalu a vnějšího obalu jsou shrnuty v tabulce 1. Údaje mohou být uvedeny i v dalších jazycích.

29. Pokud má být přípravek poskytnut subjektu hodnocení anebo osobě podávající lék ve vnitřním obalu společně s vnějším obalem a tyto obaly mají zůstat neodděleny, přičemž na vnějším obalu jsou uvedeny údaje podle odstavce 26, budou na štítku vnitřního obalu (nebo jakéhokoliv uzavřeného dávkovače, který obsahuje vnitřní obal) uvedeny následující informace:

- a) jméno zadavatele, smluvního výzkumného pracoviště nebo zkoušejícího,
- b) léková forma, cesta podání (lze vynechat u tuhých perorálních lékových forem), množství dávek, v případě otevřených hodnocení i název/identifikátor a síla/účinnost, ,
- c) číslo šarže a/nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace,
- d) referenční kód hodnocení umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde,
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení/číslo léčby a případně číslo návštěvy.

30. Pokud má vnitřní obal podobu blistrů nebo malých jednotek, jako jsou ampule, na nichž nelze požadované údaje podle odstavce 26 uvést, měl by být vnější obal vybaven štítkem s těmito informacemi. Vnitřní obal by měl nicméně uvádět následující:

- a) jméno zadavatele, smluvního výzkumného pracoviště nebo zkoušejícího,
- b) cestu podání (lze vynechat u tuhých perorálních lékových forem) a v případě otevřených hodnocení i název/identifikátor a sílu/účinnost,

- c) číslo šarže a/nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace,
  - d) referenční kód hodnocení umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde,
  - e) identifikační číslo subjektu hodnocení/číslo léčby a případně číslo návštěvy.
31. Symboly a piktogramy mohou být uvedeny s cílem jasnějšího vyjádření určitých výše uvedených informací. Dodatečné informace, varování a/nebo pokyny k použití lze také zobrazit.
32. U klinických hodnocení s charakteristikou podle článku 14 směrnice 2001/20/ES<sup>3</sup> mají být na původním kontejneru uvedeny ještě následující údaje; neměly by však překrývat původní značení:
- i) jméno zadavatele, smluvního výzkumného pracoviště nebo zkoušejícího,
  - ii) referenční kód hodnocení umožňující identifikaci místa hodnocení, zkoušejícího a subjektu hodnocení.
33. Pokud vyvstane nutnost změnit datum použitelnosti, má být hodnocený léčivý přípravek opatřen dalším štítkem. Tento dodatečný štítek má uvádět nové datum použitelnosti a ještě jednou uvést číslo šarže. Lze jím přelepit staré datum použitelnosti, ale z důvodů kontroly jakosti ne původní číslo šarže. Tento úkon má provádět výrobce léčivých přípravků s příslušným povolením. V odůvodněných případech jej lze ovšem provést v místě hodnocení farmaceutem klinického hodnocení či jiným zdravotnickým pracovníkem nebo pod jejich dohledem v souladu s národními předpisy. Pokud toto není možné, může úkon provést příslušně vyškolený monitor (monitoři) klinického hodnocení. Tento úkon má být proveden v souladu se zásadami správné výrobní praxe a standardními operačními postupy a případně na základě smlouvy, zkontrolovat jej má další osoba. Toto dodatečné značení má být příslušně zdokumentováno jak v dokumentaci klinického hodnocení, tak v záznamech o šarži.

## KONTROLA JAKOSTI

34. Vzhledem k tomu, že procesy nemusejí být plně standardizovány či validovány, má zkoušení o to významnější úlohu pro zajištění, že každá šarže vyhoví specifikaci.
35. Kontrola jakosti se má provádět v souladu se složkou specifikací přípravku a v souladu s informacemi ohlašovanými podle čl. 9 (2) směrnice 2001/20/ES<sup>4</sup>. Ověřuje se účinnost zaslepení a vědou o tom záznamy.
36. Vzorky jednotlivých šarží hodnoceného léčivého přípravku, včetně zaslepeného přípravku, se uchovávají po dobu stanovenou směrnicí 91/356/EEC ve znění platném pro hodnocené léčivé přípravky.
37. Je třeba zvážit uchovávání vzorků z každé série balení/období hodnocení, dokud není připravena klinická zpráva, která umožní potvrzení identity přípravků pro případ šetření nekonzistentních výsledků klinického hodnocení.

## PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

38. Propouštění hodnocených léčivých přípravků (viz odstavec 43) má proběhnout teprve tehdy, když kvalifikovaná osoba osvědčí, že požadavky uvedené v čl. 13.3 směrnice 2001/20/ES<sup>5</sup> byly splněny (viz odstavec 39). Kvalifikovaná osoba příslušně zohlední prvky uvedené v odstavci 40.
39. Povinnosti kvalifikované osoby ve vztahu k hodnoceným léčivým přípravkům jsou ovlivněny různými okolnostmi, které mohou vyvstat a které jsou zmíněny níže.

Tabulka 2 poskytuje souhrn prvků, které je třeba považovat za nejběžnější okolnosti:

- a)i) Přípravek vyráběný v rámci EU, ale nepodléhající registraci v EU: povinnosti jsou stanoveny v čl. 13.3 (a) směrnice 2001/20/ES.
- a)ii) Přípravek získávaný z otevřeného trhu EU v souladu s článkem 80 (b) směrnice 2001/83/ES<sup>6</sup>, který podléhá registraci v EU, bez ohledu na původ výroby: povinnosti jsou stejné, jako je uvedeno výše, ovšem rozsah osvědčení lze omezit na zajištění toho, aby přípravky odpovídaly ohlášení/žádosti o povolení hodnocení a následnému zpracování pro účely zaslepení, balení a značení pro dané hodnocení. Rozsah složky specifikací přípravku bude podobně omezen (viz odstavec 9).
- b) Přípravek dovážený přímo ze třetí země: povinnosti jsou stanoveny v čl. 13.3 (b) směrnice 2001/20/ES. Pokud jsou hodnocené léčivé přípravky dováženy ze třetí země a podléhají dohodě sjednané mezi touto třetí zemí a Společenstvím, jako je Dohoda o vzájemném uznávání, uplatní se odpovídající standardy správné výrobní praxe za předpokladu, že daný přípravek podléhá takovéto dohodě. Pokud se MRA neuplatňuje, měla by kvalifikovaná osoba stanovit, na základě znalosti systému jakosti výrobce, jaké odpovídající standardy správné výrobní praxe se uplatní. Se systémem jakosti výrobce se kvalifikovaná osoba seznámí obvykle prostřednictvím účasti na

<sup>3</sup> V ČR ve vyhlášce č. 472/2000 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

<sup>4</sup> Tzn. s informacemi předloženými s ohlášením/žádostí o povolení klinického hodnocení.

<sup>5</sup> Ustanovení bude zařazeno do nové vyhlášky, která nahradí vyhlášku č. 296/2000 Sb. (v návrhu zatím § 11 odst. 5).

<sup>6</sup> V ČR v § 42b odst. 1 písm. b) zákona č. 79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

auditu systémů jakosti u výrobce. V každém případě pak kvalifikovaná osoba může vydat osvědčení na základě dokumentace dodané výrobcem ze třetí země (viz odstavec 40).

c) U dovážených srovnávacích přípravků, kde nelze získat takové zabezpečení, které by postačovalo pro osvědčení toho, že každá šarže byla vyrobena v souladu s ekvivalentními standardy správné výrobní praxe, je povinnost kvalifikované osoby stanovena v čl. 13.3 (c) směrnice 2001/20/ES.

40. Posouzení jednotlivých šarží pro účely osvědčení před propuštěním může podle potřeby zahrnovat následující:
- záznamy o šaržích, včetně kontrolních zpráv, zpráv o průběžných výrobních kontrolách a zpráv o propuštění dokládajících shodu se Specifikacemi přípravku, objednávkou, protokolem a randomizačními kódy. Tyto záznamy mají obsahovat veškeré odchylky nebo plánované změny a veškeré následné dodatečné kontroly či zkoušky a provádí a potvrzují je pracovníci, kteří k tomu mají v rámci systému jakosti oprávnění,
  - výrobní podmínky,
  - stav validace prostor a zařízení, procesů a metod,
  - kontrola konečných balení,
  - případné výsledky analýz či zkoušek provedených po dovozu,
  - stabilitní zprávy,
  - zdroj a ověření podmínek pro skladování a přepravu,
  - zprávy o auditech systému jakosti výrobce,
  - dokumenty osvědčující, že výrobce je oprávněn vyrábět hodnocené léčivé přípravky nebo srovnávací přípravky pro účely vývozu, vydané příslušnými orgány vyvážející země,
  - případné regulační požadavky vztahující se k registraci, příslušné standardy správné výrobní praxe a jakékoliv oficiální ověření o dodržování správné výrobní praxe,
  - veškeré další faktory, kterých si je kvalifikovaná osoba vědoma a které jsou relevantní pro jakost šarže.

