

VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI

KAPITOLA 1 verze 4 – FARMACEUTICKÝ SYSTÉM JAKOSTI

Tento pokyn je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Chapter 1, Pharmaceutical Quality System, ve znění platném k 31.1.2013. Kde je to vhodné, byly doplněny odkazy na českou legislativu.

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-32 Kapitola 1 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.

Důvody změny: Doplnění textu Kapitoly 1 byla provedena za účelem jejího sjednocení s pojmy a terminologií popsanou v tripartitním pokynu ICH Q10 o Farmaceutickém systému jakosti. Odpovídajícím způsobem byl upraven i název kapitoly.

Zásady

Výrobce musí vyrábět léčivé přípravky tak, aby zajistil, že jsou vhodné pro zamýšlený účel, odpovídají požadavkům registrace nebo povolení klinického hodnocení a nevystavují pacienty riziku vyplývajícím z nedostatečné bezpečnosti, jakosti či účinnosti. Za dosažení tohoto cíle nese odpovědnost vyšší vedení a podílejí se na něm mnohá oddělení na všech úrovních společnosti, její dodavatelé a distributoři. Ke spolehlivému dosažení tohoto cíle jakosti musí existovat komplexně navržený a správně zavedený farmaceutický systém jakosti¹ zahrnující správnou výrobní praxi a řízení rizik pro jakost. Systém má být plně dokumentován a jeho efektivnost sledována. Všechny součásti farmaceutického systému jakosti má provádět způsobilý personál, k dispozici mají být vhodné a dostatečné prostory, zařízení a vybavení. Výrobce a kvalifikované osoby mají další právní odpovědnosti.

Základní koncepce managementu jakosti, správné výrobní praxe a řízení rizik pro jakost jsou vzájemně propojeny. Zde jsou popsány proto, aby se posílily jejich vzájemné vztahy a zásadní důležitost pro výrobu a kontrolu léčivých přípravků.

Farmaceutický systém jakosti¹

1.1 Řízení jakosti je široký pojem zahrnující vše, co jednotlivě i společně ovlivňuje jakost produktu. Je to souhrn všech záměrných opatření sledujících zajištění toho, aby léčivé přípravky splňovaly jakostní požadavky pro své zamýšlené použití. Součástí řízení jakosti je proto i správná výrobní praxe (SVP).

1.2 SVP se vztahuje na fáze životního cyklu od výroby hodnocených léčivých přípravků, transferu technologie, komerční výroby až po stažení z výroby. Farmaceutický systém jakosti může být rozšířen na farmaceutický vývoj, jak je uvedeno v ICH Q10, což, ačkoli to není povinné, usnadní inovace a neustálé zlepšování a posílí propojení mezi farmaceutickým vývojem a výrobou. ICH Q10 je uveden v Části III Pokynů pro SVP vydaných Evropskou komisí (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Part III) a lze jej použít jako dodatek k obsahu této kapitoly.

1.3 Při vývoji nového farmaceutického systému jakosti či při úpravě stávajícího systému je nutno přihlídnout k objemu a složitosti firemních činností. Součástí systému mají být zásady řízení rizik včetně využití příslušných nástrojů. Přestože některé aspekty systému platí pro celou společnost a jiné pouze pro jednotlivá místa výroby, prokazuje se efektivnost systému většinou na úrovni místa výroby.

¹ Článek 6 Směrnic 2003/94/ES a 91/412/EHS (§ 6 vyhlášky č. 229/2008, o výrobě a distribuci léčiv) požaduje, aby výrobci zřídili a zavedli efektivní systém zabezpečování farmaceutické jakosti. Termín farmaceutický systém jakosti se v této kapitole používá v zájmu konzistentnosti s terminologií ICH Q10. Pro účely této kapitoly lze tyto termíny považovat za vzájemně zaměnitelné.

