

## SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

**Użyte w załączniku określenia oznaczają:**

- 1) bilans – porównanie teoretycznej i rzeczywiście wytworzonej ilości materiału lub produktu, z uwzględnieniem dopuszczalnych tolerancji wynikających z normalnej zmienności procesu;
- 2) kalibracja – uruchomienie postępowania, które ustali w wyspecyfikowanych warunkach związek pomiędzy wartością wskazaną przez instrument pomiarowy lub system pomiarowy lub wartością otrzymaną w wyniku pomiaru fizycznego i porównanie ich ze znanymi wartościami standardu referencyjnego;
- 3) Kontrola Jakości – część Dobrej Praktyki Wytwarzania związana z pobieraniem prób, specyfikacjami i badaniami, a także z organizacją, dokumentacją oraz procedurami zwalniania do obrotu zapewniającymi, że niezbędne i właściwe badania są rzeczywiście wykonywane i materiały nie są zwalniane do użycia, a produkty do sprzedaży lub dystrybucji, dopóki ich jakość nie została oceniona jako zadowalająca;
- 4) kontrola wewnątrzprocesowa – czynności kontrolne obejmujące monitorowanie i w miarę potrzeb korygowanie procesu wytwarzania w celu zapewnienia, że produkt odpowiada wymaganiom własnej specyfikacji, a kontrola środowiska lub wyposażenia może być również uwzględniana jako część kontroli procesu;
- 5) kwalifikacja – działanie mające na celu wykazanie i udokumentowanie, że urządzenia lub instalacje pomocnicze są odpowiednio zainstalowane, pracują właściwie, a ich działanie rzeczywiście prowadzi do uzyskania oczekiwanych wyników (kwalifikacja jest częścią walidacji, lecz poszczególne, pojedyncze etapy kwalifikacji nie stanowią procesu walidacji);
- 6) kwarantanna – przechowywanie oddzielonych fizycznie lub administracyjnie materiałów lub produktów w okresie oczekiwania na decyzję o ich zwolnieniu lub odrzuceniu;
- 7) materiał opakowaniowy – materiał użyty do pakowania produktu leczniczego, z wyjątkiem opakowań zbiorczych używanych do transportu i wysyłki; materiały opakowaniowe dzielą się na bezpośrednie i zewnętrzne, w zależności od tego, czy mają one bezpośrednio stykać się z produktem, czy nie;
- 8) numer serii (albo numer szarży) – unikalna kombinacja cyfr lub liter, która jednoznacznie identyfikuje serię (albo szarżę);
- 9) odchylenie – odstępstwo od zatwierdzonej instrukcji lub ustalonego wymagania;
- 10) odzysk – wprowadzenie całości lub części poprzednich serii o wymaganej jakości do innej serii w określonym etapie wytwarzania;
- 11) pakowanie – operacje, łącznie z napełnianiem i etykietowaniem, którym poddany jest produkt luzem, tak aby mógł stać się produktem końcowym, przy czym napełnianie sterylne zwykle nie jest traktowane jako część pakowania produktu luzem, lecz jako napełnianie opakowań bezpośrednich;
- 12) powtórne przetwarzanie – poddanie całości lub części serii produktu o nieodpowiedniej jakości pochodzącej z określonego etapu wytwarzania jednej lub wielu dodatkowym operacjom technologicznym, tak aby przywrócić jej jakość zgodną z wymaganiami;
- 13) procedura – udokumentowany opis działań, które mają być dokonane, środków ostrożności, które mają być podjęte, oraz pomiarów, które mają być wykonane, pozostających w bezpośrednim lub pośrednim związku z wytwarzaniem produktu leczniczego;
- 14) produkcja – czynności związane z przygotowaniem produktu leczniczego, począwszy od przyjęcia materiałów poprzez przetwarzanie i pakowanie aż do uzyskania produktu końcowego;
- 15) produkt końcowy – produkt leczniczy, który przeszedł przewidziane dla niego etapy wytwarzania, łącznie z pakowaniem w opakowania zewnętrzne;
- 16) produkt luzem – produkt, który przeszedł przewidziane dla niego etapy wytwarzania, z wyjątkiem końcowego pakowania w opakowanie zewnętrzne;
- 17) produkt pośredni – częściowo przetworzony materiał, który poddany jest dalszym etapom wytwarzania, zanim stanie się produktem luzem;
- 18) specyfikacja – opisuje szczegółowo wymagania, którym odpowiada produkt leczniczy albo materiał używany lub otrzymywany w trakcie produkcji (stanowi ona podstawę oceny jakości);
- 19) system – grupa urządzeń przeznaczonych do wspólnego celu;
- 20) system skomputeryzowany – system obejmujący wprowadzenie danych, elektroniczne przetwarzanie i uzyskiwanie informacji wyjściowych, stosowanych zarówno do raportowania lub sterowania automatycznego;

- 21) walidacja – udokumentowany program dający wysoki stopień pewności, że określony proces, metoda lub system będzie w sposób powtarzalny prowadzić do otrzymania wyników spełniających określone kryteria akceptacji;
- 22) wytwórnia – miejsce wytwarzania stanowiące zakład lub jego część, w którym wytwarza się produkty lecznicze;
- 23) zabezpieczenie – działanie mające na celu ograniczenie występowania czynnika biologicznego lub innego czynnika na określonym obszarze;
- 24) zanieczyszczenie krzyżowe – zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem;
- 25) zapisy – przedstawiają dowody działań podjętych w celu wykazania zgodności z instrukcją, np. działań, zdarzeń, badań oraz, w przypadku wytwarzania serii, historii serii produktu leczniczego, w tym jego dystrybucji (zapisy zawierają surowe dane, które wykorzystuje się do tworzenia innych zapisów, a dla zapisów elektronicznych uprawnieni użytkownicy określają, które dane mają być wykorzystane jako surowe dane, przy czym jako surowe dane zostaną zdefiniowane co najmniej dane, na których są oparte działania dotyczące jakości);
- 26) zwrot – odesłanie do wytwórcy lub dystrybutora produktu, który może być podejrzany o wadę jakościową.

Uwaga 1: W celu przeprowadzenia niektórych etapów wytwarzania może być konieczny podział serii do kilku podserii, które później zostaną połączone w jedną jednorodną serię końcową. W przypadku wytwarzania ciągłego, seria odpowiada określonej frakcji produkcyjnej charakteryzowanej jako jednorodna;

Uwaga 2: W celu kontroli produktu końcowego seria zarejestrowanego produktu leczniczego zawiera wytworzone jednostki postaci farmakologicznej, które są wykonane z tej samej masy początkowej materiału i które przeszły jeden szereg operacji produkcyjnych lub pojedynczą operację sterylizacji lub, w przypadku ciągłego procesu produkcyjnego są to jednostki wytworzone w danym okresie czasu.

## ROZDZIAŁ 1 FARMACEUTYCZNY SYSTEM JAKOŚCI

### Reguła

Wytwórca zapewni, że produkty lecznicze przez niego wytwarzane są odpowiednie do ich przewidzianego zastosowania, spełniają wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu albo pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego i nie narażają pacjentów na ryzyko związane z niedostatecznym bezpieczeństwem stosowania, nieodpowiednią jakością lub skutecznością. Odpowiedzialność za realizację tych celów jakościowych spoczywa na kierownictwie wytwórni i wymaga udziału oraz zaangażowania osób zatrudnionych w różnych działach i na różnych szczeblach organizacyjnych wytwórni, a także dostawców i dystrybutorów. Aby w sposób rzetelny osiągnąć taki cel jakościowy, szczegółowo opracowuje się i prawidłowo wdraża Farmaceutyczny System Jakości obejmujący Dobrą Praktykę Wytwarzania oraz Zarządzanie Ryzykiem Jakości. Taki system powinien być w pełni udokumentowany, a jego skuteczność monitorowana. Wszystkie elementy Farmaceutycznego Systemu Jakości powinny funkcjonować w oparciu o wystarczającą liczbę pracowników o odpowiednich kompetencjach oraz odpowiednie pomieszczenia, urządzenia i instalacje. Wytwórca i Osoba Wykwalifikowana ponoszą także odpowiedzialność prawną. Podstawowe wymagania Zarządzania Jakością, Dobrej Praktyki Wytwarzania i Zarządzania Ryzykiem Jakości są ze sobą wzajemnie powiązane. Są one przedstawione w celu podkreślenia ich wzajemnych relacji i ich zasadniczego znaczenia dla produkcji i kontroli produktów leczniczych.

### Farmaceutyczny System Jakości

- 1.1 Zarządzanie Jakością obejmuje wszystkie zagadnienia, mające wpływ na jakość produktu i stanowiące sumę wszystkich działań ustalonych w celu zapewnienia, aby produkty lecznicze miały jakość odpowiednią do ich przewidzianego zastosowania. W związku z tym Zarządzanie Jakością obejmuje wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.
- 1.2 Dobra Praktyka Wytwarzania ma zastosowanie do etapów cyklu życia produktu od wytwarzania badanych produktów leczniczych, transferu technologii, wytwarzania komercyjnego aż do zakończenia życia produktu. Farmaceutyczny System Jakości może jednak rozpoczynać się od etapu rozwoju farmaceutycznego w cyklu życia produktu, zgodnie z wytyczną Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System), co powinno ułatwiać innowacje i ciągłe doskonalenie oraz wzmacniać powiązanie pomiędzy rozwojem farmaceutycznym produktu i działaniami związanymi z wytwarzaniem.
- 1.3 Wielkość i złożoność działalności przedsiębiorstwa powinna być brana pod uwagę podczas opracowania nowego Farmaceutycznego Systemu Jakości albo modyfikacji istniejącego. Projekt Farmaceutycznego

Systemu Jakości powinien zawierać odpowiednie wymagania dotyczące zarządzania ryzykiem, uwzględniając użycie właściwych narzędzi. Pomimo, że niektóre elementy Farmaceutycznego Systemu Jakości mogą obejmować całe przedsiębiorstwo, a inne elementy mogą dotyczyć poszczególnych miejsc wytwarzania, efektywność Farmaceutycznego Systemu Jakości jest zwykle wykazywana na poziomie miejsca wytwarzania.

1.4 Farmaceutyczny System Jakości powinien zapewniać, że:

- 1) realizacja produktu jest osiągana przez projektowanie, planowanie, wdrażanie, utrzymywanie i ciągłe doskonalenie systemu, co w efekcie pozwala na stałe dostawy produktu o odpowiedniej jakości;
- 2) zarządzanie wiedzą na temat produktu i procesu ma miejsce podczas całego cyklu życia produktu;
- 3) produkty lecznicze są zaprojektowane i rozwijane z uwzględnieniem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 4) operacje produkcyjne i kontrolne są jasno określone, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 5) zakres odpowiedzialności na szczeblach kierowniczych jest jasno określony;
- 6) są ustalone działania dotyczące wytwarzania, dostawy i użycia właściwych materiałów wyjściowych i opakowaniowych, wyboru i monitorowania dostawców oraz takiej weryfikacji, która zapewni, że dostawa pochodzi z zatwierdzonego łańcucha dostaw;
- 7) istnieją procesy zapewniające zarządzanie działaniami zlecanymi na zewnątrz;
- 8) jest ustanowiony i utrzymywany nadzór, poprzez rozwój i wykorzystanie skutecznego systemu monitoringu i systemu kontroli prowadzenia procesu i kontroli jakości produktu;
- 9) wyniki monitoringu procesu oraz produktu są brane pod uwagę podczas zwolnienia serii, wyjaśniania odchyleń, i w celu podjęcia działań zapobiegawczych pozwalających na uniknięcie pojawienia się odchyleń w przyszłości;
- 10) są przeprowadzane niezbędne walidacje, kontrole produktów pośrednich, i kontrole wewnątrzprocesowe;
- 11) ciągłe doskonalenie jest ułatwione przez wdrażanie doskonalenia jakości odpowiedniego do bieżącego poziomu znajomości procesu i produktu;
- 12) są podejmowane działania w celu prospektywnej oceny planowanych zmian i ich zatwierdzania przed wprowadzeniem w życie, biorąc pod uwagę zgłoszenie do właściwych organów i ich zatwierdzenie w razie potrzeby;
- 13) po wdrożeniu każdej zmiany jest wykonywana ocena w celu potwierdzenia, że cele jakościowe zostały osiągnięte oraz że nie było niezamierzonego, negatywnego wpływu na jakość produktu;
- 14) jest stosowany właściwy poziom analizy pierwotnych przyczyn podczas działań wyjaśniających dotyczących odchyleń, podejrzenia wad produktu i innych problemów, może to być osiągnięte poprzez zastosowanie wymagań dotyczących Zarządzania Ryzykiem Jakości, w przypadku gdy pierwotna przyczyna problemu nie może być określona, należy zidentyfikować i wyjaśnić najbardziej prawdopodobną przyczynę tego problemu, jeżeli podejrzewaną lub zidentyfikowaną przyczyną problemu jest błąd ludzki, należy uzasadnić i zapewnić, że nie przeoczono błędów procesowych, proceduralnych lub systemowych, jeżeli miały miejsce. W wyniku postępowania wyjaśniającego, należy zidentyfikować i podjąć odpowiednie działania korygujące lub zapobiegawcze, a efektywność takich działań powinna być monitorowana i oceniana, zgodnie z wymaganiami Zarządzania Ryzykiem Jakości;
- 15) produkty lecznicze nie są sprzedawane ani dostarczane, zanim Osoba Wykwalifikowana nie certyfikuje przez potwierdzenie, że każda seria była wyprodukowana i skontrolowana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i innymi wymaganiami dotyczącymi wytwarzania, kontroli oraz zwalniania do obrotu produktów leczniczych;
- 16) istnieją ustalenia zapewniające, że produkty lecznicze są przechowywane, dystrybuowane, a następnie obchodzi się z nimi w taki sposób, aby zachowały odpowiednią jakość w ciągu całego deklarowanego okresu ważności;
- 17) jest stosowany proces inspekcji wewnętrznych lub audytów jakości, służący do regularnej oceny skuteczności i przydatności Farmaceutycznego Systemu Jakości.

1.5 Na kierownictwie wytwórni spoczywa ostateczna odpowiedzialność za zapewnienie skutecznego Farmaceutycznego Systemu Jakości, odpowiednich zasobów oraz tego, że obowiązki, odpowiedzialności i uprawnienia są zdefiniowane, komunikowane i wdrożone w całej organizacji. Kierownictwo wytwórni przewodniczy oraz aktywnie uczestniczy w Farmaceutycznym Systemie Jakości, zapewniając wsparcie i zaangażowanie personelu w istniejących miejscach wytwarzania.

1.6 Wytwórca przeprowadza okresowy przegląd zarządzania funkcjonującego Farmaceutycznego Systemu Jakości z udziałem kierownictwa, celem identyfikacji możliwości ciągłego doskonalenia produktów, procesów i samego systemu.

- 1.7 Farmaceutyczny System Jakości jest zdefiniowany i udokumentowany. Powinna być opracowana Księga Jakości lub równoważna dokumentacja, zawierająca opis Systemu Zarządzania Jakością i odpowiedzialność kierownictwa.

#### **Dobra Praktyka Wytwarzania produktów leczniczych**

1.8 Dobra Praktyka Wytwarzania jest tą częścią Zarządzania Jakością, która zapewnia, że produkt jest wytwarzany w sposób powtarzalny i kontrolowany zgodnie ze standardami jakości odpowiednimi dla jego zamierzonego zastosowania i wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego lub specyfikacji produktu leczniczego. Dobra Praktyka Wytwarzania dotyczy zarówno produkcji, jak i kontroli jakości. Podstawowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania są następujące:

- 1) wszystkie procesy wytwarzania są jasno zdefiniowane, systematycznie analizowane w świetle nowych doświadczeń, a ich przydatność do wytwarzania w sposób powtarzalny produktów leczniczych o wymaganej jakości i zgodnych ze specyfikacjami jest udowodniona;
- 2) krytyczne etapy procesów wytwarzania i istotne zmiany w procesie są zwalidowane;
- 3) są zapewnione niezbędne elementy wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, w szczególności:
  - a) odpowiednio wykwalifikowani i przeszkoleni pracownicy,
  - b) odpowiednie pomieszczenia i przestrzeń,
  - c) odpowiednie urządzenia i ich obsługa,
  - d) właściwe materiały, pojemniki i etykiety,
  - e) zatwierdzone procedury i instrukcje, zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości,
  - f) odpowiednie warunki magazynowania i transportu;
- 4) instrukcje i procedury są sporządzone w sposób jednoznaczny i zrozumiały, odpowiedni do ich przeznaczenia;
- 5) procedury są poprawnie realizowane, a operatorzy są przeszkoleni w zakresie prawidłowego stosowania procedur;
- 6) przebieg procesów jest rejestrowany ręcznie lub za pomocą urządzeń rejestrujących podczas produkcji, w celu udowodnienia, że wszystkie czynności wymagane przez ustalone procedury i instrukcje zostały rzeczywiście wykonane oraz że ilość i jakość produktu była zgodna z oczekiwaniami;
- 7) wszystkie ważne odchylenia są w pełni rejestrowane, wyjaśniane w celu ustalenia przyczyn pierwotnych, a odpowiednie działania korygujące i zapobiegawcze wdrożone;
- 8) przechowywane są zapisy w zrozumiałej i dostępnej formie dotyczące wytwarzania łącznie z dystrybucją i umożliwiające pełne prześledzenie historii serii;
- 9) dystrybucja produktów ogranicza do minimum ryzyko obniżenia ich jakości oraz uwzględnia wymagania Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej;
- 10) istnieje system umożliwiający wstrzymanie dostaw i wycofanie z obrotu każdej serii produktu;
- 11) reklamacje dotyczące produktów leczniczych są badane. Przyczyny wad jakościowych są wyjaśniane i są podejmowane odpowiednie środki w stosunku do wadliwych produktów oraz w celu zapobieżenia ponownemu pojawianiu się tych wad.