Relevance výše uvedených prvků je ovlivněna zemí původu přípravku, výrobcem a statutem přípravku (přípravek registrovaný či neregistrovaný, v zemích EU či ve třetí zemi) i fází vývoje přípravku.

Zadavatel zajistí, aby prvky zohledněné kvalifikovanou osobou při vydávání osvědčení šarže odpovídaly informacím ohlášeným podle čl. 9(2) směrnice 2001/20/ES. Viz též odstavec 44.

41. Pokud jsou hodnocené léčivé přípravky vyráběny a baleny na různých místech pod dohledem několika kvalifikovaných osob, je třeba dodržovat příslušná doporučení uvedená v Doplňku 16 k Pokynům pro správnou výrobní praxi.

42. Kde se balení a značení provádí v místě hodnocení farmaceutem klinického hodnocení či jiným zdravotnickým pracovníkem nebo pod jeho dohledem, pokud tak povolují místní předpisy, není zapotřebí, aby kvalifikovaná osoba osvědčila danou činnost. Zadavatel ovšem zůstává odpovědný za zajištění toho, aby tato činnost byla adekvátně zdokumentována a prováděna v souladu se zásadami správné výrobní praxe; v tomto ohledu by měl konzultovat s kvalifikovanou osobou.

## **DODÁVÁNÍ**

43. Dodávání hodnocených léčivých přípravků má probíhat v souladu s pokyny uloženými zadavatelem nebo jeho jménem v objednávce dodávky.

44. Hodnocené léčivé přípravky mají zůstat pod kontrolou zadavatele až do doby po ukončení dvoufázového postupu propouštění: osvědčení kvalifikovanou osobou a propuštění v souladu s požadavky uvedenými v článku 9 (Zahájení klinického hodnocení) směrnice 2001/20/ES<sup>7</sup>. Zadavatel zajistí soulad s údaji aktuálně zvažovanými kvalifikovanou osobou. Obě propuštění se zaevidují v příslušných dokumentech hodnocení vedených zadavatelem nebo v jeho zastoupení.

45. Mechanismy dešifrování mají být příslušným odpovědným pracovníkům k dispozici předtím, než jsou hodnocené léčivé přípravky odeslány na místo hodnocení.

46. Má být veden podrobný inventář zásilek výrobce či dovozce. Uvede se především identifikace adresátů.

47. Přesun hodnocených léčivých přípravků z jednoho místa hodnocení do druhého by se měl provádět pouze ve výjimečných případech a měl by se řídit standardními operačními postupy. Historie přípravku za dobu, kdy je mimo dosah kontroly výrobce, by se měla přezkoumat v rámci posouzení způsobilosti přípravku pro přesun např. prostřednictvím zpráv o monitoringu klinického hodnocení a záznamů o podmínkách uchovávání na původním místě hodnocení a měla by být konzultována kvalifikovaná osoba. Přípravek by měl být vrácen výrobcí nebo jinému autorizovanému výrobcí pro případné přeznačení a osvědčení kvalifikovanou osobou. Mají být vedeny záznamy a zajištěna plná dohledatelnost.

<sup>7</sup> V ČR v § 38 zákona č.79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

## **REKLAMACE**

48. Závěry jakéhokoliv šetření prováděného ve vztahu k případné reklamaci související s jakostí přípravku by měly být projednávány výrobcem či dovozcem a zadavatelem (pokud se jedná o odlišné osoby). Účastnit se může i kvalifikovaná osoba a pracovníci odpovědní za příslušné klinické hodnocení, aby se posoudil jakýkoliv možný dopad na toto hodnocení, na vývoj přípravku a na subjekty hodnocení.