1.4 Farmaceutický systém jakosti vhodný pro výrobu léčivých přípravků má zajistit:

- (i) Realizace produktu se dosahuje na základě návržení, plánování, zavedení, udržování a neustálého zlepšování systému umožňujícího konzistentní dodávku přípravků s náležitými kvalitativními vlastnostmi;
- (ii) Znalosti o produktech a procesech se řídí ve všech fázích životního cyklu;
- (iii) Léčivé přípravky jsou navrhovány a vyvíjeny s ohledem na požadavky správné výrobní praxe;
- (iv) Výrobní a kontrolní činnosti jsou jednoznačně specifikovány a je zavedena správná výrobní praxe;
- (v) Odpovědnosti vedoucích pracovníků jsou jednoznačně určeny;
- (vi) Jsou přijata opatření pro výrobu, dodávky a použití správných výchozích surovin a obalových materiálů, výběr a monitoring dodavatelů a ověření, že každá dodávka pochází ze schváleného dodavatelského řetězce.
- (vii) Jsou zavedeny procesy k zajištění řízení externě zajišťovaných činností.
- (viii) Stav kontroly je zaveden a udržován pomocí vývoje a používání efektivních systémů monitoringu a kontroly výkonnosti procesů a jakosti produktů.
- (ix) Výsledky monitorování přípravků a procesů jsou brány v úvahu při propouštění šarží, šetření odchylek a za účelem přijetí preventivních opatření bránících výskytu odchylek v budoucnosti.
- (x) Jsou prováděny všechny nezbytné zkoušky meziproductů, průběžné výrobní kontroly a validace.
- (xi) Neustálé zlepšování je usnadněno zavedením zlepšování jakosti, které odpovídá současné úrovni znalosti procesů a přípravků.
- (xii) Jsou uplatňována opatření pro prospektivní hodnocení plánovaných změn a jejich schválení před jejich zavedením; kde je to vyžadováno, jsou brána v úvahu regulatorní oznámení a schválení.
- (xiii) Po zavedení každé změny se provádí hodnocení k potvrzení, zda bylo dosaženo cílů jakosti a že nedošlo k neúmyslnému dopadu na jakost přípravku.
- (xiv) Při šetření odchylek, podezření na závadu v jakosti a dalších problémů je nutno použít analýzu příčin náležitě úrovně. Ta může být stanovena s použitím zásad řízení rizik pro jakost. V případech, kdy nelze určit skutečnou příčinu, je třeba věnovat pozornost určení nejpravděpodobnějších příčin a řešit je. Pokud je jako příčina stanovena či předpokládána lidská chyba, je nutno zajistit, aby nebyly přehlédnuty případné procesní, procedurální či systémové chyby. Po šetření je nutno určit a realizovat náležitá nápravná a/nebo preventivní opatření (CAPAs). V souladu se zásadami řízení rizik pro jakost je nutno monitorovat a hodnotit účinnost takových opatření.
- (xv) Léčivé přípravky nejsou prodávány a distribuovány, dokud kvalifikovaná osoba závazně nepotvrdí, že každá výrobní šarže byla vyrobena a kontrolována v souladu s požadavky registrační dokumentace a ve shodě se všemi dalšími předpisy platnými pro výrobu, kontrolu a propouštění léčivých přípravků;
- (xvi) Je dostatečně zajištěno, že skladování, distribuce a další manipulace s léčivými přípravky probíhá takovým způsobem, aby jejich jakost byla zachována po celou dobu jejich použitelnosti.
- (xvii) Jsou stanoveny postupy pro provádění vnitřních inspekcí a auditů jakosti, které pravidelně hodnotí účinnost a efektivnost farmaceutického systému jakosti.

1.5 Vyšší vedení má konečnou odpovědnost za zajištění toho, že je zaveden efektivní farmaceutický systém jakosti s odpovídajícími zdroji a že jsou v celé organizaci definovány, komunikovány a zavedeny funkce, odpovědnosti a kompetence. Vedoucí postavení a aktivní zapojení členů vyššího vedení do farmaceutického systému jakosti má zásadní důležitost. Vedení má zajistit podporu a zapojení personálu na všech úrovních a pracovištích organizace do farmaceutického systému jakosti.

1.6 Má být prováděno periodické přezkoumání vedením za účasti členů vyššího vedení. Předmětem hodnocení je fungování farmaceutického systému jakosti pro určení příležitostí k neustálému zlepšování produktů, procesů a samotného systému.

1.7 Farmaceutický systém jakosti má být definován a dokumentován. Má být připravena Příručka jakosti či obdobná dokumentace, jež má obsahovat popis systému řízení jakosti včetně odpovědnosti vedení.