#### **Kontrola Jakości**

1.9 Kontrola Jakości jest częścią Dobrej Praktyki Wytwarzania związaną z pobieraniem prób, specyfikacjami i badaniami, a także z organizacją, dokumentacją oraz procedurami zwalniania do obrotu zapewniającymi, że niezbędne i właściwe badania są rzeczywiście wykonywane i materiały nie są zwalniane do użycia, a produkty zwalniane do sprzedaży lub dystrybucji, dopóki ich jakość nie została oceniona jako zadowalająca. Podstawowe wymagania dotyczące Kontroli Jakości są następujące:

- 1) są dostępne odpowiednio wyposażone pomieszczenia, przeszkoleni pracownicy i zatwierdzone procedury dotyczące pobierania prób oraz badania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem, produktów końcowych i, jeżeli to potrzebne z uwagi na Dobrą Praktykę Wytwarzania, monitorowania warunków środowiska;
- 2) próby materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych są pobierane przez uprawnionych pracowników i przy zastosowaniu zatwierdzonych metod;
- 3) metody badań są zwalidowane;
- 4) są dokonywane zapisy, ręcznie lub za pomocą urządzeń rejestrujących, dowodzące, że wszystkie wymagane procedury dotyczące pobierania prób oraz kontrole i badania zostały rzeczywiście wykonane, a każde stwierdzone odchylenie szczegółowo opisane i wyjaśnione;



- 5) produkty końcowe zawierają substancje czynne, zgodne ze składem jakościowym i ilościowym podanym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych, mają wymaganą czystość i znajdują się we właściwych opakowaniach oraz są prawidłowo oznakowane;
- 6) są prowadzone zapisy wyników kontroli i badań wskazujących, że materiały wyjściowe, produkty pośrednie, produkty luzem i produkty końcowe są formalnie oceniane przez porównanie ze specyfikacjami. Ocena produktu obejmuje przegląd i ocenę dokumentacji dotyczącej produkcji oraz ocenę odchyleń od określonych procedur;
- 7) żadna seria produktu nie zostanie zwolniona do sprzedaży lub dystrybucji bez uprzedniej certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną, że spełnia wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z Anekssem 16 zawartym w załączniku nr 5 do rozporządzenia;
- 8) są przechowywane w wystarczającej ilości próby referencyjne materiałów wyjściowych oraz produktów zgodnie z wymaganiami Aneksu 19 zawartego w załączniku nr 5 do rozporządzenia, aby w razie potrzeby umożliwić wykonanie badania produktu w przyszłości. Próby są przechowywane w opakowaniu końcowym.

### **Przegląd Jakości Produktu Leczniczego**

- 1.10 Regularne okresowe lub stałe przeglądy jakości wszystkich produktów leczniczych objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, łącznie z produktami przeznaczonymi tylko na eksport, powinny być przeprowadzane z uwzględnieniem weryfikacji powtarzalności istniejących procesów, odpowiedniości aktualnych specyfikacji, zarówno dla materiałów wyjściowych, jak i produktów końcowych, w celu określenia wszystkich trendów oraz w celu zdefiniowania ulepszeń produktów i procesów. Takie przeglądy powinny być przeprowadzane raz w roku z uwzględnieniem poprzednich przeglądów, są udokumentowane i obejmują co najmniej:
- 1) przegląd materiałów wyjściowych i materiałów opakowaniowych używanych do wytwarzania produktu, szczególnie tych, pochodzących z nowych źródeł, a zwłaszcza przegląd identyfikowalności łańcucha dostaw substancji czynnych;
  - 2) przegląd wyników krytycznych kontroli wewnątrzprocesowych i wyników badań produktu końcowego;
  - 3) przegląd wszystkich serii, które nie spełniły wymagań specyfikacji i związanych z nimi postępowań wyjaśniających;
  - 4) przegląd wszystkich znaczących odchyleń lub niezgodności, powiązanych działań wyjaśniających oraz skuteczności podjętych działań korygujących i zapobiegawczych będących ich rezultatem;
  - 5) przegląd wszystkich zmian dotyczących procesu lub metod analitycznych;
  - 6) przegląd złożonych, zatwierdzonych lub odrzuconych zmian do dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, łącznie ze zmianami dotyczącymi dokumentacji dla produktów przeznaczonych dla krajów trzecich (wyłącznie na eksport);
  - 7) przegląd wyników programu monitorowania stabilności i wszystkich niepożądanych trendów;
  - 8) przegląd wszystkich zwrotów, reklamacji i wycofań związanych z jakością i działań wyjaśniających przeprowadzanych w tym czasie;
  - 9) przegląd prawidłowości wszystkich poprzednich działań korygujących dotyczących produktu, procesu lub sprzętu;
  - 10) przegląd zobowiązań porejestacyjnych dla nowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i zmian do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu;
  - 11) status kwalifikacji sprzętu i mediów, np.: instalacji wentylacyjno-klimatyzacyjnej wody, sprężonych gazów;
  - 12) przegląd wszystkich ustaleń wynikających z umów określonych w Rozdziale 7, w celu zapewnienia ich aktualności.
- 1.11 Wytwórca i podmiot odpowiedzialny, jeżeli są to różne podmioty, ocenia wyniki przeglądu i w ich rezultacie wydaje opinię o ewentualnym podjęciu działań korygujących, zapobiegawczych lub rewalidacji zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości. Istnieją procedury dotyczące ciągłego zarządzania i przeprowadzania przeglądów działań, a skuteczność tych procedur należy weryfikować podczas inspekcji wewnętrznych. W przypadkach uzasadnionych naukowo, przeglądy jakościowe produktów mogą być pogrupowane według typu produktu, np. formy stałe, formy płynne, produkty sterylne. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny nie jest wytwórcą, zawierana jest umowa techniczna pomiędzy różnymi stronami, która określa ich odpowiedzialność za opracowywanie przeglądu jakości.

### **Zarządzanie Ryzykiem Jakości**

- 1.12 Zarządzanie Ryzykiem Jakości polega na systematycznym procesie oceny, kontroli, komunikacji oraz przeglądzie ryzyka dotyczącego jakości produktu leczniczego. Zarządzanie Ryzykiem Jakości może

odnosić się zarówno do działań, które miały miejsce w przeszłości, jak i do działań, które mogą wydarzyć się w przyszłości.

1.13 Wymagania Systemu Zarządzania Ryzykiem Jakości są następujące:

- 1) ocena ryzyka dla jakości jest oparta na wiedzy naukowej, doświadczeniu w prowadzeniu procesu zarządzania ryzykiem jakości oraz ostatecznie jest powiązana z ochroną pacjenta;
- 2) wkład pracy oraz poziom sformalizowania i udokumentowania procesu zarządzania ryzykiem jest współmierny do poziomowi ryzyka.

Przykłady procesów i zastosowań systemu zarządzania ryzykiem jakości można znaleźć w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 (Quality Risk Management).

## ROZDZIAŁ 2 PRACOWNICY

### Reguła

Wytwórca zatrudnia wykwalifikowany personel, aby wykonać zadania, za które ponosi odpowiedzialność.

Odpowiedzialność osobista poszczególnych pracowników jest im znana i określona na piśmie. Wszyscy pracownicy znają wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, które ich dotyczą, przechodzą szkolenia wstępne i przypominające obejmujące także wymagania dotyczące higieny, odpowiednie do ich potrzeb.

### Wymagania ogólne

- 2.1 Wytwórca zatrudnia odpowiednią liczbę pracowników z niezbędnymi kwalifikacjami i doświadczeniem praktycznym. Kierownictwo przedsiębiorstwa określi i zapewni odpowiednie zasoby (ludzie, środki finansowe, materiały, pomieszczenia i urządzenia) w celu wdrożenia i utrzymania Systemu Zarządzania Jakością i ciągłego doskonalenia jego skuteczności. Zakres odpowiedzialności spoczywający na poszczególnych pracownikach nie może powodować ryzyka obniżenia jakości.
- 2.2 Wytwórca posiada schemat organizacyjny, w którym będą jasno pokazane zależności w strukturze organizacyjnej między Kierownikami Produkcji, Kontroli Jakości, i jeżeli jest to właściwe, Kierownikiem Zapewnienia Jakości lub Działu Jakości wymienionym w pkt 2.5, oraz Osobą Wykwalifikowaną.
- 2.3 Pracownicy zatrudnieni na odpowiedzialnych stanowiskach mają szczegółowy zakres obowiązków określony na piśmie oraz posiadają uprawnienia niezbędne do realizacji zadań, za które są odpowiedzialni. Ich obowiązki mogą być przekazane określonym pisemnie zastępcom posiadającym niezbędne kwalifikacje. W zakresie odpowiedzialności pracowników zaangażowanych w stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania nie może być żadnych luk ani nieuzasadnionego nakładania się odpowiedzialności.
- 2.4 Kierownictwo przedsiębiorstwa ponosi główną odpowiedzialność za zapewnienie efektywnego Systemu Zarządzania Jakością, służącego osiągnięciu celów jakościowych oraz za zapewnienie, że obowiązki, odpowiedzialności i uprawnienia w przedsiębiorstwie są zdefiniowane, przekazane i wdrożone. Kierownictwo przedsiębiorstwa powinno ustanowić politykę jakości opisującą ogólne cele i działania przedsiębiorstwa w zakresie jakości oraz zapewni w sposób ciągły odpowiedniość i skuteczność Systemu Zarządzania Jakością oraz zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania poprzez udział w przeglądach zarządzania.

### Personel kluczowy

- 2.5 Kierownictwo przedsiębiorstwa wyznacza personel kluczowy obejmujący Kierownika Produkcji, Kierownika Kontroli Jakości i jeżeli jedna z tych osób nie jest w wystarczającej mierze odpowiedzialna za obowiązki określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne, przynajmniej jedną Osobę Wykwalifikowaną do tego celu. Stanowiska kluczowe powinny być obsadzone przez osoby zatrudnione w pełnym wymiarze czasu pracy. Kierownicy Produkcji i Kierownicy Kontroli Jakości są od siebie niezależni. W dużych wytwórniach może być konieczne delegowanie niektórych obowiązków wymienionych w pkt 2.7, 2.8, 2.9. Ponadto w zależności od wielkości przedsiębiorstwa i jego struktury organizacyjnej, może być dodatkowo powołany Kierownik Zapewnienia Jakości lub Kierownik Działu Jakości. Jeżeli taka funkcja istnieje, wówczas niektóre odpowiedzialności, o których mowa w pkt 2.7, 2.8 i 2.9, mogą być dzielone z Kierownikiem Kontroli Jakości i Kierownikiem Produkcji. Kierownictwo przedsiębiorstwa zapewnia odpowiednie zdefiniowanie i przypisanie tych obowiązków, odpowiedzialności i uprawnień.
- 2.6 Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej są określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne i mogą być scharakteryzowane w następujący sposób:
  - 1) w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych na obszarze Unii Europejskiej, Osoba Wykwalifikowana zapewnia, że wytworzona seria została wyprodukowana i przebadana lub

skontrolowana zgodnie z prawem farmaceutycznym i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Serie produktów leczniczych, które przeszły kontrole w Państwie Członkowskim są zwolnione z tej kontroli, jeżeli znajdują się w obrocie w jednym z państw członkowskich i jeżeli zostało przedłożone świadectwo zwolnienia serii podpisane przez Osobę Wykwalifikowaną;

- 2) w przypadku produktów leczniczych pochodzących spoza obszaru Unii Europejskiej, niezależnie od tego, czy produkt był wytwarzany w Unii Europejskiej, Osoba Wykwalifikowana zapewnia, że każda importowana seria przeszła w państwie członkowskim Unii Europejskiej wszystkie badania jakościowe, badania ilościowe, co najmniej wszystkich substancji czynnych oraz inne badania i sprawdzenia konieczne do zapewnienia jakości produktów leczniczych zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Osoba Wykwalifikowana certyfikuje w rejestrze lub w równorzędnym dokumencie, po wykonaniu operacji produkcyjnych, a przed zwolnieniem, że każda seria produkcyjna spełnia wymagania określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne. Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej może wypełniać osoba, która ma kwalifikacje określone w przepisach wydanych na podstawie art. 39 ust. 5 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, która jest stale, w ciągły sposób do dyspozycji wytwórcy, a odpowiedzialność Osoby Wykwalifikowanej może być przekazana tylko innej Osobie Wykwalifikowanej. Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej zostały określone w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 16.

2.7 Kierownik Działu Produkcji ponosi odpowiedzialność za:

- 1) zapewnienie, aby produkty były produkowane i przechowywane zgodnie z właściwą dokumentacją, w celu uzyskania wymaganej jakości;
- 2) zatwierdzanie instrukcji dotyczących operacji produkcyjnych i zapewnianie ich ścisłego przestrzegania;
- 3) zapewnienie, aby zapisy produkcyjne były oceniane i podpisywane przez uprawnione osoby;
- 4) zapewnienie kwalifikacji i utrzymania pomieszczeń i urządzeń w jego dziale;
- 5) zapewnienie wykonania stosownych walidacji;
- 6) zapewnienie, aby były prowadzone i dostosowywane do aktualnych potrzeb wstępne i doksztalające szkolenia pracowników zatrudnionych w Dziale Produkcji.

2.8 Kierownik Działu Kontroli Jakości ponosi odpowiedzialność za:

- 1) akceptowanie bądź odrzucanie badanych materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem oraz produktów końcowych;
- 2) zapewnianie wykonywania wszystkich niezbędnych badań i oceny związanych z nimi zapisów;
- 3) zatwierdzanie specyfikacji, instrukcji pobierania prób, metod badań i innych procedur Kontroli Jakości;
- 4) zatwierdzanie i monitorowanie analityków kontraktowych;
- 5) zapewnienie kwalifikacji i utrzymania pomieszczeń i aparatury w dziale;
- 6) zapewnienie wykonania stosownych walidacji;
- 7) zapewnienie, aby były prowadzone i dostosowywane do aktualnych potrzeb wstępne i doksztalające szkolenia personelu zatrudnionego w podległym dziale.

2.9 Kierownicy Produkcji, Kontroli Jakości i w stosownych przypadkach Kierownik Zapewnienia Jakości lub Kierownik Działu Jakości mają pewne dzielone lub wspólnie wykonywane obowiązki dotyczące jakości, w tym w szczególności projektowania, skutecznego wdrażania, monitorowania i utrzymywania Systemu Zarządzania Jakością. Obowiązki te obejmują co najmniej:

- 1) zatwierdzanie pisemnych procedur i innych dokumentów, włączając aktualizacje;
- 2) monitorowanie i kontrolę środowiska produkcji;
- 3) higienę wytwórni;
- 4) walidację procesów;
- 5) szkolenia;
- 6) zatwierdzanie i monitorowanie dostawców materiałów;
- 7) zatwierdzanie i monitorowanie wytwórców kontraktowych i innych dostawców związanych z działalnością zlecaną na zewnątrz w ramach Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 8) ustalanie i monitorowanie warunków magazynowania materiałów i produktów;
- 9) przechowywanie zapisów;
- 10) monitorowanie zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 11) kontrolę, wyjaśnianie i pobieranie prób w celu monitorowania czynników mogących mieć wpływ na jakość produktu;
- 12) udział w przeglądach zarządzania dotyczących przebiegu procesu, jakości produktu i Systemu Zarządzania Jakością oraz udział w doskonaleniu systemu;
- 13) zapewnienie terminowej i efektywnej komunikacji oraz przekazywanie zagadnień związanych z jakością na odpowiednie szczeble zarządzania.

**Szkolenia**

- 2.10 Wytwórca zapewnia szkolenia pracownikom, którzy przebywają w obszarach produkcyjnych lub w laboratoriach kontrolnych (łącznie z pracownikami technicznymi, utrzymania ruchu i pracownikami sprzątającymi), a także innym pracownikom, których działalność może mieć wpływ na jakość produktu.
- 2.11 Oprócz podstawowego przeszkolenia z teorii i praktycznego stosowania Systemu Zarządzania Jakością i Dobrej Praktyki Wytwarzania, nowi pracownicy są przeszkoleni w zakresie odpowiednim do powierzonych im obowiązków. Są prowadzone szkolenia doskonalące, a ich skuteczność jest okresowo oceniana. Opracowane programy szkoleń są zatwierdzone przez Kierownika Produkcji lub Kierownika Kontroli Jakości. Zapisy ze szkoleń są przechowywane.
- 2.12 Pracownicy pracujący w pomieszczeniach, w których zanieczyszczenia stanowią zagrożenie, np. w pomieszczeniach czystych lub w pomieszczeniach, gdzie są używane substancje silnie działające, trujące, zakaźne lub uczulające, przechodzą specjalne przeszkolenie.
- 2.13 Osoby odwiedzające niebędące pracownikami i pracownicy nieprzeszkoleni nie powinni wchodzić do pomieszczeń produkcyjnych i pomieszczeń Działu Kontroli Jakości. Jeżeli nie można tego uniknąć, wydaje się im wskazówki, szczególnie dotyczące higieny osobistej i zalecanej odzieży ochronnej. Osoby takie pozostają pod ścisłym nadzorem.
- 2.14 Farmaceutyczny System Jakości i środki umożliwiające poprawę jego zrozumienia i wdrożenie są omawiane w czasie sesji szkoleniowych.

**Higiena osobista**

- 2.15 Szczegółowe programy higieny są dostosowane do potrzeb występujących w wytwórni. Zawierają one procedury dotyczące zdrowia, praktyk higienicznych i odzieży personelu. Procedury te są ściśle przestrzegane przez wszystkich pracowników, którzy z racji pełnionych obowiązków przebywają w obszarach produkcyjnych i obszarach kontroli jakości. Kierownictwo wspiera stosowanie programów higieny i szeroko omawia je w czasie sesji szkoleniowych.
- 2.16 Pracownicy przyjmowani do pracy są poddawani badaniom lekarskim. Wytwórca jest odpowiedzialny za opracowanie i przestrzeganie instrukcji zapewniających, że są mu przekazywane informacje o stanie zdrowia pracowników, jeżeli może to mieć wpływ na jakość produktów. Po wstępnym badaniu lekarskim, są przeprowadzane kolejne badania, tak często jak jest to konieczne, ze względu na charakter pracy lub zdrowie pracowników.
- 2.17 Osoba chora na chorobę zakaźną lub mająca otwarte zmiany na odkrytej powierzchni ciała nie może być dopuszczona do wytwarzania produktów leczniczych.
- 2.18 Każda osoba wchodząca do obszarów produkcyjnych powinna nosić odzież ochronną odpowiednią do czynności wykonywanych w tych obszarach.
- 2.19 Jedzenie, picie, żucie lub palenie, jak również przechowywanie pożywienia, napojów, artykułów tytoniowych lub prywatnych produktów leczniczych w pomieszczeniach produkcyjnych lub magazynowych jest zabronione. Zabronione jest również każde niehigieniczne zachowanie w pomieszczeniach produkcyjnych lub w innych obszarach, w których mogłoby mieć to niekorzystny wpływ na produkt.
- 2.20 Nie należy dopuszczać do bezpośredniego kontaktu dłoni pracownika z nieosłoniętym materiałem lub produktem, jak również dłoni pracownika z częściami urządzeń stykającymi się bezpośrednio z produktem.
- 2.21 Pracownicy powinni być poinstruowani o konieczności korzystania z urządzeń do mycia rąk.
- 2.22 Specyficzne wymagania dotyczące wytwarzania specjalnych grup produktów (np. produktów sterylnych), są określone w załączniku nr 5 do rozporządzenia w odpowiednich Aneksach.

