

VYR-32 verze 3 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI

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 dřívě, 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 Doplnku 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 živných 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.