



VÝCHOZÍ SUROVINY VE VÝROBĚ HUMÁNNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Ing. Eva Niklíčková

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

Původní text kapitoly 5

- ☞ Nákup výchozích látek je důležitá činnost, jež vyžaduje, aby příslušní pracovníci přesně a důkladně znali své dodavatele. (5.25)
- ☞ 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. (5.26)

Kapitola 5, odstavce 27 – 30 (platné od 1.3.2015)

Obecné požadavky na výběr, schvalování a hodnocení dodavatelů LL a PL

- 👁 Výběr, způsobilost, schválení a udržování dodavatelů výchozích surovin a nákup a příjem - součástí farmaceutického systému jakosti, jsou dokumentovány
- 👁 Úroveň dohledu odpovídá rizikům představovaným jednotlivými surovinami; v úvahu se bere jejich zdroj, výrobní postupy, složitost dodavatelského řetězce a finální využití
- 👁 Ke každému schválení dodavatele/suroviny jsou uloženy podpůrné dokumenty

Kapitola 5, odstavce 27 – 30 (platné od 1.3.2015)

Obecné požadavky na výběr, schvalování a hodnocení dodavatelů LL a PL

- ☞ Pracovníci mají mít aktuální znalosti o dodavatelích, dodavatelském řetězci a o rizicích s nimi spjatých
- ☞ Pokud je to možné, mají být výchozí suroviny nakupovány přímo od jejich výrobce
- ☞ Jakostní požadavky na výchozí suroviny stanovené výrobcem mají být prodiskutovány a odsouhlaseny dodavateli
- ☞ Příslušné aspekty výroby, zkoušení a kontroly, včetně manipulace, značení, balení a distribučních požadavků, postupů na reklamace, stahování a zamítnutí, mají být zdokumentovány ve formální smlouvě nebo specifikaci.

Léčivé látky

 Zákon o léčivech, § 64, písm. l):

Výrobce léčivých přípravků je povinen používat jako výchozí suroviny pro výrobu humánního léčivého přípravku jen léčivé látky, které byly vyrobeny v souladu se správnou výrobní praxí pro léčivé látky a byly distribuovány v souladu se správnou distribuční praxí pro léčivé látky; ... za tímto účelem ověří výrobce humánního léčivého přípravku, zda výrobci a distributoři léčivých látek dodržují správnou výrobní praxi pro léčivé látky a správnou distribuční praxi pro léčivé látky provedením auditů v místech výroby a distribuce léčivých látek; toto ověření může provést i prostřednictvím jím pověřené osoby, přičemž jeho odpovědnost zůstává nedotčena.

 Platnost od 2.4.2013

 Pokuta za nedodržení: až 2 mil. Kč

Léčivé látky

 Zákon o léčivech, § 64 písm. o)

Výrobce léčivých přípravků je v případě humánních léčivých přípravků povinen ověřit, zda jsou výrobci, dovozci a distributoři, od nichž získává léčivé látky, zaregistrováni u příslušného orgánu členského státu, v němž jsou usazeni.

 Pro dovoz LL platí další ustanovení zákona - § 69a a 70

Kapitola 5

Výběr, schvalování a hodnocení dodavatelů LL

- ☞ Má být prokázána sledovatelnost dodavatelského řetězce a mají být formálně posuzována a periodicky ověřována související rizika.
- ☞ Mají být přijata odpovídající opatření k omezení rizik souvisejících s kvalitou léčivé látky.
- ☞ Dodavatelský řetězec a záznamy o sledovatelnosti pro každou léčivou látku (včetně výchozích materiálů pro léčivé látky) mají být dostupné a archivované výrobcem nebo dovozcem léčivých přípravků se sídlem v EHP

Kapitola 5

Výběr, schvalování a hodnocení dodavatelů LL

- ☞ Mají být prováděny audity u výrobců a distributorů léčivých látek, aby bylo potvrzeno, že splňují příslušné požadavky správné výrobní praxe a správné distribuční praxe (viz přednášku Z. Durdíkové).
- ☞ Výrobce ověří shodu s požadavky buď sám, nebo prostřednictvím jím pověřené osoby, se kterou uzavře smlouvu. Smlouva by měla odpovídat požadavkům kapitoly 7 – Externě zajišťované činnosti.
- ☞ (U veterinárních léčivých přípravků závisí provedení auditu na vyhodnocení rizik.)

Kapitola 5

Výběr, schvalování a hodnocení dodavatelů LL

- 👁️ Prováděné audity mají mít odpovídající délku a rozsah k zajištění celkového a jasného posouzení úrovně správné výrobní praxe
- 👁️ Má se zvážit možnost křížové kontaminace ostatními materiály v místě výroby.
- 👁️ Zpráva má uvádět, co bylo v průběhu auditu uděláno a viděno, a má jasně identifikovat nedostatky. Mají být realizována jakákoliv požadovaná nápravná a preventivní opatření.
- 👁️ Následné audity se mají provádět v intervalech určených na základě řízení rizik pro jakost, tak aby bylo zajištěno udržení standardů a trvalé používání schváleného dodavatelského řetězce.