**Konsultanci**

- 2.23 Konsultanci spełniają co najmniej dwa z następujących wymogów: wykształcenie, szkolenia, doświadczenie, które są odpowiednie do tego aby doradzać w sprawach, do których są powołani. Wytwórca prowadzi rejestr zawierający następujące informacje: nazwisko, adres, kwalifikacje i rodzaj usług świadczonych przez konsultanta.

**ROZDZIAŁ 3 POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA****Reguła**

Pomieszczenia i urządzenia są rozmieszczone, zaprojektowane, zbudowane, przystosowane i konserwowane w sposób odpowiedni do prowadzonych operacji. Ich rozmieszczenie i konstrukcja ma na celu ograniczenie do minimum ryzyka popełnienia błędów oraz umożliwia skuteczne czyszczenie i konserwację, tak aby uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych, gromadzenia się kurzu i brudu oraz jakiegokolwiek niekorzystnego wpływu na jakość produktów.



**POMIESZCZENIA****Wymagania ogólne**

- 3.1 Pomieszczenia powinny być usytuowane w takim otoczeniu, aby w połączeniu ze środkami chroniącymi proces wytwarzania, ograniczyć do minimum ryzyko zanieczyszczenia materiałów lub produktów.
- 3.2 Pomieszczenia powinny być starannie konserwowane, w taki sposób, aby naprawy lub czynności konserwacyjne nie stanowiły zagrożenia dla jakości produktów. Czyszczenie i, jeżeli jest to potrzebne, dezynfekcja, są przeprowadzane zgodnie ze szczegółowymi pisemnymi procedurami.
- 3.3 Oświetlenie, temperatura, wilgotność i wentylacja powinny być odpowiednie i nie powinny wywierać, bezpośrednio bądź pośrednio, ujemnego wpływu na produkty lecznicze w czasie ich wytwarzania i przechowywania oraz na prawidłowe działanie urządzeń.
- 3.4 Pomieszczenia są zaprojektowane i wyposażone w taki sposób, aby stworzyć jak najlepszą ochronę przed przedostawaniem się owadów lub innych zwierząt.
- 3.5 Pomieszczenia są zabezpieczone przed wejściem osób nieupoważnionych. Pomieszczenia produkcyjne, magazynowe oraz pomieszczenia kontroli jakości nie mogą służyć jako przejście dla pracowników niewykonyjących pracy w tych pomieszczeniach.

**Obszary produkcyjne**

- 3.6 Należy zapobiegać zanieczyszczeniom krzyżowym wszystkich produktów leczniczych poprzez odpowiednie projektowanie i korzystanie z pomieszczeń produkcyjnych. Środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym powinny być proporcjonalne do związanego z nimi ryzyka. Do oceny i kontroli ryzyka mają zastosowanie wymagania Zarządzania Ryzykiem Jakości. W zależności od poziomu ryzyka, może być konieczne wydzielenie dedykowanych obszarów i urządzeń do wykonywania operacji wytwarzania lub pakowania w celu kontrolowania ryzyka jakie stwarzają niektóre produkty lecznicze. Wymagane są obszary dedykowane dla wytwarzania produktu, który stwarza ryzyko, ponieważ:
  - 1) nie ma możliwości kontroli ryzyka przy użyciu środków technicznych i organizacyjnych;
  - 2) dane naukowe z badań toksykologicznych nie potwierdzają możliwości kontroli ryzyka (np. możliwość wywołania alergii przez materiały silnie uczulające takie, jak beta-laktamy) lub
  - 3) zwalidowana metoda nie pozwala określić w zadowalający sposób czy odpowiednie limity pozostałości (otrzymane na podstawie danych z oceny toksykologicznej) są osiągalne.(Dalsze wymagania są określone w rozdziale 5 i w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksach 2–6).
- 3.7 Rozkład pomieszczeń jest zaplanowany w taki sposób, aby umożliwić przebieg produkcji w pomieszczeniach rozmieszczonych w porządku odpowiadającym wykonywanym po kolei operacjom, oraz wymaganiom klasom czystości.
- 3.8 W pomieszczeniach produkcyjnych i magazynach międzyoperacyjnych powinno być wystarczająco dużo miejsca, aby umożliwić uporządkowane rozmieszczenie urządzeń i materiałów, tak aby ograniczyć ryzyko pomylenia różnych produktów leczniczych i ich składników, uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i zredukować do minimum ryzyko pominięcia lub błędnego wykonania któregośkolwiek etapu produkcyjnego bądź kontrolnego.
- 3.9 W pomieszczeniach, w których materiały wyjściowe, bezpośrednie materiały opakowaniowe, produkty pośrednie lub produkty luzem są narażone na kontakt z otoczeniem, wewnętrzne powierzchnie pomieszczeń (ściany, podłogi i sufity) powinny być gładkie, pozbawione rys, pęknięć i otwartych spoin, tak aby nie stanowić źródła cząstek stałych i być łatwe do skutecznego czyszczenia, a jeżeli to konieczne także do dezynfekcji.
- 3.10 Rurociągi, punkty oświetleniowe i wentylacyjne oraz inne instalacje powinny być zaprojektowane i zainstalowane w taki sposób, aby nie tworzyły trudnych do czyszczenia miejsc. W miarę możliwości, są one dostępne z zewnątrz pomieszczeń produkcyjnych w celu konserwacji.
- 3.11 Odpływy kanalizacyjne mają odpowiednie wymiary oraz zamknięcia syfonowe. Należy unikać otwartych kanałów, a jeżeli są konieczne, powinny być płytkie, aby ułatwić czyszczenie i dezynfekcję.
- 3.12 Pomieszczenia produkcyjne są skutecznie wentylowane z zastosowaniem instalacji kontroli parametrów powietrza (obejmującej temperaturę i jeżeli konieczne wilgotność oraz filtrację) odpowiednio do rodzaju wytwarzanych produktów, wykonywanych operacji oraz warunków panujących na zewnątrz.
- 3.13 Ważenie materiałów wyjściowych zwykle odbywa się w oddzielnych, specjalnie do tego zaprojektowanych pomieszczeniach wagowych.
- 3.14 Podczas procesów, w których powstaje pył (podczas pobierania prób, ważenia, mieszania, przetwarzania lub pakowania produktów suchych) stosuje się specjalne zabezpieczenia, zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ułatwiające czyszczenie.
- 3.15 Pomieszczenia przeznaczone do pakowania produktów leczniczych powinny być specjalnie zaprojektowane i tak rozplanowane, aby uniknąć pomieszania lub zanieczyszczeń krzyżowych.

- 3.16 Pomieszczenia produkcyjne są dobrze oświetlone, zwłaszcza w miejscach, w których na linii produkcyjnej prowadzona jest kontrola wzrokowa.
- 3.17 Czynności dotyczące kontroli procesu mogą być prowadzone w pomieszczeniach produkcyjnych pod warunkiem, że nie powodują żadnego ryzyka dla prawidłowego przebiegu procesów produkcyjnych.

#### **Pomieszczenia magazynowe**

- 3.18 Pomieszczenia magazynowe są dostatecznie duże, aby umożliwić przechowywanie w sposób uporządkowany różnych rodzajów materiałów i produktów: materiałów wyjściowych i opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych, produktów w czasie kwarantanny, zwolnionych, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych.
- 3.19 Pomieszczenia magazynowe są zaprojektowane lub zaadaptowane tak, aby zapewnić odpowiednie warunki magazynowania. W szczególności są czyste, suche, a panująca w nich temperatura jest utrzymywana w dopuszczalnych granicach. Jeżeli wymagane są specjalne warunki przechowywania (np. temperatura, wilgotność), warunki te są zapewnione, sprawdzane i monitorowane.
- 3.20 Na rampach załadunkowych i wyładunkowych materiały i produkty lecznicze są zabezpieczone przed działaniem czynników atmosferycznych. Komory przyjęć powinny być tak zaprojektowane i wyposażone, aby umożliwić w razie potrzeby czyszczenie pojemników z przyjmowanymi materiałami, przed magazynowaniem.
- 3.21 Jeżeli kwarantannę przeprowadza się przez przechowywanie w oddzielnych obszarach, to są one wyraźnie oznakowane, a dostęp do nich mogą mieć wyłącznie upoważnieni pracownicy. Inny system, zastępujący kwarantannę przez oddzielenie fizyczne, powinien zapewnić równoważny stopień zabezpieczenia.
- 3.22 Próby materiałów wyjściowych są pobierane w oddzielnym pomieszczeniu. Jeżeli pobieranie prób odbywa się w pomieszczeniu magazynowym, to powinno odbywać się w sposób zapobiegający zanieczyszczeniom z otoczenia lub zanieczyszczeniom krzyżowym.
- 3.23 Materiały i produkty odrzucone, wycofane lub zwrócone są przechowywane w oddzielonych miejscach.
- 3.24 Materiały lub produkty o silnym działaniu są przechowywane w pomieszczeniach bezpiecznych i chronionych.
- 3.25 Drukowane materiały opakowaniowe ze względu na krytyczne znaczenie dla właściwej identyfikacji produktów leczniczych, są szczególnie zabezpieczone i chronione podczas przechowywania.

#### **Pomieszczenia Kontroli Jakości**

- 3.26 Laboratoria Kontroli Jakości powinny być oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jest to szczególnie ważne w przypadku laboratoriów do kontroli materiałów biologicznych, mikrobiologicznych i radioizotopowych, które to pomieszczenia są dodatkowo oddzielone od siebie.
- 3.27 Laboratoria kontrolne są zaprojektowane odpowiednio do czynności, jakie mają być w nich wykonywane. Są wystarczająco duże, tak aby można było uniknąć pomieszania i zanieczyszczeń krzyżowych. Posiadają odpowiednie miejsce do przechowywania prób oraz zapisów.
- 3.28 W razie potrzeby wydzielą się osobne pomieszczenia zapewniające ochronę czułych urządzeń pomiarowych przed drganiami, zakłóceniami elektrycznymi, wilgocią itp.
- 3.29 Laboratoria, w których są prowadzone prace ze szczególnymi substancjami, takimi jak próby materiałów biologicznych lub radioaktywnych, spełniają wymagania określone w przepisach odrębnych dotyczących takich substancji.

#### **Pomieszczenia pomocnicze**

- 3.30 Pomieszczenia przeznaczone do wypoczynku i spożywania posiłków są oddzielone od innych pomieszczeń.
- 3.31 Przebieralnie, umywalnie i toalety są łatwo dostępne i dostosowane do liczby użytkowników. Toalety nie mają bezpośrednich połączeń z pomieszczeniami produkcyjnymi lub magazynowymi.
- 3.32 Warsztaty konserwacyjne, na ile to możliwe, są oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jeżeli części zapasowe i narzędzia są przechowywane w pomieszczeniach produkcyjnych, należy je trzymać w specjalnie do tego przeznaczonych schowkach.
- 3.33 Zwierzętarnie są dobrze odizolowane od innych pomieszczeń, powinny mieć osobne wejście dla zwierząt oraz urządzenia wentylacyjne.

#### **URZĄDZENIA**

- 3.34 Urządzenia produkcyjne powinny być zaprojektowane, usytuowane i konserwowane odpowiednio do zamierzonego zastosowania.

- 3.35 Naprawy i prace konserwacyjne nie powinny stanowić zagrożenia dla jakości produktów.
- 3.36 Urządzenia produkcyjne powinny być tak zaprojektowane, aby można je było łatwo i dokładnie czyścić. Urządzenia produkcyjne są czyszczone według szczegółowych pisemnych instrukcji i przechowywane w stanie czystym i suchym.
- 3.37 Sprzęt do mycia i czyszczenia jest tak dobrany i używany, aby nie stanowił źródła zanieczyszczeń.
- 3.38 Urządzenia powinny być zainstalowane w taki sposób, aby nie stwarzały ryzyka pomyłek lub zanieczyszczeń.
- 3.39 Urządzenia produkcyjne nie powinny stwarzać zagrożenia dla produktów leczniczych. Części urządzeń produkcyjnych, które mają bezpośredni kontakt z produktem, nie mogą z nim reagować, ani niczego absorbować bądź wydzielać, w stopniu mogącym wpływać na jakość produktu i tym samym stwarzać zagrożenie.
- 3.40 Do wykonania czynności produkcyjnych i kontrolnych są używane wagi i wyposażenie pomiarowe o odpowiednim zakresie i dokładności.
- 3.41 Urządzenia do mierzenia, ważenia, rejestracji i kontroli są kalibrowane i sprawdzane odpowiednimi metodami, w określonych dla nich odstępach czasu. Zapisy dotyczące tych czynności są przechowywane.
- 3.42 Rurociągi trwale połączone są wyraźnie oznakowane, z określeniem ich zawartości oraz, gdy ma to zastosowanie, z zaznaczeniem kierunku przepływu.
- 3.43 Rurociągi z wodą destylowaną i dejonizowaną oraz, o ile to potrzebne, także inne rurociągi wodne są sanityzowane według pisemnych instrukcji, określających dopuszczalne limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz środków jakie podejmuje się w przypadku ich przekroczenia.
- 3.44 Urządzenia niesprawne, jeżeli to możliwe, usuwa się z pomieszczeń produkcyjnych i kontroli jakości, albo wyraźnie się je oznakowuje jako niesprawne.

## ROZDZIAŁ 4 DOKUMENTACJA

### Reguła

Dokumentacja jest zasadniczym elementem systemu zapewnienia jakości. Wytwórca powinien zdefiniować w Systemie Zarządzania Jakością rodzaje stosowanych dokumentów i nośników. Dokumentacja jest prowadzona w różnych postaciach, w tym w postaci papierowej, elektronicznej lub fotograficznej. System dokumentacji jest wykorzystywany głównie w celu ustanowienia, kontroli, monitorowania i rejestrowania działań, które bezpośrednio lub pośrednio mają wpływ na wszystkie aspekty jakości produktów leczniczych. System Zarządzania Jakością zawiera odpowiednio szczegółowy instruktaż ułatwiający zrozumienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz zapewnia szczegółową rejestrację procesów i ocenę wszelkich obserwacji tak, aby stosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania mogło być zawsze udowodnione. Istnieją dwa podstawowe rodzaje dokumentacji stosowane do zarządzania i rejestrowania spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania: instrukcje (zalecenia, wymagania) i zapisy lub raporty. Poszczególne typy dokumentów są sporządzone w sposób niebudzący wątpliwości. Prowadzi się kontrole w celu zapewnienia dokładności, integralności, dostępności i czytelności dokumentów. Dokumenty specyfikujące są wolne od błędów i opracowane na piśmie. Termin „na piśmie” oznacza dane zarejestrowane lub udokumentowane na nośniku, z którego dane te mogą być przedstawione personelowi w czytelnej formie.

### Dokumenty dotyczące spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (wg rodzaju)

**Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności** – dokument opisujący działania posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego związane z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

### Rodzaje instrukcji (zalecenia lub wymagania)

**Specyfikacje** opisują szczegółowo wymagania dla produktu leczniczego albo materiału używanego lub otrzymywanego w trakcie produkcji. Stanowią one podstawę oceny jakości.

### Przepisy wytwarzania, instrukcje przetwarzania i pakowania oraz instrukcje badań.

Należy podać szczegółowo wszystkie wykorzystywane materiały wyjściowe, urządzenia i systemy komputerowe (jeżeli istnieją) oraz określić szczegółowo wszystkie instrukcje przetwarzania, pakowania, pobierania i badania próbek.

Kontrola wewnątrzprocesowa i kontrola procesu w czasie rzeczywistym (PAT – Process Analytical Technologies), które są stosowane w procesie, są określone wraz z kryteriami akceptacji.

**Procedury:** Standardowe Procedury Operacyjne (SOP – Standard Operating Procedures) określają sposób wykonywania danych operacji.

**Protokoły:** przedstawiają instrukcje i zapisy wykonania danych operacji.

**Umowy kontraktowe:** uzgodnione umowy pomiędzy zleceniodawcą i zleceniobiorcą na zlecone czynności.

### **Rodzaje zapisów i raportów**

**Zapisy:** przedstawiają dowody działań podjętych w celu wykazania zgodności z instrukcją, np. działań, zdarzeń, badań oraz, w przypadku wytwarzania serii, historii każdej serii produktu leczniczego, w tym jej dystrybucji. Zapisy zawierają surowe dane, które wykorzystuje się do tworzenia innych zapisów. Dla zapisów elektronicznych uprawnieni użytkownicy określają, które dane mają być wykorzystane jako surowe dane. Wszystkie dane, na których są oparte działania dotyczące jakości, powinny zostać zdefiniowane jako surowe dane.

**Certyfikaty analityczne:** przedstawiają podsumowanie wyników badań próbek produktów leczniczych lub materiałów wraz z oceną zgodności z określoną specyfikacją. Alternatywnie certyfikacja może opierać się w całości lub w częściach na kontroli procesu w czasie rzeczywistym (podsumowań i raportów odchyień) dla serii związanej z kontrolą serii w czasie rzeczywistym (PAT – Process Analytical Technologies), przy czym parametry i pomiary wykonywane są zgodnie z zatwierdzoną dokumentacją dołączoną do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

**Raporty:** dokumentują prowadzenie poszczególnych testów, projektów lub badań oraz wyniki, wnioski i zalecenia.

### **Opracowywanie i nadzór nad dokumentacją**

4.1 Wszystkie rodzaje dokumentów są zdefiniowane, a wymagania w nich określone są przestrzegane. Wymagania takie odnoszą się również do wszelkich typów nośników dokumentów. Złożone systemy są opisane w sposób zrozumiały, są dobrze udokumentowane, zatwierdzone i odpowiednio kontrolowane. Wiele dokumentów (instrukcje lub zapisy) może istnieć w postaci hybrydowej, tzn. niektóre elementy jako elektroniczne oraz inne w postaci papierowej. Niezbędne jest, aby zależności i narzędzia kontroli głównych dokumentów, kopii, przetwarzanych danych oraz zapisów były określone dla obu systemów, hybrydowego i jednorodnego. Odpowiednie środki kontroli dokumentów elektronicznych, jak szablony, formularze i główne dokumenty, są wdrożone. Odpowiednie środki kontroli są wprowadzone w celu zapewnienia integralności zapisu w okresie archiwizacji.

