

KAPITOLA 5 – VÝROBA

Tento pokyn je překladem Eudralex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Product for Human and Veterinary Use, Part 1, Chapter 5: Production, ve znění platném k 1.3.2015.

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-32 kapitola 5 verze 3.

Právní základ pro vydávání podrobných pokynů: Článek 47 směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků a článek 51 směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků. Tento dokument poskytuje návod pro výklad zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi (SVP) pro léčivé přípravky podle směrnice 2003/94/ES pro humánní léčivé přípravky a směrnice 91/412/EHS pro veterinární léčivé přípravky.

Status dokumentu: Revize

Důvody změny: Byly provedeny změny v odstavcích 17 až 21 včetně přidání nového odstavce, s cílem zdokonalit pokyn k prevenci křížové kontaminace a uvést odkaz na toxikologické posouzení. Byly rovněž provedeny změny v odstavcích 27 až 30, včetně přidání nového odstavce, týkající se požadavků na kvalifikaci dodavatelů, které odrážejí legislativní povinnost výrobců léčivých přípravků zajistit, že léčivé látky jsou vyráběny v souladu se správnou výrobní praxí. Změny zahrnují sledovatelnost dodavatelského řetězce. Jsou vloženy odstavce 35 a 36 pro ujasnění a harmonizaci požadavků na výrobce ohledně zkoušení výchozích surovin. Odstavec 71 uvádí pokyn, jak oznamovat omezení výroby.

Termín účinnosti: 1. března 2015. Toxikologické hodnocení zmíněné v odstavci 20 má být prováděno:

- od 1. června 2015 pro léčivé přípravky nově zaváděné ve sdílených zařízeních;
- před 1. prosincem 2015 pro léčivé přípravky již vyráběné ve sdílených výrobních zařízeních vyrábějících k 31. květnu 2015 pouze humánní léčivé přípravky nebo humánní i veterinární léčivé přípravky;
- před 1. červnem 2016 pro veterinární léčivé přípravky vyráběné ve sdílených výrobních zařízeních vyrábějících k 31. květnu 2015 pouze veterinární léčivé přípravky.

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. přejímka 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 suroviny a obalové materiály mají být zkontrolovány, aby se ověřilo, že zásilka odpovídá objednávce. 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 meziprodukty nebo nerozplněné produkty nakupovány, je nutno s nimi při dodání do závodu nakládat stejně jako s výchozími surovinami.
- 5.7 Všechny suroviny, obaly a produkty mají být skladovány za vhodných podmínek stanovených výrobcem přehledně, aby bylo možné jednotlivé šarže od sebe odlišit a aby docházelo k účinnému obratu zásob.
- 5.8 Podle potřeby se má provádět kontrola výtěžků a má se porovnávat shoda vyrobeného množství s množstvím použitých výchozích surovin, aby se ověřilo, zda nedošlo k rozdíům, 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 žádné nebezpečí záměny nebo křížové kontaminace.
- 5.10 Ve všech stupních zpracování mají být materiály i produkty chráněny před mikrobiální nebo jinou kontaminací.
- 5.11 Při práci s prachovými výchozími surovinami a produkty 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 produkty, 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.

Prevence křížové kontaminace ve výrobě

5.17 Obvykle je potřebné vyloučit, aby na pracovištích a výrobních zařízeních k výrobě léčivých přípravků docházelo ke zpracování produktů, jež nejsou léčivými přípravky. Toto může být v odůvodněných případech povoleno, pokud jsou použity prostředky k zabránění křížové kontaminace s léčivými přípravky, jak je popsáno níže a v Kapitole 3. Výroba a/ nebo skladování toxických látek, jako jsou například pesticidy a herbicidy (s výjimkou těch případů, kdy jsou tyto látky použity pro výrobu léčivých přípravků), nemá být umožněna v prostorech určených pro výrobu a/ nebo skladování léčivých přípravků.

5.18 Má být zabráněno křížové kontaminaci výchozích surovin nebo produktů jiným materiálem nebo produktem. Má být posouzeno riziko náhodné křížové kontaminace vycházející z nekontrolovaného uvolňování prachu, plynů, par, aerosolů, genetického materiálu nebo organismů z léčivých látek, ostatních vstupních surovin a produktů ve výrobě, z reziduí uvolňovaných ze zařízení a z oblečení operátorů. Význam rizika se liší v závislosti na povaze kontaminantu a produktu, který je kontaminován. Přípravky, u kterých je riziko nejvýznamnější, jsou přípravky podávané injekčně a přípravky podávané dlouhodobě. Nicméně kontaminace jakýchkoliv přípravků představuje riziko pro bezpečnost pacienta v závislosti na povaze a míře kontaminace.