Pomocné látky

 Zákon o léčivech, § 64, písm. m):

Výrobce léčivých přípravků je povinen používat při výrobě humánního léčivého přípravku jen takové pomocné látky, které jsou vhodné podle náležité správné výrobní praxe zjištěné na základě posouzení rizika v souladu s příslušnými pokyny Komise; při posuzování rizika se zohlední požadavky podle jiných vhodných systémů jakosti, jakož i původ a zamýšlené použití pomocných látek a dřívější výskyt závad v jakosti, přičemž výrobce zajistí, aby byla takto zjištěná správná výrobní praxe uplatňována; o přijatých opatřeních vede výrobce dokumentaci.

Kapitola 5

Výběr, hodnocení a schvalování dodavatelů PL

☞ Pomocné látky a dodavatelé pomocných látek mají být vhodně kontrolováni na základě formalizovaného posouzení rizik pro jakost v souladu s pokynem Evropské komise „Pokyny k formalizovanému posouzení rizika pro zajištění náležitě správné výrobní praxe u pomocných látek humánních léčivých přípravků“.

Pokyny k formalizovanému posouzení rizika pro zajištění správné výrobní praxe u pomocných látek humánních léčivých přípravků

- 👁 Dokument schválen, EC připravuje překlady
- 👁 Bude vydáno v Úředním věstníku
- 👁 Platnost 12 měsíců od vydání
- 👁 Pokyny se nevztahují na látky přidané s cílem stabilizovat účinné látky, které nemohou existovat samostatně.

Pokyny k formalizovanému posouzení rizika pro zajištění správné výrobní praxe u pomocných látek humánních léčivých přípravků

1. Zjištění rizikového profilu pomocné látky
2. Definice a zdokumentování prvků obsažených v dokumentu EudraLex, svazek 4, o kterých se výrobce domnívá, že by měly být zavedeny pro kontrolu a zachování jakosti dané pomocné látky
3. Diferenční analýza (gap analysis) správné praxe stanovené analýzou rizik v porovnání s činnostmi a schopnostmi výrobce pomocné látky
4. Průběžné přezkoumání rizik

1. Zjištění rizikového profilu pomocné látky

- 👁 Posouzení rizik v oblasti jakosti, bezpečnosti a funkce každé pomocné látky od každého výrobce
- 👁 Klasifikace dané pomocné látky - například jako látky s nízkým, středním nebo vysokým rizikem
- 👁 Používat nástroje pro řízení rizik souvisejících s jakostí, např. uvedené v dokumentu EudraLex, svazek 4, část III, ICH Q9 (VYR-32, Doplněk 20)
- 👁 Identifikovat rizika v oblasti jakosti, bezpečnosti a funkce každé pomocné látky již od jejího zdroje – živočišného, minerálního, rostlinného, syntetického atd. – až po její použití v konečné lékové formě.

1. Zjištění rizikového profilu pomocné látky

Oblast jakosti a bezpečnosti

- 👁 Transmisivní spongiformní encefalopatie
- 👁 Potenciál pro virovou kontaminaci
- 👁 Potenciál pro mikrobiologickou kontaminaci nebo kontaminaci endotoxiny/pyrogeny
- 👁 Potenciál obecně pro přítomnost jakékoli nečistoty pocházející ze surovin, jako jsou aflatoxiny nebo pesticidy, nebo nečistoty vznikající během procesu a poté přenesené, jako jsou zbytková rozpouštědla a katalyzátory
- 👁 Zajištění sterility u pomocných látek prohlášených za sterilní
- 👁 Potenciál pro přítomnost jakékoli nečistoty přenesené z jiných procesů (bez dedikovaného zařízení)
- 👁 Kontrola prostředí a podmínky skladování/přepravy
- 👁 Složitost dodavatelského řetězce
- 👁 Stabilita pomocné látky
- 👁 Důkazy o neporušenosti balení

1. Zjištění rizikového profilu pomocné látky

Použití a funkce pomocné látky

- 👁 Léková forma a použití léčivého přípravku obsahujícího danou pomocnou látku
- 👁 Funkce pomocné látky v přípravku, např. jako mazadlo v tabletách nebo jako konzervant v tekutém přípravku atd.
- 👁 Podíl dané pomocné látky na složení léčivého přípravku
- 👁 Denní příjem dané pomocné látky u pacienta
- 👁 Veškeré známé závady v jakosti / případy falšování ve společnosti, a to jak na globální, tak na lokální úrovni, které se týkají dané pomocné látky
- 👁 Skutečnost, zda se jedná o kompozitní pomocnou látku
- 👁 Známý nebo potenciální dopad na kritické kvalitativní vlastnosti léčivého přípravku
- 👁 Další faktory, které byly zjištěny nebo o nichž je známo, že mají význam pro zajištění bezpečnosti pacientů

2. Definice a zdokumentování prvků obsažených v dokumentu EudraLex, svazek 4...

... o kterých se výrobce domnívá, že by měly být zavedeny pro kontrolu a zachování jakosti dané pomocné látky, např.