4.2 Dokumenty powinny być starannie zaprojektowane, sporządzone, przeglądane i rozprowadzane. Powinny być zgodne z odpowiednimi częściami dokumentacji złożonej przy ubieganiu się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i zezwolenie na wytwarzanie lub import. Kopiowanie dokumentów roboczych z dokumentów wzorcowych jest wykonywane w sposób uniemożliwiający powstawanie błędów.

4.3 Dokumenty zawierające instrukcje są zatwierdzone, podpisane i opatrzone datą przez właściwe osoby uprawnione i są jednoznaczne oraz łatwo identyfikowalne. Data wejścia w życie instrukcji jest w niej określona.

4.4 Dokumenty zawierające instrukcje mają uporządkowany układ i są łatwe do sprawdzania. Styl i język dokumentów jest właściwy do ich przeznaczenia.

4.5 Dokumenty Systemu Zarządzania Jakością powinny być regularnie przeglądane i uaktualniane.

4.6 Dokumenty nie powinny być pisane ręcznie, jednak jeżeli dokumenty wymagają wpisywania danych ręcznie, na wpisywanie tych danych należy przewidzieć wystarczająco dużo miejsca.

### **Dobra Praktyka Dokumentowania**

4.7 Ręcznie wpisywane dane są wyraźne, czytelne, niemożliwe do usunięcia.

4.8 Zapisy są dokonywane lub uzupełniane w czasie wykonywania każdej czynności w taki sposób, aby wszystkie ważne czynności dotyczące wytwarzania produktów leczniczych były możliwe do odtworzenia.

4.9 Każda zmiana zapisu w dokumencie jest podpisana i datowana, a sposób wprowadzenia zmiany umożliwia odczytanie pierwotnej informacji. Wpisuje się powód wprowadzenia zmiany, jeżeli jest to celowe.

### **Archiwizacja dokumentów**

4.10 Powinien być wyraźnie zdefiniowany związek zapisu z czynnością produkcyjną oraz miejscem, w którym dany zapis się znajduje. Wytwórca zapewni bezpieczny system kontroli gwarantujący spójność i wiarygodność zapisu przez cały okres archiwizacji, jeżeli istnieje taka konieczność.

4.11 Specyficzne wymagania są stosowane do dokumentacji serii, która jest przechowywana przez jeden rok po upływie daty ważności serii, z którą jest związana, lub co najmniej pięć lat po certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną, w zależności od tego, który z okresów jest dłuższy. Dla badanych produktów leczniczych dokumentacja serii jest przechowywana co najmniej pięć lat po zakończeniu lub formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, w którym powyższa seria została zastosowana. Powyższe nie



dotyczy innych typów produktów leczniczych (np. produktów leczniczych terapii zaawansowanej), dla których przepisy odrębne przewidują inny okres archiwizacji dokumentów.

- 4.12 Dla innych typów dokumentacji okres archiwizacji jest zależny od rodzaju działalności. Dokumentacja krytyczna zawierająca surowe dane (np. odnosząca się do walidacji lub stabilności), która jest powiązana z informacjami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, przechowywana jest w okresie, na jaki pozwolenie zostało wydane. Uzasadnione może być wycofanie pewnej dokumentacji (np. surowe dane dotyczące raportów walidacji lub raportów badań stabilności), gdy dane te zostały zastąpione przez pełny zbiór nowych danych. Takie wycofanie powinno być udokumentowane i ujęte w wymaganiach odnośnie do przechowywania dokumentacji serii, na przykład w przypadku danych z walidacji procesu powiązane surowe dane są przechowywane co najmniej dla wszystkich zwolnionych serii w ramach danego cyklu walidacji.
- (W pkt 4.13–4.21 znajdują się przykłady wymaganych dokumentów. System Zarządzania Jakością opisuje wszystkie dokumenty wymagane w celu zapewnienia jakości produktu leczniczego i bezpieczeństwa pacjenta).

### **Specyfikacje**

- 4.13 Konieczne jest posiadanie odpowiednio zatwierdzonych i datowanych specyfikacji materiałów wyjściowych i opakowaniowych oraz produktów końcowych.

### **Specyfikacje materiałów wyjściowych i opakowaniowych**

- 4.14 Specyfikacja materiałów wyjściowych oraz bezpośrednich i zadrukowanych materiałów opakowaniowych, jeżeli ma to zastosowanie, zawiera lub odsyła do dokumentów zawierających:

- 1) opis materiałów obejmujący:
  - a) ustaloną nazwę oraz wewnętrzny kod identyfikacyjny,
  - b) odwołanie do monografii w farmakopei (jeżeli istnieje),
  - c) wskazanie zatwierdzonych dostawców i, jeżeli uzasadnione, pierwotnego producenta materiału,
  - d) wzory materiałów zadrukowanych;
- 2) instrukcje pobierania prób oraz wykonania badań;
- 3) wymagania jakościowe i ilościowe wraz z dopuszczalnymi limitami;
- 4) warunki przechowywania i środki ostrożności;
- 5) maksymalny czas przechowywania przed ponownym badaniem.

### **Specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem**

- 4.15 Specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem są dostępne dla krytycznych etapów lub gdy produkty są kupowane lub wysyłane. Specyfikacje są analogiczne do specyfikacji materiałów wyjściowych lub produktów końcowych.

### **Specyfikacje produktów końcowych**

- 4.16 Specyfikacje produktów końcowych powinny zawierać lub odsyłać do dokumentów zawierających:

- 1) ustaloną nazwę produktu i kod identyfikacyjny, jeżeli jest stosowany;
- 2) skład;
- 3) opis postaci farmaceutycznej z elementami opakowania;
- 4) instrukcje pobierania prób i wykonania badań;
- 5) wymagania jakościowe i ilościowe wraz z dopuszczalnymi limitami;
- 6) warunki przechowywania i specjalne środki ostrożności, jeżeli dotyczy;
- 7) okres ważności.

### **Przepisy wytwarzania i instrukcje wytwarzania**

Przepisy wytwarzania i instrukcje wytwarzania dla każdego produktu i każdej wytwarzanej wielkości serii są zatwierdzone pisemnie.

- 4.17 Przepisy wytwarzania zawierają:

- 1) nazwę produktu i kod identyfikacyjny mający odniesienie do jego specyfikacji;
- 2) opis postaci farmaceutycznej, mocy produktu leczniczego oraz wielkości serii;
- 3) listę wszystkich materiałów wyjściowych, które będą użyte, z podaniem ilości każdego z nich i opisu (wymienia się wszystkie użyte substancje, także te, które zanikają w czasie procesu wytwarzania);
- 4) oczekiwaną wydajność końcową wraz z dopuszczalnymi limitami oraz wydajności ważnych produktów pośrednich, jeżeli ma to zastosowanie.

- 4.18 Instrukcje wytwarzania zawierają:

- 1) określenie miejsca produkcji i najważniejszych urządzeń, które mają być używane;

- 2) metody bądź wskazanie metod stosowanych przy przygotowywaniu krytycznych urządzeń do pracy (czyszczenie, montaż, kalibracja, sterylizacja);
- 3) sposób kontroli, czy urządzenia oraz stanowiska pracy są oczyszczone z poprzednich produktów, czy są usunięte dokumenty lub materiały nieodpowiednie do planowanego procesu, czy wyposażenie jest czyste i odpowiednie do użycia;
- 4) szczegółowe instrukcje wytwarzania „krok po kroku” (np. sprawdzenie materiałów, kolejność załadunku materiałów, krytyczne parametry procesu, jak czas, temperatura itp.);
- 5) instrukcje dla każdej kontroli wewnątrzprocesowej z dopuszczalnymi limitami;
- 6) wymagania dotyczące przechowywania produktów luzem, z uwzględnieniem pojemników, etykietowania oraz specjalnych warunków przechowywania, o ile to konieczne;
- 7) wszystkie specjalne środki ostrożności, które mają być stosowane.

#### **Instrukcje pakowania**

4.19 Tworzy się i zatwierdza instrukcje pakowania każdego produktu leczniczego, dla każdej wielkości i typu opakowania. Zawierają one następujące informacje (bądź odnośnik do dokumentów z nimi związanych):

- 1) nazwę produktu leczniczego, wraz z numerem serii produktu luzem i produktu gotowego;
- 2) opis postaci farmaceutycznej oraz moc – jeżeli została określona;
- 3) wielkość opakowania wyrażoną jako liczba jednostek, masa lub objętość produktu w pojemniku końcowym;
- 4) kompletną listę wszystkich materiałów opakowaniowych potrzebnych do zapakowania serii produktu leczniczego o normalnej wielkości, zawierającą ilości, wielkości i typy materiałów oraz ich kody identyfikacyjne lub odsyłacze do numerów odpowiednich specyfikacji każdego materiału opakowaniowego;
- 5) wzory lub kopie odpowiednich zadrukowanych materiałów opakowaniowych i ich próbki wskazujące, gdzie ma być nadrukowany numer serii i termin ważności produktu leczniczego, jeżeli dotyczy;
- 6) sprawdzenie, czy sprzęt i stanowiska pracy są wolne od poprzednich produktów, dokumentów lub materiałów niewymaganych dla planowanych czynności związanych z pakowaniem (czystość linii) oraz czy urządzenia są czyste i odpowiednie do użycia;
- 7) specjalne środki ostrożności, z uwzględnieniem starannej kontroli pomieszczeń i urządzeń w celu upewnienia się, że linia pakująca została oczyszczona przed rozpoczęciem operacji pakowania;
- 8) opis operacji pakowania z uwzględnieniem wszystkich ważnych operacji pomocniczych oraz urządzeń, które mają być użyte;
- 9) szczegóły kontroli procesu z instrukcjami pobierania prób i dopuszczalnymi odchyleniami.

#### **Zapisy wytwarzania serii**

4.20 Zapisy wytwarzania serii są przechowywane dla każdej wyprodukowanej serii i są oparte na aktualnym, zatwierdzonym przepisie i instrukcji wytwarzania, zawierają one następujące informacje:

- 1) nazwę i numer serii produktu leczniczego;
- 2) datę i czas rozpoczęcia produkcji, rozpoczęcia i zakończenia ważnych etapów pośrednich oraz zakończenia produkcji;
- 3) podpisy wykonawców ważnych etapów produkcji i, jeżeli to konieczne, podpisy osób, które kontrolują każdy z tych etapów;
- 4) numer serii lub numer kontroli analitycznej oraz odważone ilości każdego materiału wyjściowego (także numer serii i ilość dodanego, odzyskanego lub powtórnie przetworzonego materiału);
- 5) opis wszystkich istotnych operacji produkcyjnych i zaistniałych zdarzeń oraz użytych podstawowych urządzeń;
- 6) zapisy dotyczące kontroli procesu, podpisy osób przeprowadzających kontrolę i uzyskane wyniki;
- 7) wydajność produktu leczniczego uzyskiwanego w różnych, odpowiednio wybranych etapach wytwarzania;
- 8) szczegółowe zapisy dotyczące nietypowych problemów, z potwierdzoną podpisem zgodą na każde odchylenie od przepisów lub instrukcji wytwarzania;
- 9) zatwierdzenie przez osobę odpowiedzialną za procesy produkcji.

(Uwaga: w przypadku gdy zatwierdzony proces jest stale monitorowany i kontrolowany, automatycznie generowane raporty mogą być ograniczone do podsumowań oraz raportów z odchyłeń lub wyników poza specyfikacją (OOS – Out Of Specification)).

**Zapisy pakowania serii**

4.21 Zapisy pakowania serii są sporządzane dla każdej wytworzonej serii lub jej części i oparte na odpowiednich częściach instrukcji pakowania, zawierają one następujące informacje:

- 1) nazwę produktu leczniczego i numer serii;
- 2) datę i czas operacji pakowania;
- 3) podpisy wykonawców ważnych etapów procesu i, jeżeli to konieczne, podpisy osób, które kontrolują każdy z tych etapów;
- 4) zapisy dotyczące sprawdzenia tożsamości produktu leczniczego i zgodności procesu z instrukcją pakowania, zawierające również wyniki kontroli procesu;
- 5) szczegóły dotyczące wykonania operacji pakowania, łącznie z informacjami o użytych urządzeniach i liniach pakujących;
- 6) jeżeli to możliwe, wzory zadrukowanych materiałów opakowaniowych z przykładami nadrukowanego numeru serii i terminu ważności oraz wszystkich dodatkowych nadruków;
- 7) szczegółowe zapisy dotyczące nietypowych problemów, z potwierdzoną podpisem zgodą na każde odchylenie od przepisu wytwarzania lub instrukcji pakowania;
- 8) ilości i numery lub symbole identyfikacyjne wszystkich zadrukowanych materiałów opakowaniowych i produktu luzem, pobranych, zużytych, zniszczonych lub zwróconych do magazynu, a także ilość produktu wytworzonego, w celu sporządzenia odpowiedniego bilansu (jeżeli istnieją solidne kontrole elektroniczne w miejscu i podczas pakowania, może być uzasadnione niezawieranie takich informacji);
- 9) zatwierdzenie przez osobę odpowiedzialną za operacje pakowania.

**PROCEDURY I ZAPISY****Odbiór materiałów**

4.22 Odbiór każdej dostawy każdego materiału wyjściowego (w tym produktów luzem, produktów pośrednich lub produktów końcowych), każdego bezpośredniego, zewnętrznego i zadrukowanego materiału opakowaniowego wymaga posiadania pisemnych procedur i zapisów.

4.23 Zapisy dotyczące odbioru zawierają:

- 1) nazwę materiału znajdującą się w dokumentach dostawy oraz na pojemnikach;
- 2) nazwę wewnętrzną lub kod materiału (jeżeli są inne niż w ppkt 1);
- 3) datę odbioru;
- 4) nazwę dostawcy i nazwę producenta;
- 5) numer serii lub numer identyfikacyjny nadany przez producenta;
- 6) całkowitą ilość otrzymanego materiału i liczbę pojemników;
- 7) numer serii nadany przy odbiorze;
- 8) wszystkie istotne uwagi (dotyczące stanu opakowań).

4.24 Tworzy się pisemne procedury dotyczące stosowania etykiet wewnętrznych, kwarantanny i przechowywania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych i innych materiałów, w zależności od potrzeb.

**Pobieranie prób**

4.25 Tworzy się pisemne procedury pobierania prób zawierające metody oraz używany sprzęt, wielkość pobieranych prób oraz środki ostrożności, które mają być stosowane, aby uniknąć zanieczyszczenia materiału lub jakiegokolwiek pogorszenia jego jakości.

**Badania**

4.26 Tworzy się pisemne procedury badania materiałów i produktów na różnych etapach wytwarzania, opisujące metody i używany sprzęt. Wykonane testy są udokumentowane.

**Inne**

4.27 Tworzy się pisemne procedury zwalniania lub odrzucania materiałów i produktów, w tym certyfikacji produktów końcowych przez Osobę Wykwalifikowaną. Wszystkie zapisy są dostępne dla Osoby Wykwalifikowanej. System niezwłocznie identyfikuje odchylenia i każdą zmianę danych krytycznych.

4.28 Prowadzi się i przechowuje rejestry dystrybucji każdej wytworzonej serii produktu leczniczego, w celu wycofania serii z obrotu w razie takiej konieczności.

4.29 Tworzy się pisemne procedury, programy, protokoły, raporty oraz powiązane z nimi zapisy dotyczące podjętych działań lub wniosków końcowych, jeżeli jest to stosowne, w następujących zakresach:

- 1) walidacji i kwalifikacji procesów, wyposażenia i systemów;
- 2) montażu i kalibracji urządzeń;
- 3) transferu technologii;
- 4) konserwacji, czyszczenia i odkażania;

- 5) zagadnień dotyczących personelu, w tym listy wzorów podpisów, szkolenia w zakresie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, zagadnień technicznych, odzieży ochronnej i higieny oraz weryfikacji skuteczności przeprowadzonych szkoleń;
  - 6) monitoringu środowiska;
  - 7) zwalczania szkodników;
  - 8) reklamacji;
  - 9) wycofania z obrotu;
  - 10) zwrotów;
  - 11) kontroli zmian;
  - 12) postępowania wyjaśniającego w zakresie odchyień i niezgodności;
  - 13) audytów wewnętrznych w zakresie jakości i postępowania zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania;
  - 14) podsumowań zapisów, jeżeli stosowne (np. przegląd jakości produktu);
  - 15) audytów u dostawców.
- 4.30 Udostępnia się jasne i zrozumiałe instrukcje obsługi głównych urządzeń produkcyjnych i kontrolnych.
- 4.31 Prowadzi się dzienniki głównej i krytycznej aparatury kontrolnej, wyposażenia produkcyjnego oraz obszarów, w których odbywają się procesy produkcyjne. Zapisy dotyczące każdego używanego obszaru, urządzenia, metody, kalibracji, konserwacji, czyszczenia lub naprawy są dokonywane w porządku chronologicznym, datowane oraz podpisane przez personel wykonujący te czynności.
- 4.32 Powinien być prowadzony spis dokumentów Systemu Zarządzania Jakością.