5.19 Tak jak je popsáno v Kapitole 3, křížové kontaminaci se má předcházet vhodným designem prostor a zařízení. Řízení rizik křížové kontaminace má být podpořeno i tím, že je věnována pozornost designu procesů a zavádění jakýchkoliv významných technických či organizačních opatření, včetně reprodukovatelných procesů čištění.

5.20 K posouzení a řízení rizik křížové kontaminace představované vyráběnými produkty má být použit proces řízení rizik pro jakost zahrnující hodnocení účinnosti a toxikologické hodnocení. V úvahu mají být rovněž vzaty faktory: Design a použití prostor a zařízení, personální a materiálový tok, mikrobiologická kontrola, fyzikálně-chemické vlastnosti léčivé látky, vlastnosti procesu, čistící postupy a analytické možnosti vzhledem k příslušným limitům stanoveným během hodnocení produktů. Výsledkem procesu řízení rizik pro jakost má být dán základ pro stanovení míry a nutnosti vyhradit prostory a zařízení pro určitý produkt či skupinu produktů. Mohou být vyhrazeny části zařízení, které jsou v kontaktu s produktem, nebo celá výrobní zařízení. Pokud je to odůvodněno, je přijatelné omezit výrobní aktivity do odděleného nezávislého výrobního prostoru.

5.21 Výsledkem procesu řízení rizik má být základ pro stanovení rozsahu technických a organizačních opatření potřebných pro kontrolu rizika křížové kontaminace. Ta mohou obsahovat, ale nejsou omezena na následující:

Technická opatření

- i. Vyhrazené výrobní vybavení (prostory a vybavení);
- ii. Nezávislé výrobní prostory se samostatným výrobním zařízením a odděleným systémem vytápění, ventilace a vzduchotechnikou (HVAC). Může být také žádoucí oddělit určitá média od těch používaných na ostatních pracovištích;

- iii. Navržení výrobních procesů, prostor a zařízení tak, aby se minimalizovala možnost křížové kontaminace během výroby, údržby a čištění;
- iv. Použití „uzavřených systémů“ během výroby či během transferu materiálu/produktu mezi zařízeními;
- v. Použití bariérových systémů, včetně izolátorů, jako ochranných opatření.
- vi. Řízené odstraňování prachových částic blízko zdroje kontaminace, např. použitím odtahu.
- vii. Vyhrazení zařízení, vyhrazení částí, které jsou v kontaktu s produktem, nebo jsou obtížně čistitelné (např. filtry), vyhrazení nástrojů údržby;
- viii. Používání jednorázových pracovních pomůcek;
- ix. Používání zařízení navrženého tak, aby jeho čištění bylo jednoduché;
- x. Vhodné používání propustí a tlakových kaskád, aby se zabránilo šíření možných polétavých kontaminantů mimo daný prostor;
- xi. Minimalizace rizika kontaminace způsobené recirkulací nebo opakovaným vstupem neupraveného, nebo nedostatečně upraveného vzduchu;
- xii. Používání automatických systémů „clean in place“ s validovanou účinností;
- xiii. U společných umývacích prostor oddělení prostoru pro mytí, sušení a skladování zařízení.

Organizační opatření

- i. Vyhrazení celého výrobního závodu nebo oddělených výrobních prostor kampaňovitě (vyhrazení oddělením v čase) následované čistícím postupem s validovanou účinností;
- ii. Ponechávání určených ochranných oděvů uvnitř prostor, kde jsou vyráběna léčiva s vysokým rizikem křížové kontaminace;
- iii. U produktů s vyšším rizikem je vhodné zvážit ověření čištění po každé kampani jako detekční nástroj na podporu systému řízení rizik pro jakost;
- iv. V závislosti na riziku kontaminace ověření čištění ploch, které nepřicházejí do kontaktu s produktem, a monitoring vzduchu uvnitř výrobních prostor a/nebo v přilehlých prostorách, aby se prokázala účinnost kontrolních opatření proti vzdušné kontaminaci nebo kontaminace mechanickým přenosem;
- v. Konkrétní opatření pro nakládání s odpady, kontaminovanou oplachovou vodou a znečištěným oblečením;
- vi. Zaznamenávání rozlití nebo rozsypání, nežádoucích událostí nebo odchylek od postupů;