## **STAHOVÁNÍ A VRACENÍ**

### **Stahování**

49. Postupy vzetí zpět hodnocených léčivých přípravků a dokumentace tohoto procesu mají být sjednány zadavatelem ve spolupráci s výrobcem či dovozcem, pokud se jedná o odlišné osoby. Zkoušející a monitor musí pochopit své závazky v rámci tohoto postupu.

50. Zadavatel zajistí, aby dodavatel srovnávacího přípravku či jiného léku, který se má používat v klinickém hodnocení, ustavil systém, jakým bude zadavateli oznamovat potřebu stažení dodávaných přípravků.

### **Vracení**

51. Hodnocené léčivé přípravky se mají vracet za sjednaných podmínek stanovených zadavatelem a specifikovaných ve schválených písemných postupech.

52. Vracené hodnocené léčivé přípravky mají být jasně označeny a uchovávány v patřičně kontrolovaných vyhrazených prostorech. Mají být vedeny inventární záznamy o vrácených léčivých přípravcích.

## **LIKVIDACE**

53. Zadavatel nese odpovědnost za likvidaci nepoužitých a/nebo vrácených hodnocených léčivých přípravků. Hodnocené léčivé přípravky tedy nemají být likvidovány bez předchozí písemné autorizace vystavené zadavatelem.

54. Množství dodaných, použitých a znovu získaných přípravků by měla být zaznamenávána, kontrolně porovnávána a ověřována zadavatelem nebo v jeho zastoupení pro všechna místa hodnocení a pro všechna období hodnocení. Likvidace nepoužitých hodnocených léčivých přípravků by se měla pro dané místo či období hodnocení provádět teprve po prošetření a uspokojivém vysvětlení veškerých nesrovnalostí a po odsouhlasení bilance. Záznamy o činnostech likvidace se vedou tak, aby bylo možno zohlednit veškeré úkony. Záznamy se ukládají u zadavatele.

55. Po uskutečnění likvidace hodnocených léčivých přípravků má zadavatel dostat osvědčení opatřené datem nebo doklad o převzetí za účelem likvidace. Tyto doklady mají jednoznačně uvádět (nebo umožnit dohledatelnost) šarže a/nebo čísla zúčastněných pacientů a skutečně zlikvidovaná množství.



TABULKA 1. SOUHRN ÚDAJŮ NA OBALU (§26 až 30)

- a) jméno, adresa a telefonní číslo zadavatele, smluvního výzkumného pracoviště či zkoušejícího (hlavní kontakt pro informace o přípravku, klinickém hodnocení a odslepení v případě nouze),
- b) léková forma, cesta podání, množství dávek, v případě otevřených hodnocení i název/identifikátor a síla/účinnost,
- c) číslo šarže a/nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace,
- d) referenční kód hodnocení umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde,
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení/číslo léčby a případně číslo návštěvy,
- f) jméno zkoušejícího (pokud není zahrnuto v rámci písmene [a] či d)],
- g) pokyny pro užívání (lze odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající přípravek),
- h) nápis „Pouze pro účely klinického hodnocení“ či podobná formulace,
- i) podmínky uchování,
- j) doba použitelnosti (spotřebujte do, datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc/rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoliv nejednoznačnost,
- k) nápis „Uchovávejte mimo dosah dětí“ s výjimkou přípravků používaných v takovém hodnocení, kde subjekty nedostávají přípravek s sebou domů.

### OBECNÉ PŘÍPADY

Platí pro vnější i vnitřní obal (odstavec 26)

Údaje a <sup>1</sup> až k
------------------------------

### VNITŘNÍ OBAL

Pokud zůstává vnitřní a vnější obal po celou dobu neoddělen (odstavec 29)<sup>5</sup>

a <sup>2</sup> b <sup>3</sup> c d e
-------------------------------------

### VNITŘNÍ OBAL

Blistry nebo malé jednotky balení (odstavec 30)<sup>5</sup>

a <sup>2</sup> b <sup>3,4</sup> c d e
---------------------------------------

<sup>1</sup> Adresa a telefonní číslo hlavního kontaktu pro informace o přípravku, klinickém hodnocení a případy nouzového odslepení nemusejí být na značení uvedeny, pokud subjekt dostal příbalovou informaci či kartu, na níž jsou tyto údaje uvedeny, a pokud byl vyzván, aby je měl neustále při sobě (odstavec 27).