## ROZDZIAŁ 5 PRODUKCJA

### Reguła

Operacje produkcyjne są wykonywane zgodnie z jasno ustalonymi procedurami i są zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, tak aby uzyskane produkty miały wymaganą jakość i aby zachować zgodność z zezwoleniem na wytwarzanie lub import produktu leczniczego i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

### Wymagania ogólne

- 5.1 Produkcja powinna być wykonywana i nadzorowana przez osoby kompetentne.
- 5.2 Wszystkie operacje dotyczące materiałów i produktów, takie jak: odbiór, kwarantanna, pobieranie prób, przechowywanie, etykietowanie, wydzielanie do produkcji, przetwarzanie, pakowanie i dystrybucja powinny odbywać się zgodnie z pisemnymi procedurami lub instrukcjami i, jeżeli to potrzebne, są dokumentowane.
- 5.3 Wszystkie przychodzące materiały powinny być sprawdzane, w celu upewnienia się, że dostawa odpowiada zamówieniu. Pojemniki są czyszczone, jeżeli to konieczne, i oznakowywane etykietami, zawierającymi wymagane dane.
- 5.4 Uszkodzenia pojemników lub inne problemy, mogące ujemnie wpłynąć na jakość materiałów powinny być wyjaśnione, zapisane i przekazane do Działu Kontroli Jakości.
- 5.5 Przychodzące materiały wyjściowe i produkty końcowe są natychmiast po przyjęciu lub przetworzeniu poddane fizycznej lub administracyjnej kwarantannie, dopóki nie zostaną zwolnione do użycia lub dystrybucji.
- 5.6 Zakupione produkty pośrednie i produkty luzem, powinny być przy przyjmowaniu traktowane jako materiały wyjściowe.
- 5.7 Wszystkie materiały i produkty lecznicze są przechowywane we właściwych warunkach, ustalonych przez wytwórcę, w sposób uporządkowany, umożliwiający rozróżnienie poszczególnych serii i rotację zapasów.
- 5.8 Kontrola wydajności i bilans ilościowy są prowadzone, o ile to konieczne, w celu upewnienia się, że nie ma odchyień przekraczających dopuszczalne granice.
- 5.9 Operacje z użyciem różnych produktów nie są wykonywane jednocześnie lub kolejno po sobie w tych samych pomieszczeniach chyba, że nie istnieje ryzyko pomieszania produktów lub zanieczyszczeń krzyżowych.
- 5.10 Podczas wytwarzania produkty lecznicze i materiały są chronione przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi i innymi.
- 5.11 W czasie pracy z materiałami lub produktami suchymi, należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, zabezpieczające przed powstawaniem i rozprzestrzenianiem się pyłu szczególnie w przypadku materiałów silnie działających lub uczulających.
- 5.12 Podczas procesu wytwarzania wszystkie materiały, pojemniki zawierające produkty luzem, główne elementy wyposażenia oraz, gdy to wskazane, także pomieszczenia są oznakowane etykietą lub inaczej



identyfikowane z podaniem produktu leczniczego lub materiału tam wytwarzanego, jego mocy, jeżeli ma to zastosowanie oraz numeru serii. Jeżeli jest to możliwe określa się etap produkcji.

- 5.13 Etykiety stosowane do oznakowania pojemników, urządzeń i pomieszczeń powinny być czytelne, jednoznaczne i zgodne z formatem określonym przez wytwórcę. Zaleca się dodatkowe stosowanie kolorów na etykietach w celu oznakowania statusu (np. kwarantanna, zaakceptowane, odrzucone, czyste).
- 5.14 Należy przeprowadzać kontrole potwierdzające, że rurociągi oraz inne elementy urządzeń stosowane do transportu produktów pomiędzy różnymi obszarami połączone są we właściwy sposób.
- 5.15 Unika się, na ile jest to możliwe, odchyłeń od ustalonych procedur lub instrukcji. Jeżeli pojawi się jakieś odchylenie, jest ono pisemnie zatwierdzane przez osobę kompetentną oraz, jeżeli to niezbędne, przy udziale Działu Kontroli Jakości.
- 5.16 Dostęp do pomieszczeń produkcyjnych powinien być ograniczony do upoważnionych pracowników.

### **Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym w produkcji**

- 5.17 Należy unikać wytwarzania produktów innych niż produkty lecznicze w pomieszczeniach i przy użyciu urządzeń przeznaczonych do wytwarzania produktów leczniczych, ale w uzasadnionych przypadkach, może to być dozwolone, tam gdzie mogą być zastosowane środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym. Niedozwolona jest produkcja lub przechowywanie trucizn technicznych, takich jak pestycydy (z wyjątkiem tych, używanych do wytwarzania produktów leczniczych) i herbicydy, w obszarach wykorzystywanych do wytwarzania lub przechowywania produktów leczniczych.
- 5.18. Zapobiega się zanieczyszczeniu materiału wyjściowego lub produktu innym materiałem lub produktem. Ocenia się ryzyko przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego w wyniku: niekontrolowanej emisji pyłu, gazów, oparów, aerozoli, materiału genetycznego lub organizmów z substancji czynnych, innych materiałów wyjściowych i produktów pośrednich, pozostałości znajdujących się na wyposażeniu produkcyjnym i na odzieży pracowników. Znaczenie tego ryzyka zmienia się w zależności od właściwości zanieczyszczenia i produktu, który jest zanieczyszczony. Produkty iniekcyjne i produkty podawane przez długi czas są produktami, dla których zanieczyszczenie krzyżowe ma największe znaczenie. Jednak zanieczyszczenie wszystkich produktów leczniczych niesie ze sobą ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta zależne od charakteru i stopnia zanieczyszczenia.
- 5.19 Zapobiega się zanieczyszczeniu krzyżowemu, zwracając uwagę na projektowanie pomieszczeń i urządzeń, tak jak określono w rozdziale 3, odpowiednio projektując procesy i wdrażając środki techniczne i organizacyjne, łącznie ze skutecznymi i powtarzalnymi procedurami czyszczenia, niezbędne dla kontroli ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego.
- 5.20. Do oceny i kontroli ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych, wprowadzanych z wytwarzanych produktów leczniczych powinien być wykorzystany proces Zarządzania Ryzykiem Jakości, obejmujący ich siłę działania i ocenę toksykologiczną. Należy wziąć pod uwagę również inne czynniki, w tym: projekty pomieszczeń, urządzeń i ich użytkowanie, przepływ pracowników i materiałów, kontrole mikrobiologiczne, właściwości fizyko-chemiczne substancji czynnej, rodzaj procesu, procesy czyszczenia i możliwości analityczne w odniesieniu do odpowiednich limitów ustanowionych na podstawie oceny produktów leczniczych. Wynik procesu Zarządzania Ryzykiem Jakości powinien być podstawą do określenia konieczności i zakresu w jakim obszary i sprzęt powinny być dedykowane do konkretnego produktu lub grupy produktów. Zakres może obejmować dedykowanie specyficznych części stykających się z produktem lub dedykowanie całego budynku produkcyjnego. W uzasadnionych przypadkach, dopuszcza się wytwarzanie produktu lub grupy produktów w wydzielonych, niezależnych obszarach wyodrębnionych z obszaru, w którym wytwarzane jest wiele produktów.
- 5.21. Wynik procesu Zarządzania Ryzykiem Jakości powinien być podstawą do określenia zakresu środków technicznych i organizacyjnych, które są niezbędne do kontroli ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Środki te obejmują co najmniej:

#### **Środki techniczne:**

- 1) dedykowanie budynku produkcyjnego (pomieszczeń i sprzętu);
- 2) wydzielenie niezależnego obszaru produkcyjnego posiadającego oddzielne urządzenia do prowadzenia procesu i oddzielne systemy ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji. Wskazane może być oddzielenie niektórych instalacji od stosowanych w innych obszarach;
- 3) zaprojektowanie procesu wytwarzania, pomieszczeń i sprzętu, w taki sposób aby zminimalizować możliwości zanieczyszczenia krzyżowego w trakcie przetwarzania, konserwacji i czyszczenia;
- 4) stosowanie „zamkniętych systemów” produkcji i transportu materiałów oraz produktów leczniczych pomiędzy urządzeniami;
- 5) stosowanie systemów barier fizycznych, takich jak izolatory, jako środków zapobiegających zanieczyszczeniom krzyżowym;
- 6) kontrolowane usuwanie pyłu w pobliżu źródła zanieczyszczenia, np. przez miejscowe wyciągi;

- 7) dedykowanie sprzętu, dedykowanie części stykających się z produktem lub dedykowanie wybranych części, które są trudniejsze do czyszczenia (np. filtry), dedykowanie narzędzi używanych podczas konserwacji;
  - 8) stosowanie technologii, wykorzystującej wyposażenie jednorazowego użytku;
  - 9) stosowanie urządzeń, które są tak zaprojektowane, aby były łatwe do czyszczenia;
  - 10) stosowanie odpowiednich śluz (zamkniętej przestrzeni z dwójgiem lub większą liczbą drzwi, z których tylko jedno mogą być otwarte, znajdującej się między dwoma lub większą liczbą pomieszczeń o różnych klasach czystości, w celu kontrolowania przepływu powietrza między tymi pomieszczeniami, przy czym śluza jest tak skonstruowana, że może służyć zarówno do przemieszczania się personelu, jak i do przemieszczania materiałów) i kaskady ciśnień w celu ograniczenia zanieczyszczeń w powietrzu w określonym obszarze;
  - 11) zmniejszanie ryzyka zanieczyszczenia spowodowanego przez recyrkulację lub zawracanie nieoczyszczonego lub niewystarczająco oczyszczonego powietrza;
  - 12) stosowanie automatycznych systemów czyszczenia na miejscu (CIP – Clean-In-Place) o zwalidowanej skuteczności;
  - 13) w przypadku wspólnych myjni ogólnych oddzielenie obszarów mycia, suszenia i przechowywania wyposażenia.
- Środki organizacyjne:**
- 1) dedykowanie całego obiektu produkcyjnego lub wydzielonych obszarów do prowadzenia produkcji kampanijnej (dedykowanie poprzez rozdzielenie w czasie) po przeprowadzeniu czyszczenia o zwalidowanej skuteczności;
  - 2) przechowywanie właściwej odzieży ochronnej wewnątrz obszarów wytwarzania produktów, które stwarzają wysokie ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego;
  - 3) sprawdzanie skuteczności czyszczenia, po każdorazowym zakończeniu kampanii wytwarzania produktu, powinno być rozważane jako narzędzie służące do wspierania zarządzania ryzykiem jakości w odniesieniu do produktów uznanych za stwarzające większe ryzyko;
  - 4) w zależności od ryzyka zanieczyszczenia, sprawdzanie czystości powierzchni niestykających się bezpośrednio z produktem i monitorowanie powietrza w obszarze produkcji lub przyległych obszarach, w celu wykazania skuteczności środków kontroli, które zostały podjęte w celu zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym;
  - 5) właściwe sposoby postępowania z odpadami, zanieczyszczonymi popłuczynami i brudną odzieżą;
  - 6) rejestrowanie rozsypania się materiałów lub produktów, zdarzeń przypadkowych oraz odchyłeń od procedur;
  - 7) planowanie czyszczenia pomieszczeń i urządzeń, w taki sposób, aby operacja ta nie stwarzała ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego;
  - 8) opracowanie szczegółowych formularzy do prowadzenia zapisów z czyszczenia, aby zapewnić, że wykonano całkowite czyszczenie zgodnie z zatwierdzonymi procedurami oraz stosowanie etykiet statusu czyszczenia na urządzeniach i pomieszczeniach produkcyjnych;
  - 9) używanie wspólnych myjni ogólnych w sposób kampanijny;
  - 10) kontrola sposobu pracy, celem potwierdzenia skuteczności szkoleń i zgodności z odpowiednimi procedurami.
- 5.22 Środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ich skuteczność powinny być okresowo sprawdzane zgodnie z ustalonymi procedurami.

### **Walidacja**

- 5.23 Walidacja jest prowadzona zgodnie z określonymi procedurami. Wyniki i wnioski są zapisywane.
- 5.24 Podczas wdrażania nowego przepisu wytwarzania lub nowej metody wytwarzania podejmuje się kroki mające na celu wykazanie ich przydatności do rutynowego prowadzenia procesu. Udowadnia się, że określony proces, w którym używa się określonych materiałów i urządzeń prowadzi w powtarzalny sposób do otrzymania produktu wymaganej jakości.
- 5.25 Istotne zmiany wprowadzane do procesu wytwarzania łącznie ze wszystkimi zmianami dotyczącymi stosowanych urządzeń lub materiałów, które mogą wpływać na jakość produktu lub powtarzalność procesu podlegają walidacji.
- 5.26 Procesy i procedury powinny być okresowo poddawane krytycznej rewalidacji, aby zapewnić, że nadal umożliwiają one osiągnięcie zamierzonych rezultatów.

### **Materiały wyjściowe**

- 5.27 W ramach Farmaceutycznego Systemu Jakości dokumentuje się wybór, kwalifikację, zatwierdzenie i monitorowanie dostawców materiałów wyjściowych oraz nabywanie i przyjmowanie tych materiałów.

Poziom nadzoru powinien być proporcjonalny do ryzyka stwarzanego przez poszczególne materiały, z uwzględnieniem ich źródła, procesu wytwarzania, złożoności łańcucha dostaw i końcowego zastosowania w produkcie leczniczym. Przechowuje się dowody potwierdzające, że dostawca lub materiał został zatwierdzony. Pracownicy zaangażowani w te działania mają aktualną wiedzę o dostawcach, łańcuchu dostaw i związanym z tym ryzykiem. Jeżeli to możliwe, materiały wyjściowe są kupione bezpośrednio od producenta materiału wyjściowego.

5.28 Należy omówić i uzgodnić z dostawcami wymagania jakościowe dla materiałów wyjściowych ustalone przez wytwórcę produktu leczniczego. Odpowiednie zagadnienia dotyczące produkcji, badań i kontroli, w tym postępowanie podczas etykietowania, pakowania, wymagania dotyczące dystrybucji oraz procedury reklamacji, wycofania i odrzucania są udokumentowane w postaci formalnej umowy jakościowej lub specyfikacji.

5.29 W celu zatwierdzenia i monitorowania dostawców substancji czynnych i pomocniczych, są spełnione następujące warunki:

#### **Substancje czynne:**

Zapewniona jest identyfikowalność łańcucha dostaw, a związane z tym ryzyko poczynając od materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej aż do końcowego produktu leczniczego, należy formalnie ocenić i okresowo weryfikować. Powinny być wdrożone odpowiednie środki mające na celu obniżenie ryzyka dla jakości substancji czynnej. Łańcuch dostaw i zapisy umożliwiające jego identyfikowalność są dostępne dla każdej substancji czynnej (w tym materiałów wyjściowych do wytwarzania substancji czynnej) i przechowywane przez wytwórcę lub importera produktu leczniczego, zlokalizowanego na obszarze państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Audyty wytwórców i dystrybutorów substancji czynnych przeprowadza się w celu potwierdzenia, że spełniają oni odpowiednie wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych i Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej substancji czynnych. Wytwórca przeprowadza powyższe audyty samodzielnie lub przez podmiot działający w jego imieniu na podstawie umowy. Dla produktów leczniczych weterynaryjnych audyty powinny być przeprowadzane w oparciu o stwierdzone ryzyko. Audyty powinny mieć odpowiedni zakres oraz czas trwania, w celu zapewnienia, że dokonano pełnej i jednoznacznej oceny Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zwraca się uwagę na możliwość powstawania zanieczyszczeń krzyżowych, których źródłem mogą być inne wytwarzane na miejscu materiały. Raport powinien w pełni odzwierciedlać to co zostało wykonane i zaobserwowane w trakcie audytu, a stwierdzone niezgodności należy jasno określić. Zapisane działania korygujące lub zapobiegawcze są wdrażane. Kolejne audyty powinny być wykonywane z częstotliwością określoną w procesie zarządzania ryzykiem jakości, w celu zapewnienia utrzymania wymagań i ciągłego stosowania zatwierdzonego łańcucha dostaw. Szczególne wymagania dla importu substancji czynnych wykorzystywanych w wytwarzaniu produktów leczniczych, z wyłączeniem produktów leczniczych weterynaryjnych, zostały określone w przepisach art. 51e ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

#### **Substancje pomocnicze**

Substancje pomocnicze i ich producentów ocenia się zgodnie z wymaganiami określonymi w przepisach wydanych na podstawie art. 51b ust. 13 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

5.30 Dla każdej dostawy materiału wyjściowego sprawdza się integralność opakowania, i zabezpieczenia (gdy są stosowane), a także zgodność dostawy z listem przewozowym, zamówieniem, etykietami dostawcy oraz zatwierdzonego wytwórcy oraz informacją od dostawcy otrzymaną przez wytwórcę produktu leczniczego. Kontrola po otrzymaniu dostawy jest udokumentowana.

5.31 Jeżeli jedna dostawa materiału składa się z różnych serii, każda seria jest oddzielnie traktowana przy pobieraniu prób, badaniu i zwalnianiu.

5.32 Materiały wyjściowe, przechowywane w pomieszczeniach magazynowych są odpowiednio oznakowane zgodnie z pkt 5.13. Etykiety zawierają co najmniej następujące informacje:

- 1) ustaloną nazwę produktu oraz, gdy ma to zastosowanie, kod wewnętrzny;
- 2) numer serii nadany przy odbiorze;
- 3) jeżeli jest to potrzebne, status danego materiału (na przykład: w trakcie kwarantanny, w trakcie badań, zwolniony, odrzucony);
- 4) jeżeli jest to potrzebne termin ważności lub termin ponownego badania.

(Jeżeli system magazynowania w danej wytwórni jest w pełni skomputeryzowany, powyższe informacje nie muszą znajdować się w czytelnej formie na etykietach).

5.33 Istnieją odpowiednie procedury lub środki zapewniające identyfikację zawartości każdego pojemnika z materiałem wyjściowym. Pojemniki, z których pobrano próby oznakowuje się zgodnie z pkt 6.13.

