

KAPITOLA 6 – KONTROLA JAKOSTI

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 6: Quality Control, ve znění platném k 1.10.2014.

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-32 Kapitola 6 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: Začlenění nového oddílu týkajícího se transferu zkušebních metod a dalších položek, jako jsou výsledky mimo specifikaci.

Zásady

Tato kapitola má být chápána v souvislosti se všemi relevantními částmi pokynů SVP.

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 propuštěny 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.

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: stanovit, validovat a zavádět postupy kontroly jakosti, dohlížet na referenční a/nebo retenční vzorky výchozích látek a produktů, tam kde je to vhodné, 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 kontrolní laboratoři

- 6.5 Prostory a zařízení v kontrolních laboratořích mají splňovat obecné i speciální požadavky na kontrolu jakosti uvedené v kapitole 3. Laboratorní zařízení nemá být běžně stěhováno mezi prostory s vysokým rizikem, aby nedošlo k náhodné křížové kontaminaci. Zvláště mikrobiologické laboratoře mají být uspořádány tak, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace.
- 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 Externě zajišťované činnosti. 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:
- i. specifikace,
 - ii. postupy popisující vzorkování, zkoušení, záznamy (včetně analytických pracovních listů a/nebo laboratorních deníků), vedení záznamů a ověřování,
 - iii. postupy kalibrace/kvalifikace a údržby přístrojů a záznamy o jejich provádění,
 - iv. postup pro šetření výsledků mimo specifikaci a mimo trend,
 - v. zkušební protokoly nebo analytické certifikáty nebo obojí,
 - vi. údaje o monitoringu prostředí (vzduchu, vody a jiných médií) tam, kde je to požadováno,
 - vii. záznamy o validacích analytických metod, tam kde je to vhodné.
- 6.8 Veškerá dokumentace kontroly jakosti, která se vztahuje k záznamům o šarži, se uchovává dle zásad uvedených v kapitole 4 pro uchovávání dokumentů.
- 6.9 Některé druhy údajů (např. výsledky zkoušek, výtěžky, kontroly prostředí) mají být zaznamenávány způsobem umožňujícím hodnocení trendu. Veškeré výsledky mimo trend nebo výsledky mimo specifikaci mají být prošetřeny.
- 6.10 Kromě údajů, jež jsou součástí dokumentace šarže, se mají uchovávat i další primární data, např. laboratorní deníky a/nebo záznamy; data mají být snadno dostupná.

Vzorkování

- 6.11 Vzorkování se má provádět a zaznamenávat podle schválených písemných postupů, v nichž má být uvedeno následující:
- i. způsob vzorkování,
 - ii. zařízení a pomůcky, kterých se má použít,
 - iii. množství vzorku, které se má odebrat,
 - iv. návod pro požadované dělení vzorku,
 - v. typ vzorkovnice včetně zvláštních požadavků
 - vi. způsob identifikace obalových jednotek, z nichž byly odebrány vzorky,
 - vii. zvláštní opatření, zejména při vzorkování sterilních nebo škodlivých materiálů,
 - viii. podmínky uchovávání,

- ix. 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). Použitý plán vzorkování má být dostatečně zdůvodněn a založen na řízení rizik.
- 6.13 Vzorkovnice mají být označeny štítkem udávajícím úplnou identifikaci materiálu, číslo šarže, datum vzorkování a identifikaci obalové jednotky, ze které byl vzorek odebrán. Se vzorkovnicemi má být nakládáno tak, aby se minimalizovalo riziko záměny a aby byly vzorky chráněny před nepříznivými podmínkami skladování.
- 6.14 Další pokyny týkající se referenčních a retenčních vzorků jsou uvedeny v Doplňku 19.

Zkoušení

- 6.15 Zkušební metody mají být validovány. Laboratoř, která používá zkušební metodu, u níž neprováděla původní validaci, má ověřit vhodnost této zkušební metody. Všechny zkušební postupy popsané v registrační dokumentaci se mají provádět schválenými metodami.
- 6.16 Získané výsledky se mají zaznamenávat. Výsledky parametrů, které byly určeny jako kritické, mají být kontrolovány, zda jsou vzájemně shodné, a má být hodnocen jejich trend. Všechny výpočty mají být kriticky ověřovány.
- 6.17 O provedených zkouškách se mají pořizovat záznamy, které uvádějí alespoň následující údaje:
- i. název materiálu nebo produktu, kde je potřebné i lékovou formu,
 - ii. číslo šarže, případně výrobce, dodavatele, nebo obojí,
 - iii. odkaz na příslušnou specifikaci a postupy zkoušení,
 - iv. výsledky zkoušek, včetně pozorování a výpočtů a odkazů na analytické certifikáty,
 - v. data zkoušení,
 - vi. parafy pracovníků, kteří zkoušky provedli,
 - vii. parafy pracovníků, kteří zkoušky případně výpočty ověřili,
 - viii. jednoznačný výrok o propuštění nebo zamítnutí (nebo jiné rozhodnutí) s uvedením data a s podpisem určeného odpovědného pracovníka,
 - ix. odkaz na použité zařízení.
- 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 a kontrolovány podle písemných postupů. Úroveň kontrol má být přiměřená jejich použití a dostupným údajům o stabilitě.
- 6.20 Referenční látky mají být ustaveny tak, aby byly vhodné pro zamýšlený účel. Má být jasně stanovena a dokumentována jejich způsobilost a certifikace. Pokud existují, mají být jako primární referenční látky přednostně používány referenční látky z oficiálního lékopisného zdroje. Použití jiných referenčních látek má být plně zdůvodněno (použití sekundárních standardů je povoleno, jakmile byla prokázána a dokumentována jejich návaznost na primární standardy). Lékopisné materiály mají být používány pro účel popsaný v příslušné monografii, pokud příslušná národní kompetentní autorita neschválila jiné použití.