- vii. Navržení postupů čištění prostor a zařízení tak, aby samotné čisticí postupy nepředstavovaly riziko křížové kontaminace;
- viii. Návrh detailních záznamů pro postupy čištění, aby byla zajištěna shoda se schválenými čisticími postupy, používání štítků k označení stavu, v němž se zařízení a výrobní prostory nacházejí;
- ix. Kampaňovité používání společných umývacích prostor;
- x. Dohled nad pracovními návyky, aby byla zajištěna účinnost školení a shoda s příslušnými procesními kontrolami.

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

Validace

5.23 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 vyplynuly, mají být dokumentovány.

5.24 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 surovin a zařízení reprodukovatelně poskytovat produkt vyhovující jakosti.

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

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

Výchozí suroviny

5.27 Výběr, způsobilost, schválení a udržování dodavatelů výchozích surovin, spolu s nákupem a přijetím výchozích surovin, mají být zdokumentovány jako součást farmaceutického systému kvality. Úroveň dohledu má odpovídat rizikům představovaným jednotlivými surovinami, přičemž se vezme v úvahu jejich zdroj, výrobní postupy, složitost dodavatelského řetězce a finální využití, při kterém je surovina zakomponována do léčivého přípravku. Má být zachována dokumentace u každého schvalování dodavatele/suroviny. Pracovníci zapojení do těchto činností 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.

5.28 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.

5.29 Dále jsou uvedeny požadavky na schvalování a udržování dodavatelů léčivých látek a pomocných látek:

Léčivé látky¹

Má být prokázána sledovatelnost dodavatelského řetězce a mají být formálně posuzována a periodicky ověřována související rizika, počínaje výchozími surovinami pro léčivou látku a konče léčivým přípravkem. 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 Evropském hospodářském prostoru.

Mají být prováděny audity u výrobců a distributorů léčivých látek, aby bylo potvrzeno, že splňují příslušné požadavky správné výrobní praxe a správné distribuční praxe. Držitel povolení k výrobě ověří shodu s požadavky buď sám, nebo prostřednictvím jím pověřené osoby, se kterou uzavře smlouvu. U veterinárních léčivých přípravků závisí provedení auditu na vyhodnocení rizik.

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

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 správné výrobní praxe u pomocných látek humánních léčivých přípravků“.

5.30 Při každé dodávce výchozích materiálů má být zkontrolována neporušenost obalů, případně neporušenost plomby. Dále má být zkontrolována korespondence včetně dodacího listu, objednávky, štítků dodavatele a schválených informací o výrobcí a dodavateli udržovaných výrobcem léčivých přípravků. Kontroly přijetí každé dodávky mají být dokumentovány.

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

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

- i. stanovený název látky, a pokud pro látku existuje, i vnitropodnikové referenční označení;
- ii. číslo přidělené materiálu při příjmu;
- iii. kde je to potřebné stav obsahu balení (tj. v karanténě, ve zkoušení, propuštěno kontrolou, zamítnuto kontrolou);

¹ Specifické požadavky vztahující se k dovozu léčivých látek používaných při výrobě humánních léčivých přípravků jsou uvedeny v článku 46 směrnice 2001/83/ES (§ 64 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)).

- iv. 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.

5.33 Mají existovat vhodné postupy nebo opatření pro ověřování totožnosti obsahu každého jednotlivého obalu výchozí suroviny. Obaly, z nichž byly odebrány vzorky, mají být označeny (viz kapitola 6).

5.34 K výrobě smějí být používány pouze výchozí suroviny propuštěné oddělením kontroly jakosti jako vyhovující, pokud neuplynula doba retestování.

5.35 Výrobci hotových přípravků jsou zodpovědní za veškerou kontrolu jakosti výchozích surovin², tak jak je popsáno v registrační dokumentaci. Mohou využít částečně nebo úplně výsledky analýz od schváleného výrobce výchozích surovin, ale minimálně musí provést ověření totožnosti³ každé šarže, tak jak je popsáno v Doplňku 8.