Správná výrobní praxe pro léčivé přípravky

1.8 Správná výrobní praxe je ta součástí řízení jakosti, která zajišťuje, že produkty jsou trvale zpracovávány a kontrolovány ve shodě se standardem jakosti, který odpovídá jejich zamýšlenému použití, se schválenou registrační dokumentací, povolením klinického hodnocení nebo specifikací přípravku. Správná výrobní praxe platí jak pro výrobu, tak pro kontrolu jakosti. Základní požadavky SVP jsou následující:

- (i) Veškeré výrobní procesy jsou jasně definovány, systematicky přezkoumávány na základě zkušeností a prokazují schopnost zajistit ustálenou výrobu léčivých přípravků v požadované kvalitě a dle specifikací;
- (ii) Provádí se validace kritických stupňů výrobních postupů a jejich významnějších změn;
- (iii) Jsou zajištěny potřebné předpoklady k dodržování SVP včetně:
 - příslušně kvalifikovaných a vyškolených pracovníků,
 - vhodných budov a prostor,
 - vhodného zařízení a služeb,
 - správných výchozích látek, primárních a potištěných obalových materiálů,
 - schválených postupů a instrukcí v souladu s farmaceutickým systémem jakosti,
 - vhodných skladovacích prostor a dopravy;
- (iv) Instrukce a postupy jsou názorné a jednoznačné, vypracované cíleně pro určitá pracoviště a zařízení;
- (v) Postupy jsou prováděny správně a obsluha je k tomu vyškolená;
- (vi) Během výroby jsou pořizovány záznamy, písemné a/nebo záznamovým zařízením, které prokazují, že všechny kroky požadované definovanými postupy a instrukcemi byly dodrženy a že jakost produktu a množství odpovídají předpokladům.
- (vii) Všechny podstatné odchylky jsou plně zaznamenány a prošetřeny s cílem určit příčinu a jsou přijata odpovídající nápravná a preventivní opatření;
- (viii) Záznamy o výrobě včetně distribuce umožňující sledování celé historie šarže jsou uchovávány ve srozumitelné a přístupné formě;
- (ix) Distribuce léčivých přípravků je prováděna tak, aby minimalizovala ohrožení jejich jakosti, a v souladu se správnou distribuční praxí;
- (x) Je vytvořen systém, který umožňuje stáhnout z distribuce a oběhu jakoukoliv šarži léčivého přípravku;
- (xi) Jsou prošetřovány reklamace léčivých přípravků na trhu, zkoumány příčiny závad jakosti a přijímána opatření zabraňující opakování zjištěných závad.

Kontrola jakosti

1.9 Kontrola jakosti je ta část správné výrobní praxe, která se zabývá odběrem vzorků, specifikacemi a zkoušením a dále organizací a dokumentací postupů propouštění konečných produktů. Zajišťuje, aby byly skutečně provedeny nutné a důležité zkoušky a nebyly propuštěny k použití žádné výchozí látky a k expedici a distribuci žádný konečný produkt, dokud jejich kvalita nebyla posouzena a shledána vyhovující. Základní požadavky na kontrolu jakosti jsou následující:

- (i) Jsou k dispozici přiměřené budovy a zařízení, vyškolení pracovníci a schválené postupy pro odběr vzorků, kontrolu a zkoušení výchozích látek, obalových materiálů, meziproduktů, nerozplněných produktů a konečných produktů a tam, kde je to potřebné z hlediska SVP, i pro sledování kvality pracovního prostředí;
- (ii) Vzorky výchozích látek, obalových materiálů, meziproduktů, nerozplněných produktů i konečných výrobků odebírají schválení pracovníci prostřednictvím schválených metod;

- (iii) Zkušební metody jsou validovány;
- (iv) Záznamy se pořizují ručně a/nebo záznamovým zařízením a dokazují, že veškeré požadované postupy odběru vzorků, kontroly a zkoušení byly skutečně provedeny. Veškeré odchylky jsou plně zaznamenány a prošetřeny;
- (v) Konečné produkty obsahují léčivé látky, které svým kvalitativním a kvantitativním složením odpovídají registrační dokumentaci nebo povolení klinického hodnocení pro příslušný přípravek, dosahují požadované čistoty a jsou naplněny v předepsaném obalu, označeném správnými údaji;
- (vi) Jsou vedeny záznamy o výsledcích kontrol a zkoušek výchozích látek, meziproduktů, nerozplněných i konečných produktů a náležitě se posuzuje, zda konečný produkt odpovídá specifikacím. Posouzení zahrnuje kontrolu a vyhodnocení důležité výrobní dokumentace a vyhodnocení odchylek od předepsaných postupů;
- (vii) Žádná šarže produktu nesmí být propuštěna do distribuce, pokud nedošlo v souladu s Doplňkem 16 k jejímu písemnému propuštění kvalifikovanou osobou, která potvrzuje, že šarže odpovídá požadavkům registrační dokumentace;
- (viii) V souladu s Doplňkem 19 se uchovává dostatečný počet referenčních vzorků výchozích látek i konečných produktů, aby bylo možné je v případě potřeby později znovu přezkoušet. Vzorky se uchovávají v konečném balení.