- 6.21 Laboratorní zkoumadla, roztoky, referenční látky a živné půdy mají být označeny datem přípravy a datem otevření a podpisem pracovníka, který je připravoval. U 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.
- 6.22 Tam, kde je to nezbytné, má být každé balení látky, používané při zkoušení (např. zkoumadla, roztoky 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.
- 6.23 Živné půdy mají být připravovány podle požadavků výrobce půd, pokud není vědecky zdůvodněno jinak. Před použitím mají být ověřeny růstové vlastnosti půd.
- 6.24 Použité mikrobiologické půdy a kmeny mají být dekontaminovány a likvidovány podle standardního postupu způsobem zabraňujícím křížové kontaminaci a zadržování reziduí. Má být stanovena, dokumentována a vědecky zdůvodněna doba použitelnosti připravených mikrobiologických médií.
- 6.25 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

- 6.26 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.
- 6.27 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.
- 6.28 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.
- 6.29 Průběžný program stability má být popsán v písemném protokolu podle obecných pravidel uvedených v kapitole 4 a výsledky mají 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.
- 6.30 Protokol průběžného programu stability má zahrnovat celou dobu použitelnosti až do jejího ukončení a má, mimo jiné, zahrnovat následující parametry:
- i. počet šarží podle síly a různých velikostí šarží, pokud se uplatňují,
 - ii. příslušné fyzikální, chemické, mikrobiologické a biologické zkušební metody,
 - iii. kritéria přijatelnosti,
 - iv. odkazy na zkušební metody,

- v. popis systému (systémů) uzávěru primárního obalu,
- vi. zkušební intervaly (časové body),
- vii. popis podmínek uchovávání (používají se standardizované podmínky ICH/VICH pro dlouhodobé stabilitní studie, a to v souladu s údaji uvedenými na obalu přípravku),
- viii. další parametry, které lze uplatnit pro konkrétní léčivý přípravek.

- 6.31 Protokol průběžného programu stability se může lišit od protokolu původní dlouhodobé studie stability předloženého v rámci registrační dokumentace za předpokladu, že je to v protokolu zdůvodněno a zdokumentováno (např. frekvence zkoušení nebo aktualizace na základě doporučení ICH/VICH).
- 6.32 Počet šarží a frekvence zkoušení mají poskytovat dostatečné množství dat pro provedení analýzy trendů. Pokud není zdůvodněno jinak, je třeba do programu stability zahrnout minimálně jednu šarži 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.
- 6.33 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.
- 6.34 Výsledky průběžných studií stability mají 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 mají být k dispozici v místě výroby pro účely kontroly ze strany příslušného orgánu.
- 6.35 Výsledky mimo specifikace nebo významné atypické trendy mají být prošetřeny. O veškerých potvrzených výsledcích mimo specifikace nebo významných negativních trendech, které ovlivňují šarže přípravku propuštěné na trh, 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.
- 6.36 Shrnutí všech získaných dat, včetně jakýchkoliv předběžných závěrů programu, musí mít písemnou podobu a musí být evidováno. Toto shrnutí je třeba pravidelně přehodnocovat.

Transfer zkušebních metod

- 6.37 Před transferem zkušebních metod musí transferující místo ověřit, že zkušební metoda(y) je v souladu s metodou popsanou v registrační dokumentaci. K zajištění shody s platnými požadavky ICH/VICH má být přezkoumána původní validace zkušební metody. Před zahájením procesu transferu má být provedena a dokumentována diferenční analýza (gap analysis), kterou se určí potřeba provedení dodatečné validace.
- 6.38 Transfer zkušební metody z jedné laboratoře (transferující laboratoř) do druhé laboratoře (přijímající laboratoř) má být popsán v podrobném protokolu.
- 6.39 Protokol o transferu má obsahovat alespoň následující parametry:

- i. identifikaci zkoušení, které má být prováděno, a příslušných zkušebních metod, které budou transferovány,
- ii. identifikaci požadavků na dodatečné školení,
- iii. identifikaci referenčních látek a zkoušených vzorků,
- iv. identifikaci zvláštních podmínek transportu a uchovávání zkoušených položek,
- v. kritéria přijatelnosti založená na platné validační studii s ohledem na požadavky ICH/VICH.

6.40 Odchylky od protokolu mají být šetřeny před uzavřením procesu transferu. Zpráva o transferu má obsahovat srovnání výsledků a má případně identifikovat oblasti vyžadující další revalidaci zkušební metody.

6.41 Při transferu konkrétních zkušebních metod (např. spektroskopie v blízké infračervené oblasti) se uplatní zvláštní požadavky popsané v jiných evropských pokynech, jsou-li k dispozici.