- 5.34 Można używać tylko materiałów wyjściowych zwolnionych przez Dział Kontroli Jakości, do czasu terminu ich ponownego badania.
- 5.35 Wytwórca produktu końcowego są odpowiedzialni za przeprowadzenie każdego badania materiałów wyjściowych w sposób opisany w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, analogiczne podejście należy zastosować do materiałów opakowaniowych, patrz pkt 5.45. Można wykorzystać częściowo lub całkowicie wyniki badania od zatwierdzonego wytwórcy materiału wyjściowego, jeżeli wykonano badanie tożsamości materiałów wyjściowych (zgodnie z metodami i specyfikacją zatwierdzonymi w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu) z każdej serii i jednocześnie spełnione są wymagania zawarte w Aneksie 8 załącznika nr 5 do rozporządzenia.
- 5.36. Jeżeli badania są zlecane na zewnątrz, wytwórca produktu leczniczego powinien uzasadnić i udokumentować takie zlecenie, oraz:
- 1) przeprowadzić kontrolę dystrybucji (transportu, sprzedaży, przechowywania i dostawy) pod kątem zachowania jakości materiałów wyjściowych i zapewnienia, że wyniki badań dostarczonych materiałów są nadal reprezentatywne dla dostarczonego materiału;
  - 2) przeprowadzić audyty miejsca lub miejsc badania materiału wyjściowego (włączając pobieranie prób), samodzielnie lub za pośrednictwem strony trzeciej, w odpowiednich odstępach czasu wyznaczonych w oparciu o ryzyko, w celu zapewnienia zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania oraz ze specyfikacjami i metodami badań opisanymi w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
  - 3) zapewnić, że Certyfikat Analityczny dostarczony przez producenta materiału wyjściowego lub dostawcy jest podpisany przez wyznaczoną osobę z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem (podpis ma zapewnić, że dana seria została sprawdzona pod kątem zgodności z uzgodnioną specyfikacją produktu, chyba że takie poświadczenie jest dostarczane oddzielnie);
  - 4) przed zredukowaniem badań wykonywanych samodzielnie wytwórca produktu leczniczego powinien posiadać odpowiednie doświadczenie ze współpracy z wytwórcą materiału wyjściowego (w tym doświadczenie z dostawcą) obejmujące ocenę wcześniej otrzymanych serii i historię ich zgodności, przy czym należy rozważyć wszelkie istotne zmiany w produkcji lub procesie badania;
  - 5) wykonać (sam lub w zatwierdzonym laboratorium kontraktowym) pełną analizę, w odpowiednich odstępach czasu wyznaczonych w oparciu o ryzyko, i porównać wyniki analizy z certyfikatem wytwórcy materiału lub dostawcy w celu sprawdzenia wiarygodności tych ostatnich. Jeżeli takie badanie wykaże jakiegokolwiek rozbieżności, należy przeprowadzić postępowanie wyjaśniające i podjąć właściwe środki, przy czym certyfikaty analizy materiału wytwórcy lub dostawcy nie mogą być akceptowane do czasu zakończenia postępowania.
- 5.37 Materiały wyjściowe są wydzielane (odmierzone) tylko przez wyznaczone osoby, zgodnie z pisemną procedurą, aby zapewnić, że właściwe materiały zostały dokładnie wydzielone (odmierzone) do czystych i prawidłowo oznakowanych pojemników.
- 5.38 Każdy wydzielony (odmierzony) materiał, jego masa lub objętość jest niezależnie sprawdzony, a wynik tej kontroli jest zapisany.
- 5.39 Materiały wydzielone (odmierzone) do produkcji jednej serii powinny być przechowywane razem i wyraźnie oznakowane.

#### **Operacje przetwarzania: produkty pośrednie i produkty luzem**

- 5.40 Przed rozpoczęciem każdej operacji wytwórczej zapewnia się, że obszar pracy i urządzenia są czyste i wolne od materiałów wyjściowych, produktów, pozostałości produktów oraz dokumentów nie wymaganych do przeprowadzenia bieżącej operacji.
- 5.41 Produkty pośrednie oraz produkty luzem są przechowywane w odpowiednich warunkach.
- 5.42 Krytyczne procesy są zwalidowane.
- 5.43 Przeprowadza się i rejestruje niezbędne kontrole procesu i środowiska.
- 5.44 Każde istotne odchylenie od oczekiwanej wydajności jest rejestrowane i badane.

#### **Materiały opakowaniowe**

- 5.45 Wybór, kwalifikacja, zatwierdzenie i monitorowanie bezpośrednich i drukowanych materiałów opakowaniowych odbywa się w sposób podobny do postępowania z materiałami wyjściowymi.
- 5.46 Szczególną uwagę zwraca się na drukowane materiały opakowaniowe. Są one przechowywane w bezpiecznych warunkach, aby uniemożliwić dostęp osobom nieupoważnionych. Pocięte etykiety i inne materiały drukowane luzem, są przechowywane i transportowane w oddzielnych, zamkniętych pojemnikach w celu uniemożliwienia ich pomieszania. Materiały opakowaniowe są wydawane tylko przez pracowników upoważnionych, według zatwierdzonych procedur.
- 5.47 Każda dostawa bądź seria bezpośrednich lub drukowanych materiałów opakowaniowych otrzymuje specjalny numer lub znak identyfikacyjny.



5.48 Przeterminowane lub nieaktualne materiały opakowaniowe bezpośrednie lub drukowane powinny być zniszczone, a fakt ten udokumentowany.

### **Operacje pakowania**

5.49 Ustalając plan operacji pakowania należy zwrócić szczególną uwagę na środki zmniejszające do minimum ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych oraz pomieszania lub zamiany. Różne produkty lecznicze nie mogą być pakowane w bliskim sąsiedztwie, chyba że istnieje fizyczne wydzielenie przestrzeni.

5.50 Przed rozpoczęciem pakowania należy zapewnić, że obszar pracy, linie pakowania, maszyny drukujące i inny sprzęt są czyste i wolne od wszelkich produktów, materiałów i dokumentów, poprzednio używanych i niepotrzebnych do przeprowadzenia bieżącej operacji. Oczyszczanie linii powinno odbywać się według odpowiedniej listy kontrolnej.

5.51 Wszystkie stanowiska lub linie pakowania są oznakowane nazwą produktu leczniczego i numerem pakowanej serii.

5.52 Wszystkie produkty i materiały opakowaniowe, które mają być używane, są podczas dostawy do oddziału pakowania sprawdzone co do ilości, tożsamości i zgodności z instrukcjami pakowania.

5.53 Pojemniki przeznaczone do napełniania powinny być czyste. Należy zwracać szczególną uwagę na unikanie i usuwanie wszelkich zanieczyszczeń, takich jak fragmenty szkła lub metalu.

5.54 Etykietowanie następuje tak szybko jak to możliwe po napełnieniu i zamknięciu opakowań. Jeżeli tak nie jest, stosuje się odpowiednie procedury zabezpieczające przed pomieszaniem lub błędnym etykietowaniem produktów.

5.55 Prawidłowość każdej operacji znakowania (np.: numerów kodowych, terminów ważności) wykonanej oddzielnie lub w ciągu procesu pakowania jest sprawdzona i udokumentowana. Zwraca się szczególną uwagę na drukowanie wykonywane ręcznie, które powinno być sprawdzane w regularnych odstępach czasu.

5.56 Używanie ciętych etykiet lub wykonywanie nadruków poza linią pakowania wymaga szczególnej uwagi. Stosowanie etykiet w rolach jest korzystniejsze niż stosowanie etykiet ciętych, ze względu na mniejsze ryzyko pomyłki.

5.57 Kontroluje się czy elektroniczne czytniki kodu, liczniki etykiet i podobne urządzenia pracują prawidłowo.

5.58 Informacje drukowane i wytłaczane na materiałach opakowaniowych powinny być wyraźne i odporne na blaknięcie lub ścieranie.

5.59 Kontrola produktów na linii podczas pakowania obejmuje sprawdzanie co najmniej:

- 1) ogólnego wyglądu opakowań;
- 2) kompletności opakowań;
- 3) prawidłowości zastosowanych produktów i materiałów opakowaniowych;
- 4) prawidłowości nadruków;
- 5) prawidłowości funkcjonowania urządzeń monitorujących linię pakowania.

Próby pobrane z linii pakowania nie są ponownie dołączane do serii.

5.60 Produkty, których dotyczyło niespodziewane zdarzenie, mogą być dołączane do serii dopiero po specjalnej kontroli, zbadaniu i zatwierdzeniu przez osoby upoważnione. Przechowuje się szczegółowy zapis takiej operacji.

5.61 Każda istotna lub nietypowa rozbieżność występująca w bilansie pomiędzy zużytymi ilościami produktu luzem i drukowanych materiałów opakowaniowych, a liczbą wyprodukowanych opakowań jednostkowych produktu jest dokładnie wyjaśniona i odpowiednio rozliczona przed zwolnieniem produktu do obrotu.

5.62 Po zakończeniu pakowania wszystkie niewykorzystane materiały opakowaniowe opatrzone numerem serii niszczy się i dokumentuje się ten fakt. Przy zwracaniu do magazynu materiałów zadrukowanych nieoznakowanych numerem serii, postępuje się zgodnie z zatwierdzoną procedurą.

### **Produkty końcowe**

5.63 Produkty końcowe poddaje się kwarantannie do czasu ich ostatecznego zwolnienia do obrotu, na warunkach ustalonych przez wytwórcę.

5.64 Ocena produktów końcowych oraz dokumentacja, niezbędna do zwolnienia produktu do obrotu jest określona w rozdziale 6 „Kontrola Jakości”.

5.65 Produkty końcowe zwolnione do obrotu przechowuje się jako nadające się do użycia, w warunkach określonych przez wytwórcę.

**Materiały odrzucone, odzyskane i zwrócone**

- 5.66 Materiały i produkty odrzucone wyraźnie oznakowuje się i przechowuje oddzielnie, w wyznaczonych obszarach. Są one albo zwracane dostawcy albo, jeżeli to wskazane, przerabiane lub niszczone. Każde z powyższych działań jest zatwierdzone i udokumentowane przez upoważnionych pracowników.
- 5.67 Powtórne przetwarzanie produktów odrzuconych jest stosowane wyjątkowo i jest dopuszczalne wyłącznie, pod warunkiem, że nie będzie miało wpływu na jakość produktu końcowego, zostaną spełnione wymagania specyfikacji i jeżeli będzie wykonane zgodnie z określoną i zatwierdzoną procedurą, po ocenie związanego z tym ryzyka. Przechowuje się zapisy z operacji powtórnego przetwarzania produktów.
- 5.68 Odzysk całości lub części poprzednich serii spełniających wymagania jakościowe, poprzez wprowadzanie ich do serii tego samego produktu leczniczego na określonym etapie wytwarzania, powinien być wcześniej zatwierdzony. Odzysk produktu leczniczego jest prowadzony zgodnie z określoną procedurą i po dokonaniu oceny związanego z tym ryzyka, łącznie z możliwym wpływem na okres ważności. Odzysk produktów jest udokumentowany.
- 5.69 Dział Kontroli Jakości ocenia potrzebę przeprowadzenia dodatkowego badania powtórnie przetwarzanego produktu końcowego i produktu końcowego, do którego był dołączony produkt odzyskany.
- 5.70 Produkty, które zostały zwrócone z rynku, gdzie znajdowały się poza kontrolą wytwórcy, zostają zniszczone z wyjątkiem sytuacji, kiedy ich jakość jest niewątpliwie odpowiednia. Wówczas można rozważyć ich ponowne wprowadzenie do obrotu, zmianę etykiet lub odzyskanie w kolejnej serii po krytycznej ocenie przez Dział Kontroli Jakości, zgodnie z pisemną procedurą. Ocena uwzględnia charakter produktu, specjalne warunki przechowywania, o ile są wymagane, stan i historię produktu a także czas, który upłynął od zwolnienia produktu do obrotu. Jeżeli pojawiają się jakiegokolwiek wątpliwości co do jakości produktu leczniczego, nie zostanie on ponownie zwalniany do obrotu lub użycia, jednakże dopuszcza się możliwość odzyskania substancji czynnej w podstawowym procesie chemicznego powtórnego przetwarzania. Każda podjęta decyzja jest odpowiednio udokumentowana.

**Brak produktu spowodowany przez zakłócenia w procesie wytwarzania**

- 5.71 Wytwórca informuje posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o każdym zagrożeniu ciągłości wytwarzania, które może skutkować nieprzewidywanymi ograniczeniami dostaw. Jest to wykonywane w odpowiednim czasie, tak aby ułatwić zgłoszenie przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ograniczeń w dostawach do właściwych organów określonych w przepisach odrębnych.

**ROZDZIAŁ 6 KONTROLA JAKOŚCI****Reguła**

Kontrola Jakości obejmuje pobieranie prób, specyfikacje, badania, a także organizację, dokumentację i procedury zwalniania zapewniające, że niezbędne i odpowiednie badania są przeprowadzane oraz że materiały nie są zwalniane do użycia ani produkty do obrotu i sprzedaży, zanim ich jakość nie zostanie oceniona jako odpowiednia. Kontrola Jakości nie ogranicza się wyłącznie do prac laboratoryjnych, lecz obejmuje również wszystkie decyzje dotyczące jakości produktu leczniczego. Niezależność Kontroli Jakości od Działu Produkcji jest warunkiem niezbędnym do prawidłowego wykonywania zadań Kontroli Jakości

**Wymagania ogólne**

- 6.1 Wytwórca posiada Dział Kontroli Jakości, który jest niezależny od innych działów i zarządzany przez osobę o odpowiednich kwalifikacjach i doświadczeniu, dysponującą jednym lub kilkoma laboratoriami kontrolnymi. Dział Kontroli Jakości dysponuje odpowiednimi zasobami umożliwiającymi efektywne i rzetelne przeprowadzanie działań.
- 6.2 Zasadnicze obowiązki Kierownika Kontroli Jakości zostały określone w rozdziale 2. Do zadań Działu Kontroli Jakości należy także opracowywanie, walidacja i wdrażanie wszystkich procedur kontroli jakości, nadzór nad próbami referencyjnymi lub archiwalnymi materiałów i produktów leczniczych, oraz kiedy ma to zastosowanie, zapewnianie prawidłowego oznakowania pojemników zawierających materiały i produkty lecznicze, zapewnienie monitorowania stabilności produktów, uczestniczenie w postępowaniach wyjaśniających dotyczących reklamacji związanych z jakością produktów itd. Wszystkie czynności powinny być prowadzone zgodnie z pisemnymi procedurami i jeżeli jest to konieczne udokumentowane.
- 6.3 Ocena produktu końcowego obejmuje istotne czynniki, takie jak: warunki produkcji, wyniki badań międzyoperacyjnych, przegląd dokumentacji wytwarzania (w tym pakowania), sprawdzenie zgodności ze specyfikacją produktu końcowego i badanie opakowania końcowego.

6.4 Pracownicy kontroli jakości powinni mieć wstęp do obszarów produkcyjnych w celu pobierania prób i prowadzenia postępowań wyjaśniających.

#### **Dobra Praktyka Laboratoryjna Kontroli Jakości**

6.5 Pomieszczenia i urządzenia laboratoriów kontrolnych spełniają ogólne i szczegółowe wymagania dotyczące pomieszczeń kontroli jakości określonych w rozdziale 3. Wyposażenie laboratorium nie powinno być zwykle przenoszone pomiędzy obszarami wysokiego ryzyka, w celu uniknięcia przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego. W szczególności pomieszczenia laboratorium mikrobiologicznego powinny być rozmieszczone w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych.

6.6 Pracownicy, pomieszczenia i wyposażenie laboratoriów kontrolnych powinny być odpowiednie do zadań wynikających z rodzaju i zakresu operacji wytwarzania. Korzystanie z usług laboratoriów zewnętrznych jest dopuszczalne w określonych przypadkach, z uwzględnieniem wymagań określonych w rozdziale 7, jednakże należy wskazać je w zapisach Kontroli Jakości.

#### **Dokumentacja**

6.7 Dokumentacja laboratoryjna jest zgodna z wymaganiami określonymi w rozdziale 4. Część tej dokumentacji dotyczy kontroli jakości i następujące jej elementy są łatwo dostępne dla Działu Kontroli Jakości:

- 1) specyfikacje;
- 2) procedury opisujące pobieranie prób, badania, prowadzenie zapisów (włączając arkusze robocze lub zeszyty laboratoryjne), rejestrowanie i weryfikowanie;
- 3) procedury i zapisy z kalibracji lub kwalifikacji przyrządów pomiarowych oraz konserwacji wyposażenia;
- 4) procedura opisująca prowadzenie postępowań wyjaśniających, związanych z wynikami poza specyfikacją (OOS – Out Of Specification) oraz wynikami poza trendem (OOT – Out Of Trend);
- 5) raporty z badań lub certyfikaty analityczne;
- 6) dane z monitoringu środowiska (powietrza, wody i innych mediów), tam gdzie to wymagane;
- 7) zapisy z walidacji metod badania, gdzie ma to zastosowanie.

6.8 Dokumentacja Kontroli Jakości odnosząca się do zapisów serii jest przechowywana zgodnie z wymaganiami określonymi w rozdziale 4, dotyczącymi czasu przechowywania dokumentacji serii.

6.9 Niektóre rodzaje danych (np. wyniki testów, wydajności, kontrola środowiska) powinny być rejestrowane w sposób pozwalający na ocenę trendów. Jakiegolwiek wyniki poza trendem lub poza specyfikacją nie mogą być pominięte. Powinny one być przedmiotem postępowań wyjaśniających.

6.10 Oprócz informacji będących częścią dokumentacji serii powinny być przechowywane i łatwo dostępne również inne dane surowe, takie jak dzienniki laboratoryjne lub zapisy.

#### **Pobieranie prób**

6.11 Pobieranie prób odbywa się zgodnie z zatwierdzonymi procedurami, które opisują:

- 1) metodę pobierania prób;
- 2) rodzaj stosowanego sprzętu;
- 3) wielkość próby, która ma być pobrana;
- 4) instrukcje dotyczące sposobu podziału pobranej próby;
- 5) rodzaj i wymagania dla pojemnika, do którego pobierane są próby;
- 6) sposób oznakowania pojemników, z których pobrano próby;
- 7) specjalne środki ostrożności, związane z pobieraniem prób materiałów sterylnych lub szkodliwych dla zdrowia;
- 8) warunki przechowywania;
- 9) instrukcje mycia i przechowywania urządzeń do pobierania prób.

6.12 Próby powinny być reprezentatywne dla serii materiałów lub produktów leczniczych, z których zostały pobrane. Inne próby mogą być pobierane również w celu monitorowania krytycznych części procesu (np. początek lub koniec procesu). Użyty plan pobierania prób powinien być odpowiednio uzasadniony i oparty na zarządzaniu ryzykiem.