<sup>2</sup> Adresa a telefonní číslo hlavního kontaktu pro informace o přípravku, klinickém hodnocení a případy nouzového odslepení nemusejí být zahrnuty.

<sup>3</sup> Cesta podání může být vynechána u tuhých perorálních lékových forem.

<sup>4</sup> Lékovou formu a množství dávek lze vynechat.

<sup>5</sup> Pokud je vnější obal označen údaji podle odstavce 26.

TABULKA 2. PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ PŘÍPRAVKŮ

ZOHLEDŇOVANÉ PRVKY (3)	PŘÍPRAVEK DOSTUPNÝ V EU		PŘÍPRAVEK DOVÁŽENÝ ZE TŘETÍCH ZEMÍ		
	Přípravek vyráběný v EU bez registrace	Registrovaný přípravek dostupný na trzích EU	Přípravek k neregistrovaný v EU	Přípravek registrovaný v EU	Srovnávací přípravek, jehož dokumentaci osvědčující, že všechny šarže byly vyrobeny za podmínek alespoň odpovídajících podmínkám stanoveným směrnicí 91/356/EHS, nelze získat
<b>Před klinickým hodnocením</b>					
a) Podmínky pro dodávání a uchovávání	Ano				
b) Veškeré relevantní faktory (1) dokládají, že každá šarže byla vyrobena a propuštěna v souladu se: • směrnici 91/356/EHS, tj. SVP standardy EU, nebo • standardy SVP alespoň odpovídajícími standardům podle směrnice 91/356/EHS	Ano -		(2) Ano		
c) Dokumentace dokládající, že každá šarže byla propuštěna v rámci EU v souladu s požadavky SVP [viz čl. 51 směrnice 2001/83/ES – (4)] nebo dokumentace dokládající, že přípravek je dostupný na trhu EU a že byl pořízen v souladu s článkem 80 (b) směrnice 2001/83/ES (5).		Ano			
d) Dokumentace dokládající, že přípravek je dostupný na místním trhu a dokumentace dokládající důvěryhodnost místních regulačních požadavků vztahujících se na registraci a propouštění k místnímu použití					Ano
e) Výsledky analýz, zkoušek a kontrol prováděných s cílem posoudit jakost dovezené šarže podle: • požadavků registrace [viz čl. 51b směrnice 2001/83/ES (6)] nebo • složky specifikací přípravku, objednávky, článku 9 (2): údajů v žádosti o povolení klinického hodnocení předložené regulačním orgánům • pokud tyto analýzy a zkoušky nejsou prováděny v EU, je třeba uvést odůvodnění a kvalifikovaná osoba musí osvědčit, že byly provedeny v souladu se standardy SVP alespoň odpovídajícími standardům podle směrnice 91/356/EHS			- Ano Ano	Ano - Ano	- Ano Ano
<b>Po klinickém hodnocení</b>					
f) Kromě posouzení před klinickým hodnocením dále veškeré relevantní faktory (1) prokazující, že každá šarže byla zpracována pro účely zaslepení, balení, značení a zkoušení pro konkrétní klinické hodnocení v souladu se: • směrnici 91/356/EHS nebo • standardy SVP alespoň odpovídajícími standardům podle směrnice 91/356/EHS	Ano -		(2) Ano		

(1) Tyto faktory jsou shrnuty v odstavci 40.

(2) Pokud se na dané přípravky vztahuje uzavřená dohoda o vzájemném uznávání (MRA) nebo jiné dohody, uplatní se odpovídající normy správné výrobní praxe.

(3) Informace předložené podle čl. 9 (2) směrnice 2001/20/ES, tj. s ohlášením/žádostí o povolení klinického hodnocení, musí být vždy v souladu s prvky zohledňovanými kvalifikovanou osobou, která osvědčuje šarži před propuštěním.

(4) V ČR v § 41d odst. 1 zákona č.79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

(5) V ČR v § 42b odst. 1 písm. b) zákona č.79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

(6) V ČR v § 41d odst. 1 písm.b) zákona č.79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

ZRUŠENO