5.36 Mají být posouzeny a zdokumentovány důvody externího testování a mají být splněny následující požadavky:

- i. Zvláštní pozornost má být věnována kontrole distribuce (transport, velkoobchod, skladování a dodávka), aby byly zachovány jakostní vlastnosti výchozích surovin a aby bylo zajištěno, že výsledky zkoušek zůstávají platné pro dodaný materiál;
- ii. Výrobce léčivých přípravků má buď samostatně, nebo prostřednictvím třetí strany, provádět ve vhodných intervalech v závislosti na riziku auditů míst, kde je prováděno zkoušení (včetně odběru vzorků) výchozích surovin, aby byla zajištěna shoda se správnou výrobní praxí a se specifikacemi a zkušebními metodami uvedenými v registrační dokumentaci;
- iii. Analytický certifikát poskytnutý výrobcem/dodavatelem výchozích surovin má být podepsán určenou osobou s příslušnými zkušenostmi a kvalifikací. Podpis zajišťuje, že u každé šarže byla provedena kontrola shody se schválenou specifikací, pokud toto ujištění nebylo poskytnuto samostatně;
- iv. Výrobce léčivých přípravků, předtím než se rozhodne redukovat jím prováděný rozsah kontroly jakosti, má mít odpovídající zkušenosti s jednáním s výrobcem výchozích surovin (včetně zkušeností s dodavatelem) zahrnující posouzení předcházejících šarží a historii shody. Má být vzata v úvahu jakákoliv významná změna ve výrobních nebo kontrolních postupech;
- v. Výrobce léčivých přípravků má rovněž provádět (nebo prostřednictvím schválené kontrolní laboratoře) kompletní analýzu ve vhodných intervalech založených na riziku a porovnávat výsledky analýz s analytickým certifikátem výrobce nebo dodavatele, aby zkontroloval spolehlivost tohoto certifikátu. Pokud byl při tomto zkoušení zjištěn rozpor, má být provedeno šetření a přijata vhodná opatření. Přijatelnost analytického certifikátu výrobce nebo dodavatele má být pozastavena, dokud tato opatření nejsou splněna.

² Podobný přístup lze uplatnit na obalové materiály, jak je uvedeno v bodu 5.42.

³ Zkoušky totožnosti výchozích surovin mají být prováděny podle metod a specifikací uvedených v příslušné registrační dokumentaci.

5.37 Výchozí suroviny 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.

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

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

Výroba meziproductů a nerozplněných produktů

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

5.41 Meziproducty a nerozplněné produkty se mají uchovávat za vhodných podmínek.

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

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

5.44 Jakákoliv významnější odchylka oproti očekávanému výtěžku má být prověřena a zaznamenána.

Obalový materiál

5.45 Výběru, kvalifikaci, schválení a udržování dodavatelů primárních a potištěných obalových materiálů má být věnována obdobná pozornost, jako u dodavatelů výchozích surovin.

5.46 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.

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

5.48 Zastaralé nebo neplatné primární obaly nebo potištěné obaly se mají likvidovat a o likvidaci se má pořídít zápis.

Balení

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

5.50 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).

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

5.52 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.

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

5.54 Běžně by označování štítků 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.

5.55 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.

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

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

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

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

- i. celkový vzhled hotových balení;
- ii. úplnost balení;
- iii. rozplňování správného produktu do správných obalů;
- iv. správnost dotiskovaných údajů;
- v. funkce kontrolního zařízení linky.

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

5.60 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.

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

5.62 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 potíštěné obaly neoznačené kódem šarže, má být dodržen náležitý postup a o vrácení pořízen zápis.

Konečné produkty

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

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

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

Zamítnuté, nezpracované a vrácené materiály

5.66 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.

5.67 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.

5.68 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.

5.69 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.

5.70 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.

Nedostatek léčivých přípravků způsobený omezením výroby

Výrobce má oznámit držiteli rozhodnutí o registraci jakákoli omezení ve výrobních operacích, která by mohla vyústit v neočekávané omezení dodávek. Oznámení držiteli rozhodnutí o registraci o omezení dodávek má být učiněno neprodleně, aby držitel rozhodnutí o registraci mohl toto omezení oznámit v souladu s jeho právními povinnostmi příslušným oprávněným autoritám.⁴

⁴ Články 23a a 81 směrnice 2001/83/ES (§13 odst. 3 písm. b) a § 33 odst. 3 písm. g) bod 1 zákona o léčivech)