6.13 Pojemniki z próbami są opatrzone etykietą, określającą: zawartość, numer serii, datę pobrania prób oraz pojemniki, z których pobrano próby. Zarządzanie pojemnikami z próbami jest prowadzone w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko pomyłek i zapewnić ochronę prób przed niekorzystnymi warunkami przechowywania.

6.14 Dalsze wymagania dotyczące prób referencyjnych i archiwalnych zostały określone w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 19.

**Badania**

- 6.15 Metody badań powinny być zwalidowane. Jeżeli w laboratorium stosującym metodę badania nie przeprowadzono pierwotnej walidacji, weryfikuje się przydatność metody w danych warunkach. Badania opisane w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są wykonywane zgodnie z zatwierdzonymi metodami.
- 6.16 Uzyskane wyniki są rejestrowane. Wyniki parametrów określonych jako cechy jakości lub jako krytyczne, powinny być poddane analizie trendów i sprawdzone, w celu upewnienia się, że są one spójne. Wszelkie obliczenia są wnikliwie oceniane.
- 6.17 Przeprowadzane badania są rejestrowane, a zapis zawiera co najmniej następujące dane:
- 1) nazwę materiału lub produktu oraz, o ile ma to zastosowanie, postać farmaceutyczną;
  - 2) numer serii, nazwę wytwórcy lub dostawcy;
  - 3) odesłania do odpowiednich specyfikacji i procedur badawczych;
  - 4) wyniki badań, łącznie z obserwacjami i obliczeniami oraz odesłania do Certyfikatów Analitycznych;
  - 5) daty przeprowadzanych badań;
  - 6) inicjały osób, które wykonywały badania;
  - 7) inicjały osób, które sprawdzały badania i obliczenia;
  - 8) jednoznaczne oświadczenie o zgodności z wymaganiami lub odrzuceniu (bądź innej decyzji) potwierdzone datą i podpisem wyznaczonej osoby odpowiedzialnej;
  - 9) wskazanie używanego sprzętu.
- 6.18 Wszystkie kontrole wewnątrzprocesowe, także wykonywane w pomieszczeniach produkcyjnych i przez pracowników Działu Produkcji są wykonywane zgodnie z metodami zatwierdzonymi przez Dział Kontroli Jakości, zaś ich wyniki są rejestrowane.
- 6.19 Zwraca się szczególną uwagę na jakość odczynników laboratoryjnych, roztworów, szkła laboratoryjnego, wzorców porównawczych i podłoży hodowlanych. Są one sporządzane i kontrolowane zgodnie z pisemnymi procedurami, a poziom kontroli powinien być współmierny do ich zastosowania i dostępnych danych z badań stabilności.
- 6.20 Wzorce porównawcze powinny być ustanowione jako odpowiednie do ich zamierzonego zastosowania. Ich kwalifikacja i certyfikacja jest wyraźnie określona i udokumentowana. Jeżeli podane w odpowiednich farmakopeach wzorce porównawcze pochodzą z oficjalnie uznanego źródła, powinny być stosowane jako wzorce pierwotne, chyba że nie jest to w pełni uzasadnione (stosowanie wzorców wtórnych jest dopuszczalne, jeżeli ich identyfikowalność w stosunku do wzorców pierwotnych jest wykazana i udokumentowana). Materiały podane w odpowiednich farmakopeach powinny być wykorzystywane do celów opisanych w odpowiedniej monografii chyba, że właściwy organ zadecyduje inaczej.
- 6.21 Odczynniki, roztwory, wzorce porównawcze i podłoża hodowlane powinny być oznaczone datą przygotowania, datą otwarcia i podpisem osoby, która je przygotowała. Termin ważności wraz z określonymi warunkami przechowywania odczynników i podłoży hodowlanych wskazuje się na etykiecie. Ponadto, dla roztworów mianowanych wskazuje się datę ostatniego nastawiania miana oraz aktualne miano.
- 6.22 Jeżeli jest to niezbędne, na pojemnikach zawierających substancje używane do badań (np. odczynniki, roztwory i wzorce porównawcze) znajduje się data ich przyjęcia. Należy przestrzegać instrukcji ich użytkowania i przechowywania. W pewnych przypadkach może być konieczne przeprowadzenie badań identyfikacyjnych lub innych badań odczynników po ich otrzymaniu lub przed użyciem.
- 6.23 Podłoża hodowlane są przygotowane zgodnie z wymaganiami ich producenta, chyba że istnieje inny sposób naukowo uzasadniony. Przydatność do stosowania podłoży hodowlanych jest zweryfikowana przed ich użyciem.
- 6.24 Zużyte podłoża mikrobiologiczne oraz szczepy należy dekontaminować zgodnie ze standardową procedurą i usuwać w sposób zapobiegający zanieczyszczeniom krzyżowym i przetrwaniu pozostałości. Określa się, dokumentuje i naukowo udowadnia okres przydatności podłoży mikrobiologicznych.
- 6.25 Zwierzęta używane do badań składników, materiałów lub produktów, jeżeli ma to zastosowanie, są poddane kwarantannie przed badaniem. Powinny one być utrzymywane i kontrolowane w sposób zapewniający przydatność do przeznaczonego stosowania. Zwierzęta powinny być identyfikowane, należy prowadzić odpowiednie rejestry dokumentujące historię prowadzonych na nich badań.

**Program ciągłego badania stabilności**

- 6.26 Po ukazaniu się produktu na rynku, stabilność produktu leczniczego jest monitorowana zgodnie z ciągłym, odpowiednim programem, który pozwoli na wykrycie każdego problemu dotyczącego stabilności (zmiana poziomu zanieczyszczeń lub profilu uwalniania) związanego z postacią produktu leczniczego w opakowaniu handlowym.



- 6.27 Celem programu ciągłego badania stabilności jest monitorowanie produktu w ciągu jego okresu ważności oraz określenie, że produkt jest zgodny i można oczekiwać, że będzie zgodny ze specyfikacją, jeżeli jest przechowywany w warunkach określonych na etykiecie.
- 6.28 Program ciągłego badania stabilności i monitorowanie odnosi się głównie do produktu leczniczego w opakowaniu, w którym jest sprzedawany, ale także bierze się pod uwagę włączenie do programu produktu luzem. Na przykład, kiedy produkt luzem jest magazynowany przez długi czas przed zapakowaniem lub przed wysyłką z miejsca wytwarzania do miejsca pakowania, ocenia się wówczas i bada dla warunków otoczenia, jaki ma to wpływ na stabilność zapakowanego produktu leczniczego. Ponadto należy zwrócić uwagę na produkty pośrednie, które są magazynowane i używane w dłuższym okresie. Badania stabilności produktu po rekonstytucji (zgodnie z wymaganiami określonymi w regule Aneksu 13) są przeprowadzane podczas rozwoju produktu i nie wymagają ciągłego monitorowania, aczkolwiek tam, gdzie jest to istotne, należy monitorować stabilność produktu po rekonstytucji.
- 6.29 Program ciągłego badania stabilności jest opisany w pisemnych protokołach, zgodnie z wymaganiami ogólnymi określonymi w rozdziale 4, a wyniki zapisuje się w formie raportu. Sprzęt używany do programu ciągłego badania stabilności (między innymi komory stabilności), jest kwalifikowany i utrzymywany zgodnie z wymaganiami ogólnymi określonymi w rozdziale 3 i w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 15.
- 6.30 Protokół programu ciągłego badania stabilności trwa do końca okresu ważności produktu i zawiera co najmniej następujące parametry:
- 1) liczbę serii dla wytworzonej mocy i różnych wielkości serii, jeżeli ma to zastosowanie;
  - 2) odpowiednie fizyczne, chemiczne, mikrobiologiczne i biologiczne metody badań;
  - 3) kryteria akceptacji;
  - 4) odniesienie do metod badań;
  - 5) opis systemu zamykania pojemników;
  - 6) okresy pomiędzy badaniami (punkty czasowe);
  - 7) opis warunków przechowywania (mają zastosowanie standaryzowane warunki ICH lub VICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use/International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products – dla badań długookresowych, zgodne z opisanymi na etykiecie);
  - 8) mające zastosowanie inne parametry, specyficzne dla produktu.
- 6.31 Protokół programu ciągłego badania stabilności może się różnić od protokołu dla wstępnych, długookresowych badań stabilności, jakie zostały dostarczone z dokumentacją stanowiącą podstawę uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pod warunkiem, że zostało to uzasadnione i udokumentowane w protokole (np. częstość badań, lub w przypadku aktualizacji do zaleceń ICH lub VICH).
- 6.32 Liczba serii i częstotliwość badań powinna dostarczać wystarczających danych do przeprowadzenia analizy trendów. Jeżeli nie istnieje inne uzasadnienie, przynajmniej jedna seria, każdej mocy i dla każdego rodzaju opakowania bezpośredniego wytwarzanego produktu leczniczego, zostaje włączona do programu ciągłego badania stabilności raz do roku (chyba, że nie wyprodukowano w danym roku żadnej serii). Dla produktów, dla których ciągle monitorowanie stabilności wymaga badań z użyciem zwierząt i nie są dostępne odpowiednie, alternatywne, zwalidowane techniki, przy określaniu częstotliwości badań bierze się pod uwagę podejście ryzyko-korzyść. Można stosować reguły określania grup i macierzy (bracketing and matrixing), jeżeli są one naukowo uzasadnione w protokole.
- 6.33 W szczególnych sytuacjach, dodatkowe serie powinny zostać włączone do programu ciągłego badania stabilności. Na przykład ciągle badanie stabilności powinno być prowadzone po każdej znaczącej zmianie lub znaczącym odchyleniu w procesie lub w opakowaniu. Bierze się pod uwagę możliwość włączenia do programu serii, które podlegały operacji przerobu, powtórnego przetworzenia lub odzysku.
- 6.34 Udostępnia się wyniki ciągłego badania stabilności personelowi kluczowemu, a w szczególności Osobie Wykwalifikowanej. W przypadku prowadzenia ciągłego badania stabilności w innym miejscu wytwarzania niż w tym, gdzie się wytwarza produkt luzem lub produkt końcowy, należy zawrzeć pisemną umowę pomiędzy stronami. Wyniki ciągłego badania stabilności udostępnia się w miejscu wytwarzania w celu weryfikacji przez właściwe organy.
- 6.35 Ocenia się wyniki poza specyfikacją lub znaczące, nietypowe trendy. Potwierdzony wynik poza specyfikacją lub znaczący, negatywny trend, wpływający na serie produktu zwolnione do obrotu zostaje zgłoszony do właściwych organów. Powinien być rozważony możliwy wpływ na serie znajdujące się w obrocie, zgodnie z wymaganiami określonymi w rozdziale 8 oraz zgodnie z konsultacjami z właściwym organem.

6.36 Zapisuje się i przechowuje podsumowanie zebranych danych, łącznie z wnioskami wewnętrznymi dotyczącymi programu. Takie podsumowanie jest przedmiotem okresowych przeglądów.

#### **Transfer techniczny metod badawczych**

6.37 Przed transferem metody badania, podmiot dokonujący transferu sprawdza czy metoda badania jest zgodna z opisaną w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub w odpowiedniej dokumentacji technicznej. Pierwotna walidacja metody badania zostanie poddana przeglądowi w celu zapewnienia zgodności z aktualnymi wymaganiami ICH lub VICH. Analiza rozbieżności jest przeprowadzana i udokumentowana w celu stwierdzenia, czy jest konieczne przeprowadzenie dodatkowej walidacji, przed rozpoczęciem procesu technicznego transferu.

6.38 Transfer metod badawczych z jednego laboratorium (laboratorium przekazującego) do innego laboratorium (laboratorium przyjmującego) jest opisany w szczegółowym protokole.

6.39 Protokół transferu obejmuje co najmniej następujące parametry:

- 1) ustalenie badań, które mają być przeprowadzone oraz odpowiednich metod badań podlegających transferowi;
- 2) ustalenie dodatkowych wymagań w zakresie szkoleń;
- 3) ustalenie wzorców i prób podlegających badaniom;
- 4) ustalenie wszelkich szczególnych warunków transportu i przechowywania badanych materiałów;
- 5) kryteria akceptacji oparte na aktualnej metodologii badań walidacyjnych w odniesieniu do wymagań ICH lub VICH.

6.40 Odchylenia od protokołu zostaną zbadane przed zamknięciem transferu procesu technicznego. Raport z transferu zawiera wyniki porównawcze procesu i identyfikuje obszary wymagające rewalidacji metody badania, jeżeli ma to zastosowanie.

6.41 Tam, gdzie jest to wskazane, specyficzne wymagania opisane w innych przewodnikach europejskich są zastosowane do transferu określonych metod badawczych, np. spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIR – Near Infrared).

### **ROZDZIAŁ 7 DZIAŁANIA ZLECANE NA ZEWNĄTRZ**

#### **Reguła**

Działania objęte przepisami rozporządzenia zlecane na zewnątrz, są prawidłowo zdefiniowane, uzgodnione i kontrolowane w celu uniknięcia nieporozumień, w wyniku których mógłby powstać produkt leczniczy lub usługa o nieodpowiedniej jakości. Istnieje pisemna umowa pomiędzy zleceniodawcą i zleceniobiorcą, jednoznacznie określająca obowiązki stron. System Zarządzania Jakością zleceniodawcy jasno określa sposób, w jaki Osoba Wykwalifikowana certyfikuje każdą serię produktu leczniczego przed zwolnieniem zgodnie ze swoimi uprawnieniami.

(Uwaga: rozdział dotyczy odpowiedzialności wytwórców wobec właściwych władz państw członkowskich Unii Europejskiej oraz państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym do wydawania dokumentów dopuszczających produkty lecznicze do obrotu i zezwoleń na wytwarzanie. Nie odnosi się natomiast do odrębnych uregulowań określających odpowiedzialność zleceniodawców i zleceniobiorców wobec nabywców produktów leczniczych.).

#### **Wymagania ogólne**

7.1 Istnieje pisemna umowa dotycząca działań zlecanych na zewnątrz w zakresie produktów leczniczych lub operacji obejmujących techniczne uzgodnienia związane z tymi działaniami.

7.2 Ustalenia związane z działaniami zlecanymi na zewnątrz, łącznie z proponowanymi zmianami uzgodnień technicznych lub innych, są zgodne z przepisami prawa oraz z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu, jeżeli ma to zastosowanie.

7.3 Jeżeli podmiot odpowiedzialny i wytwórca nie są tym samym podmiotem, stosowne porozumienia są zawarte zgodnie z wymaganiami opisanymi w niniejszym rozdziale.

#### **Zleceniodawca**

7.4 Farmaceutyczny System Jakości zleceniodawcy obejmuje kontrolę i przegląd działań zlecanych na zewnątrz. Zleceniodawca jest ostatecznie odpowiedzialny za zapewnienie procesów gwarantujących kontrolę działań zleconych na zewnątrz. Procesy te obejmują Zarządzanie Ryzykiem Jakości i powinny uwzględniać przepisy pkt 7.5–7.8.

7.5 Przed zleceniem działań na zewnątrz, zleceniodawca jest odpowiedzialny za ocenę legalności, przydatności i kompetencji zleceniobiorcy do skutecznego wykonania zlecanych działań. Zleceniodawca

jest również odpowiedzialny za zapewnienie, w ramach umowy, że wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania są przestrzegane.

- 7.6 Zleceniodawca zapewni zleceniobiorcy dostęp do informacji i wiedzy niezbędnych do wykonania zakontraktowanych operacji prawidłowo i zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa oraz pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu, którego dotyczy umowa. Zleceniodawca zapewni, że zleceniobiorca jest w pełni świadomy wszelkich problemów związanych z produktem leczniczym lub prac, które mogą stanowić zagrożenie dla jego pomieszczeń, urządzeń, personelu oraz innych materiałów i innych produktów leczniczych.
- 7.7 Zleceniodawca monitoruje i ocenia działania zleceniobiorcy, w tym pod kątem identyfikacji i wdrażania niezbędnych udoskonaleń.
- 7.8 Zleceniodawca jest odpowiedzialny za przegląd i ocenę zapisów oraz wyników związanych z działaniami zlecanymi na zewnątrz. Zapewni sam, lub na podstawie potwierdzenia Osoby Wykwalifikowanej zleceniobiorcy, że dostarczone mu przez zleceniobiorcę materiały i produkty lecznicze, zostały wykonane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

#### **Zleceniobiorca**

- 7.9 Zleceniobiorca jest w stanie wykonać powierzoną mu przez zleceniodawcę pracę, w odpowiedni sposób, dysponuje odpowiednimi pomieszczeniami, wyposażeniem, wiedzą, doświadczeniem i kompetencjami personelu.
- 7.10 Zleceniobiorca upewnia się, że dostarczane do niego produkty lecznicze, materiały oraz przekazana mu wiedza są odpowiednie do osiągnięcia zamierzonego celu.
- 7.11 Zleceniobiorca nie zleca stronie trzeciej żadnych prac powierzonych mu na mocy umowy, bez uprzedniej oceny i zatwierdzenia ustaleń przez zleceniodawcę. Ustalenia pomiędzy zleceniobiorcą a stroną trzecią zapewniają, że informacje i wiedza, pochodzące również z oceny strony trzeciej, są dostępne tak jak w przypadku pierwotnych stron umowy.
- 7.12 Zleceniobiorca nie dokonuje nieautoryzowanych zmian poza warunkami umowy, które mogą wpływać niekorzystnie na jakość zleconych działań.
- 7.13 Zleceniobiorca ma świadomość, że działania na zlecenie, również w zakresie analiz, mogą podlegać kontroli właściwych organów.

#### **Umowa**

- 7.14 Pomędzy zleceniodawcą i zleceniobiorcą jest zawarta umowa określająca zobowiązania stron odnoszące się do działań zlecanych na zewnątrz oraz sposoby komunikacji. Postanowienia techniczne umowy są opracowane przez osoby kompetentne, posiadające wiedzę w zakresie zlecanych działań i Dobrej Praktyki Wytwarzania. Ustalenia odnośnie działań zlecanych na zewnątrz są zgodne z przepisami prawa oraz pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, którego dotyczy umowa oraz są zaakceptowane przez obie strony.
- 7.15 Umowa wyraźnie określa kto wykonuje poszczególne etapy działań na zlecenie, np. zarządzanie wiedzą, transfer technologii, łańcuch dostaw, podwykonawstwo, jakość i nabywanie materiałów, badania i zwolnienie materiałów, podjęcie wytwarzania i kontroli jakości (włączając kontrolę wewnątrzprocesową, pobieranie prób i analizy).
- 7.16 Zapisy związane z działaniami zlecanymi na zewnątrz, np. wytwarzanie, badania i zapisy dystrybucji, próby referencyjne, są przechowywane lub dostępne dla zleceniodawcy. Zapisy istotne dla oceny jakości produktu, w przypadku reklamacji lub podejrzenia wady lub w przypadku postępowania wyjaśniającego związanego z podejrzeniem sfałszowania produktu są dostępne i wyspecyfikowane w odpowiednich procedurach zleceniodawcy.
- 7.17 Umowa zezwala zleceniodawcy na audytowanie działalności zlecaniej na zewnątrz wykonywanej przez zleceniobiorcę lub jego podwykonawcę zaakceptowanego przez strony umowy.

### **ROZDZIAŁ 8 REKLAMACJE, WADY JAKOŚCIOWE I WYCOFANIE PRODUKTU**

#### **Reguła**

W celu ochrony zdrowia publicznego i zdrowia zwierząt, jest ustanowiony system oraz odpowiednie procedury dotyczące rejestracji, oceny, badania i rozpatrywania reklamacji w tym potencjalnych wad jakościowych, a w razie potrzeby, system skutecznego i szybkiego wycofywania z obrotu produktów leczniczych oraz badanych produktów leczniczych. Wymagania Zarządzania Ryzykiem Jakości są stosowane do prowadzenia postępowań wyjaśniających i oceny wad jakościowych oraz w procesie podejmowania decyzji w odniesieniu do działań korygujących i zapobiegawczych dotyczących wycofania produktu leczniczego oraz innych działań ograniczających ryzyko. Opis tych wymagań

zawarto w rozdziale 1. Właściwe organy są informowane w odpowiednim czasie, o potwierdzonych wadach jakościowych produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego, które mogą doprowadzić do wycofania produktu leczniczego lub do ograniczenia dostaw (wadliwa produkcja, pogorszenie jakości produktu leczniczego, wykrycie sfałszowania, niezgodność z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub specyfikacją produktu leczniczego lub jakiejkolwiek inne poważne problemy jakościowe). W sytuacji, gdy stwierdzono, że produkt leczniczy znajdujący się w obrocie nie jest zgodny z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, powiadamianie właściwych organów nie jest wymagane pod warunkiem, że stopień niezgodności spełnia wymagania dotyczące postępowania z nieplanowanymi odchyleniami określone w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 16. W przypadku działań zleczanych na zewnątrz, umowa opisuje rolę i obowiązki wytwórcy, podmiotu odpowiedzialnego lub sponsora oraz wszelkich innych odpowiednich stron trzecich w zakresie oceny, podejmowania decyzji, przekazywania informacji i podjęcia działań mających na celu ograniczenie ryzyka związanego z wadliwym produktem leczniczym. Wymagania w odniesieniu do umów zostały określone w rozdziale 7. Umowy takie uwzględniają również sposób kontaktowania się pomiędzy osobami odpowiedzialnymi stron w zakresie zarządzania wadami jakościowymi i sprawami związanymi z wycofaniem.

### **Pracownicy i organizacja**

- 8.1. Odpowiednio przeszkoleni i doświadczeni pracownicy są odpowiedzialni za zarządzanie reklamacjami, za wyjaśnianie wad jakościowych oraz za podejmowanie decyzji odnośnie środków, które podejmuje się w celu zarządzania potencjalnym ryzykiem związanym z powyższymi zagadnieniami, w tym wycofaniami. Osoby te są niezależne od działów sprzedaży i marketingu, chyba, że jest to uzasadnione innymi względami. Jeżeli wśród tych osób nie ma Osoby Wykwalifikowanej, certyfikującej daną serię produktu leczniczego, jest ona w odpowiednim czasie, oficjalnie informowana o podejmowanych postępowaniach wyjaśniających, działaniach zmniejszających ryzyko oraz wycofaniach.
- 8.2. Do obsługi, przeglądu i prowadzenia postępowań wyjaśniających w związku z reklamacjami i wadami jakościowymi oraz do wdrażania wszelkich czynności ograniczających ryzyko oraz do kontaktów z właściwymi organami są dostępni odpowiednio przeszkoleni pracownicy oraz odpowiednie zasoby.
- 8.3. We wszystkich prowadzonych postępowaniach należy rozważyć udział interdyscyplinarnych zespołów, w tym odpowiednio przeszkolonych pracowników zarządzania jakością.
- 8.4. W sytuacjach, w których reklamacje i wady jakościowe są zarządzane centralnie w obrębie organizacji, odpowiednie role i obowiązki zainteresowanych stron są udokumentowane. Zarządzanie centralne nie może powodować opóźnień w podejmowaniu postępowań wyjaśniających i zarządzaniu wymienionymi zagadnieniami.

### **Procedury rozpatrywania reklamacji i prowadzenia postępowań wyjaśniających, w tym dla możliwych wad jakościowych**

- 8.5. Tworzy się pisemne procedury opisujące działania, które będą podjęte po otrzymaniu reklamacji. Reklamacje są dokumentowane i oceniane celem ustalenia, czy są one spowodowane wadą jakościową.
- 8.6 Zwraca się szczególną uwagę na ustalenie czy reklamacja lub podejrzenie wady jakościowej wynika ze sfałszowania produktu leczniczego.
- 8.7 Jako, że nie wszystkie reklamacje otrzymane przez przedsiębiorstwo mogą dotyczyć rzeczywistych wad jakościowych, powinny być one właściwie udokumentowane i przekazane do odpowiedniej osoby lub grupy osób odpowiedzialnych za prowadzenie postępowań wyjaśniających i zarządzanie tego typu reklamacjami, jak np. podejrzenie działań niepożądanych.
- 8.8 Na wypadek zgłoszenia podejrzenia działań niepożądanych istnieje procedura umożliwiająca wnioskowanie, jeżeli to zasadne, o przeprowadzenie postępowania wyjaśniającego dotyczącego jakości serii produktu leczniczego.
- 8.9 W przypadku rozpoczęcia postępowania wyjaśniającego dotyczącego wady jakościowej są dostępne procedury umożliwiające co najmniej:
  - 1) opis zgłoszonej wady jakościowej;
  - 2) określenie zakresu wady jakościowej. Jako część tego postępowania rozważa się sprawdzenie lub badanie prób referencyjnych lub archiwalnych oraz w pewnych przypadkach przeprowadzenie przeglądu zapisów serii, dokumentacji certyfikacji serii, dokumentacji dystrybucji serii, w szczególności dla produktów wrażliwych na temperaturę;
  - 3) możliwość zwrócenia się o próbę lub zwrot wadliwego produktu przez zgłaszającego wadę jakościową oraz w przypadku, gdy próba jest dostarczona, zapewnienie przeprowadzenia właściwej jej oceny;
  - 4) ocenę ryzyka spowodowanego wadą jakościową, opartą na stopniu wady i na jej zakresie;



- 5) opis procesu decyzyjnego, który ma być stosowany w przypadku potencjalnej potrzeby działań ograniczających ryzyko, które należy podjąć na poziomie dystrybucji, takich jak wycofanie serii produktu, wycofanie produktu lub inne działania;
- 6) ocenę wpływu wycofania na dostępność produktu leczniczego dla pacjentów lub zwierząt na danym rynku, z którego wycofywano produkt oraz potrzebę zgłaszania wszelkich tego typu przypadków do odpowiednich władz;
- 7) opis komunikacji wewnętrznej i zewnętrznej prowadzonej w odniesieniu do wad jakościowych i prowadzenia postępowań wyjaśniających;
- 8) identyfikację potencjalnych pierwotnych przyczyn wady jakościowej;
- 9) określenie i wprowadzenie odpowiednich działań korygujących i zapobiegawczych oraz ocenę ich skuteczności.

#### **Postępowanie wyjaśniające i proces decyzyjny**

- 8.10 Odnotowuje się zgłaszane informacje, dotyczące możliwych wad jakościowych, wraz z uwzględnieniem wszystkich szczegółów dotyczących powstania reklamacji. Waga i zakres zgłoszonych wad jakościowych jest udokumentowana i oceniona zgodnie z wymaganiami Zarządzania Ryzykiem Jakości w celu wsparcia decyzji dotyczących zakresu postępowania wyjaśniającego i dalszych działań.
- 8.11 W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia wady danej serii produktu, ocenia się potrzebę sprawdzenia innych serii i w niektórych przypadkach innych produktów leczniczych, w celu określenia czy te serie lub produkty lecznicze również mogą być wadliwe. W szczególności bada się inne serie, jeżeli zawierają część wadliwej serii lub składniki o nieodpowiedniej jakości.
- 8.12 Wyjaśnienie przyczyn wady jakościowej obejmuje przegląd poprzednich zgłoszeń danych wad jakościowych lub wszelkich innych istotnych informacji celem wskazania specyficznych i powtarzających się problemów wymagających uwagi oraz możliwości podjęcia dalszych działań zgodnie z obowiązującym prawem.
- 8.13 Decyzje przedsiębiorcy, które są podejmowane podczas i w następstwie postępowania wyjaśniającego w związku z wadą jakościową, są adekwatne do poziomu ryzyka, spowodowanego daną wadą jakościową oraz do rangi niezgodności w odniesieniu do wymogów dokumentacji związanej z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Takie decyzje są podejmowane w odpowiednim czasie, w sposób proporcjonalny do poziomu ryzyka celem zapewnienia bezpieczeństwa ludzi i zwierząt.
- 8.14 Ponieważ we wczesnych etapach postępowania wyjaśniającego, wyczerpujące informacje na temat charakteru i zakresu wady jakościowej nie zawsze są dostępne, procesy decyzyjne w sposób ciągły zapewniają, że w trakcie postępowania wyjaśniającego, odpowiednie działania redukujące ryzyko są podejmowane w odpowiednim czasie. Decyzje przedsiębiorcy i działania podjęte w wyniku wystąpienia wady jakościowej są udokumentowane.
- 8.15 Wady jakościowe zostają zgłoszone w odpowiednim czasie przez wytwórcę do podmiotu odpowiedzialnego lub sponsora i właściwych organów w przypadkach, gdy wada jakościowa może prowadzić do wycofania produktu leczniczego lub ograniczenia dostaw produktu leczniczego.

#### **Analiza pierwotnych przyczyn oraz działania korygujące i zapobiegawcze**

- 8.16 Podczas postępowania wyjaśniającego dotyczącego wad jakościowych jest stosowany odpowiedni poziom analizy przyczyny pierwotnych wad. W przypadkach, w których nie można określić prawdziwej pierwotnej przyczyny wady jakościowej, określa się najbardziej prawdopodobną pierwotną przyczynę.
- 8.17 Podejrzenie lub zidentyfikowanie błędu ludzkiego, jako przyczyny wady jakościowej uzasadnia się. Należy dopilnować, aby błędy i problemy dotyczące procesów, procedur i systemu, w przypadku gdy wystąpią, nie zostały pominięte.
- 8.18 W odpowiedzi na wady jakościowe są identyfikowane i podejmowane odpowiednie działania korygujące i zapobiegawcze. Skuteczność takich działań jest monitorowana i oceniana.
- 8.19 W celu stwierdzenia specyficznych i powtarzających się problemów wymagających uwagi, zapisy dotyczące wad jakościowych są regularnie przeglądane i poddawane analizie trendów.

#### **Wycofanie produktu i inne działania zmniejszające potencjalne ryzyko**

- 8.20 Należy opracować pisemne procedury, opisujące sposób postępowania w przypadku wycofania lub wprowadzenia innych działań mających na celu obniżenie ryzyka. Procedury te podlegają regularnym przeglądom i są aktualizowane, w razie potrzeby.
- 8.21 Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, działania związane z jego zwrotem, które wynikają z wady jakościowej są traktowane i zarządzane tak jak wycofanie (warunek ten nie dotyczy pobrania prób

- produktu leczniczego z obrotu, którego celem jest ułatwienie przeprowadzenia postępowania wyjaśniającego dotyczącego wystąpienia wady jakościowej).
- 8.22 Wycofywanie produktu leczniczego z rynku jest rozpoczynane bezzwłocznie i możliwe do podjęcia w każdym czasie. W pewnych przypadkach, w celu ochrony zdrowia ludzi lub zwierząt, może zaistnieć konieczność zainicjowania działań związanych z wycofaniem przed ustaleniem przyczyn i określeniem wszystkich produktów leczniczych, których dotyczy pierwotna wada jakościowa.
- 8.23 Zapisy dystrybucji serii lub produktu leczniczego są łatwo dostępne dla osoby odpowiedzialnej za wycofanie. Zawierają informacje o hurtowniach i klientach zaopatrywanych bezpośrednio (z adresami, telefonami lub numerami faksów w czasie i poza czasem pracy, numerami serii i dostarczonymi ilościami). Dotyczy to także produktów leczniczych wyeksportowanych i próbek bezpłatnych nie do sprzedaży.
- 8.24 W przypadku badanego produktu leczniczego ośrodki badawcze są zidentyfikowane, a kraje docelowe są wskazane. W przypadku badanego produktu leczniczego, dla którego wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wytwórca badanego produktu leczniczego we współpracy ze sponsorem, zawiadomi podmiot odpowiedzialny o zidentyfikowanej wadzie jakościowej, która może dotyczyć produktu leczniczego, posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. W przypadku konieczności przeprowadzenia natychmiastowego wycofania sponsor wdroży procedurę szybkiego odśledzenia zaślepionych produktów leczniczych. Sponsor zapewni, że procedura pozwala zidentyfikować zaślepiiony produkt leczniczy tylko tak dalece jak jest to konieczne.
- 8.25 W ramach wycofania produktu leczniczego z obrotu konsultuje się z właściwym organem zasięg wycofania z obrotu, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko związane ze zdrowiem publicznym i zdrowiem zwierząt oraz możliwy inny wpływ jaki może mieć przewidywany proces wycofania. Właściwy organ jest informowany w przypadku gdy nie wnioskowano o wycofanie serii z wadą jakościową, z uwagi na upływanie terminu ważności (jak np. w przypadku produktów leczniczych o krótkim terminie ważności).
- 8.26 Właściwe organy są informowane z wyprzedzeniem o zamiarze podjęcia decyzji o wycofaniu. W bardzo poważnych przypadkach (np. możliwość poważnego zagrożenia zdrowia ludzi lub zwierząt), mogą być podjęte natychmiastowe działania zmniejszające ryzyko (takie jak wycofanie produktu leczniczego) przed powiadomieniem właściwych organów. Jeżeli jest to możliwe, podejmuje się starania w celu wcześniejszego uzgodnienia tego typu działań z właściwym organem.
- 8.27 Ocenia się czy zaproponowany proces wycofania może mieć odmienny wpływ na różne rynki oraz jeżeli jest to uzasadnione, opracowuje się i uzgadnia z właściwym organem specyficzne działania mające na celu obniżenie ryzyka, odpowiednie dla danego rynku. Biorąc pod uwagę zastosowanie terapeutyczne produktu leczniczego, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu działań obniżających ryzyko, takich jak wycofanie, rozważa się ryzyko braku produktu leczniczego, dla którego nie ma odpowiednika dopuszczonego do obrotu. Decyzja przedsiębiorcy o niepodejmowaniu działań obniżających ryzyko, które w innym przypadku byłyby wymagane, jest uzgodniona wcześniej z właściwym organem.
- 8.28 Produkty lecznicze wycofane są oznakowane i przechowywane oddzielnie w zabezpieczonym miejscu do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu. Formalna decyzja przedsiębiorcy odnośnie przeznaczenia wycofanych serii ma zostać wydana i udokumentowana. Uzasadnienie decyzji przerobienia wycofanych produktów leczniczych jest udokumentowane i uzgodnione z właściwym organem. W przypadku przerobionych serii, które mają być ponownie wprowadzone do obrotu ocenia się czas jaki pozostał do końca terminu jej ważności.
- 8.29 Przebieg wycofywania jest dokumentowany, a po jego zakończeniu należy opracować sprawozdanie końcowe zawierające bilans wydanych i odzyskanych ilości produktów leczniczych lub serii.
- 8.30 Skuteczność działań zmierzających do wycofania produktów leczniczych z obrotu powinna być okresowo oceniana, w celu potwierdzenia, że pozostaje ona właściwa i jest odtwarzalna. Ocena taka powinna obejmować zarówno postępowania w godzinach pracy, jak i poza normalnymi godzinami pracy. Przy wykonywaniu oceny analizuje się konieczność przeprowadzenia próbnego wycofania. Ocena powinna być udokumentowana i uzasadniona.
- 8.31 Oprócz wycofania, możliwe jest podjęcie innych działań zmniejszających potencjalne ryzyko, które można rozważyć, w celu zarządzania ryzykiem związanym z wadą jakościową. Takie działania mogą obejmować wydanie komunikatów bezpieczeństwa dla personelu medycznego, w odniesieniu do sposobu stosowania przez nich serii, która jest potencjalnie wadliwa. Takie postępowanie jest rozważane dla każdego przypadku osobno i uzgodnione z właściwym organem.

## ROZDZIAŁ 9 INSPEKCJE WEWNĘTRZNE

### **Reguła**

Inspekcje wewnętrzne są prowadzone w celu kontrolowania wprowadzenia i przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz w celu wskazania koniecznych działań korygujących.

- 9.1 Ustala się program regularnego weryfikowania zgodności pracy pracowników i funkcjonowania pomieszczeń, urządzeń, dokumentacji, produkcji, kontroli jakości, dystrybucji produktów leczniczych, procedur reklamacji i wycofywania oraz systemu inspekcji wewnętrznych z wymaganiami Zapewnienia Jakości.
- 9.2 Inspekcje wewnętrzne są prowadzone w sposób szczegółowy i niezależny przez wyznaczoną, kompetentną osobę z przedsiębiorstwa. Mogą także być wykonywane niezależne audyty przez ekspertów z zewnątrz.
- 9.3 Ze wszystkich inspekcji wewnętrznych są sporządzone raporty. Zapisy obejmują wszystkie obserwacje z inspekcji i propozycje działań korygujących (jeżeli znajduje to zastosowanie). Oświadczenia o deklarowanych działaniach następczych są zapisywane.