Přezkoumání jakosti produktu

1.10 Pravidelné periodické nebo průběžné přezkoumání jakosti všech registrovaných léčivých přípravků, včetně přípravků určených výhradně pro vývoz, je třeba provádět s cílem ověření konsistence stávajících postupů, vhodnosti aktuálních specifikací pro výchozí suroviny i pro konečný přípravek, aby se upozornilo na jakékoliv trendy a byla identifikována zlepšení přípravku i procesů. Tato přezkoumání mají být prováděna obvykle ročně, přičemž se berou v úvahu předchozí přezkoumání, a mají zahrnovat alespoň:

- (i) přezkoumání výchozích surovin a obalových materiálů používaných pro přípravek, zvláště pak suroviny a materiály z nových zdrojů, a přezkoumání sledovatelnosti dodavatelského řetězce léčivých látek;
- (ii) přezkoumání výsledků kritických mezioperačních a průběžných výrobních kontrol a zkoušek konečných přípravků;
- (iii) přezkoumání všech šarží, které nevyhověly stanovené specifikaci (stanoveným specifikacím) a jejich prošetření;
- (iv) přezkoumání veškerých významných odchylek nebo neshod, s nimi souvisejících šetření a účinnosti přijatých následných nápravných a preventivních opatření;
- (v) přezkoumání veškerých změn provedených v postupech nebo v analytických metodách;
- (vi) přezkoumání předložených/povolených/zamítnutých změn v registraci, včetně změn v registračních dokumentacích pro třetí země (pouze export);
- (vii) přezkoumání výsledků programu sledování stability a veškerých nežádoucích trendů;
- (viii) přezkoumání veškerých případů vracení, reklamací a stahování z důvodů jakosti a šetření prováděných v danou dobu;
- (ix) přezkoumání přiměřenosti jakýchkoli dalších nápravných opatření vztahujících se k přípravku, postupu či zařízení;
- (x) přezkoumání registračních závazků u nových registrací a u změn v registraci;
- (xi) stav kvalifikací příslušného zařízení a vybavení, např. vzduchotechniky, vody, stlačených plynů apod.;

- (xii) přezkoumání dohod o technických otázkách, jak je stanoveno v kapitole 7, s cílem zajistit jejich aktuálnost.

1.11 Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci, pokud se jedná o dvě odlišné osoby, mají posoudit výsledky tohoto přezkoumání a stanovit, zda je třeba provést nápravná a preventivní opatření či revalidaci v souladu s farmaceutickým systémem jakosti. Pro průběžné řízení těchto opatření je třeba stanovit řídicí postupy, jejichž účinnost se ověřuje v rámci interních kontrol. Hodnocení jakosti lze seskupovat podle typu přípravku, např. pro pevné lékové formy, tekuté lékové formy, sterilní přípravky apod., pokud k tomu existuje vědecký důvod.

Jestliže držitel rozhodnutí o registraci není výrobcem, má existovat dohoda o technických otázkách mezi různými subjekty, kterou se stanoví jejich příslušné odpovědnosti při přípravě hodnocení jakosti.

Řízení rizik pro jakost

1.12 Řízení rizik pro jakost je systematický proces pro hodnocení, kontrolu, komunikaci a přezkoumání rizik pro jakost léčivých přípravků. Může být použito jak prospektivně, tak retrospektivně.

1.13 Zásady řízení rizik pro jakost:

- i) hodnocení rizik pro jakost je založeno na vědeckých znalostech, zkušenostech s procesem a v konečném důsledku spojeno s ochranou pacienta;
- ii) pracnost, formálnost a dokumentace procesu řízení rizik pro jakost jsou úměrné úrovni rizika.

Příklady procesů a aplikací řízení rizik pro jakost lze nalézt mj. v pokynu ICH Q9, který je převzat do Části III Pokynů pro SVP vydaných Evropskou komisí (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Part III).