 Doplněk 1

 Doplněk 2

 Část I

 Část II

2. Definice a zdokumentování prvků obsažených v dokumentu EudraLex, svazek 4...

Minimálně by měly být obsaženy následující prvky:

- 👁 Zavedení a používání účinného farmaceutického systému jakosti
- 👁 Dostatečný počet způsobilých a kvalifikovaných pracovníků
- 👁 Definice pracovní náplně řídících a kontrolních pracovníků odpovědných za činnosti v oblasti výroby a jakosti
- 👁 Vzdělávací programy pro všechny zaměstnance zapojené do činností v oblasti výroby a jakosti
- 👁 Vzdělávací programy týkající se zdraví, hygieny a oděvu, které byly shledány nezbytnými pro zamýšlený provoz
- 👁 Zajištění a údržba prostor a vybavení vhodných pro zamýšlený provoz
- 👁 Dokumentační systém (systémy) pro všechny postupy a specifikace pro různé operace související s výrobou a jakostí
- 👁 Systémy kódování a identifikace výchozích surovin, meziproduktů a pomocných látek, aby se umožnila úplná sledovatelnost

2. Definice a zdokumentování prvků obsažených v dokumentu EudraLex, svazek 4...

- ☉ Program kvalifikace dodavatelů
- ☉ Systém pro kontrolu jakosti pomocné látky a odpovědná osoba pro uvolňování šarží nezávislá na výrobě
- ☉ Uchovávání záznamů pro vstupní suroviny a pomocné látky a uchovávání vzorků pomocných látek po dobu požadovanou v dokumentu EudraLex, svazek 4, část II
- ☉ Systémy k zajištění toho, že činnosti prováděné externě se řídí písemnou smlouvou
- ☉ Fungování účinného systému, v jehož rámci se přezkoumávají stížnosti a pomocné látky mohou být staženy
- ☉ Systém řízení změn a řízení odchylek
- ☉ Program vnitřní kontroly
- ☉ Kontroly prostředí a podmínky skladování

3. Diferenční analýza

- 👁️ Údaje/důkazy na podporu diferenční analýzy by měly být získány prostřednictvím auditu nebo z informací od výrobce pomocné látky
- 👁️ Měly by se zvážit certifikace systémů jakosti a/nebo správné výrobní praxe u výrobce pomocné látky a normy, podle kterých byly certifikáty těchto systémů uděleny, jelikož taková certifikace může splňovat příslušné požadavky (ISO 9001, HACCP...)
- 👁️ Měly by být zdokumentovány zjištěné rozdíly mezi požadovanou správnou výrobní praxí a činnostmi a schopnostmi výrobce pomocné látky.

3. Diferenční analýza

- 👁 Výrobce by navíc měl provést další posouzení rizik s cílem určit rizikový profil, například riziko nízké, střední nebo vysoké, pro uvedeného výrobce pomocné látky. K tomuto účelu by se měl použít dokument EudraLex, svazek 4, část III, ICH Q9.
- 👁 Výrobce by měl mít řadu strategií počínaje přijatelností skrze kontroly až po nepřijatelnost pro různé rizikové profily a na jejich základě by měla být zavedena kontrolní strategie, například audit, získávání dokumentů a zkoušení.

4. Průběžné přezkoumání rizik

Jakmile byla určena náležitá správná výrobní praxe pro danou pomocnou látku a rizikový profil výrobce pomocné látky, mělo by být prováděno průběžné přezkoumání rizik prostřednictvím mechanismů, jako je:

- 👁 Počet závad souvisejících se šaržemi získané pomocné látky
- 👁 Typ/závažnost těchto závad
- 👁 Sledování a analýza trendů jakosti pomocné látky
- 👁 Ztráta příslušného certifikátu systému jakosti a/nebo správné výrobní praxe výrobcem pomocné látky

4. Průběžné přezkoumání rizik

- 👁 Sledování trendů v oblasti kvalitativních vlastností léčivých přípravků; to bude záviset na povaze a úloze pomocné látky
- 👁 Pozorované organizační, procedurální nebo technické/procesní změny u výrobce pomocné látky
- 👁 Audit / opětovný audit výrobce pomocné látky
- 👁 Dotazníky

Na základě výsledků přezkoumání rizika by měla být zavedená kontrolní strategie v případě potřeby přezkoumána a revidována



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz