

II

(Sdělení)

SDĚLENÍ ORGÁNŮ, INSTITUCÍ A JINÝCH SUBJEKTŮ EVROPSKÉ UNIE

EVROPSKÁ KOMISE

Pokyny

ze dne 19. března 2015

týkající se zásad správné distribuční praxe účinných látek pro humánní léčivé přípravky

(Text s významem pro EHP)

(2015/C 95/01)

Úvod

Tyto pokyny jsou založeny na čl. 47 čtvrtém pododstavci směrnice 2001/83/ES ⁽¹⁾.

Vycházejí ze stejných zásad jako pokyny uvedené v části II kapitole 17 dokumentu EudraLex svazek 4, pokud jde o distribuci účinných látek, a pokyny ze dne 5. listopadu 2013 pro správnou distribuční praxi humánních léčivých přípravků ⁽²⁾.

Jedná se o samostatné pokyny pro správnou distribuční praxi určené dovozcům a distributorům účinných látek pro humánní léčivé přípravky. Doplnují pravidla distribuce stanovená v části II dokumentu EudraLex svazek 4 a vztahují se rovněž na distributory, kteří účinné látky sami vyrábějí.

Na veškeré výrobní činnosti v souvislosti s účinnými látkami, včetně přebalování, přeznačování nebo rozdělování, se vztahuje nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 1252/2014 ⁽³⁾ a část II dokumentu EudraLex svazek 4.

Na dovoz účinných látek se vztahují další požadavky, jak stanoví článek 46b směrnice 2001/83/ES.

Distributoři účinných látek pro humánní léčivé přípravky by měli tyto pokyny používat ode dne 21. září 2015.

KAPITOLA 1 – ROZSAH PŮSOBNOSTI

1.1. Tyto pokyny se vztahují na distribuci účinných látek pro humánní léčivé přípravky ve smyslu definice v čl. 1 odst. 3a směrnice 2001/83/ES. Podle uvedeného ustanovení je účinnou látkou jakákoliv látka nebo směs látek, která je určena k použití při výrobě léčivého přípravku a která se poté, co je při této výrobě použita, stane účinnou složkou tohoto přípravku určenou k vyvinutí farmakologického, imunologického či metabolického účinku za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí anebo ke stanovení lékařské diagnózy.

⁽¹⁾ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67).

⁽²⁾ Úř. věst. C 343, 23.11.2013, s. 1.

⁽³⁾ Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 1252/2014 ze dne 28. května 2014 doplňující směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, pokud jde o zásady a pokyny správné výrobní praxe pro účinné látky pro humánní léčivé přípravky (Úř. věst. L 337, 25.11.2014, s. 1).

- 1.2. Pro účely těchto pokynů se distribucí účinných látek rozumí veškeré činnosti zahrnující opatřování, dovoz, skladování, dodávání nebo vývoz účinných látek, kromě zprostředkování.
- 1.3. Tyto pokyny se nevztahují na meziprodukty účinných látek.

KAPITOLA 2 – SYSTÉM JAKOSTI

- 2.1. Distributoři účinných látek by měli vytvořit a udržovat systém jakosti, který stanoví odpovědnosti, postupy a zásady řízení rizik. Příklady postupů a uplatnění řízení rizik souvisejících s jakostí lze nalézt v části III dokumentu EudraLex svazek 4 nazvaném: GMP related documents, ICH guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9).
- 2.2. Systém jakosti by měl zajišťovat dostatečný počet způsobilých zaměstnanců a měl by mít k dispozici vhodné a dostatečné prostory, vybavení a zařízení. Systém by měl zajistit, aby:
 - i. účinné látky byly opatřovány, dováženy, skladovány, dodávány nebo vyváženy způsobem, který je v souladu s požadavky správné distribuční praxe pro účinné látky;
 - ii. byly jasně vymezeny odpovědnosti za řízení;
 - iii. účinné látky byly dodávány správným příjemcům v uspokojivé lhůtě;
 - iv. se záznamy prováděly souběžně s operacemi;
 - v. odchylky od zavedených postupů byly zdokumentovány a prošetřeny;
 - vi. byla přijímána vhodná nápravná a preventivní opatření k nápravě odchylek a jejich prevenci, a sice v souladu se zásadami řízení rizik souvisejících s jakostí;
 - vii. byly hodnoceny změny, které mohou mít vliv na skladování a distribuci účinných látek.
- 2.3. Při vytváření nebo úpravě systému jakosti by měla být zohledněna velikost, struktura a složitost činností distributora.

KAPITOLA 3 – ZAMĚŠTNANCI

- 3.1. Distributor by měl v každém místě, kde jsou vykonávány distribuční činnosti, určit osobu, která by měla mít stanovenou pravomoc a odpovědnost za zajištění toho, že systém jakosti bude zaveden a udržován. Tato určená osoba by měla svou odpovědnost vykonávat osobně. Určená osoba může některými povinnostmi pověřit jiné osoby, ale nesmí přenést odpovědnost.
- 3.2. Odpovědnost všech zaměstnanců podílejících se na distribuci účinných látek by měla být stanovena písemně. Zaměstnanci by měli být proškoleni v požadavcích správné distribuční praxe pro účinné látky. Měli by mít odpovídající schopnosti a zkušenosti pro zajištění správné manipulace s účinnými látkami a jejich správného skladování a distribuování.
- 3.3. Zaměstnancům by na základě písemných postupů a v souladu s písemným programem školení mělo být poskytnuto počáteční a průběžné školení odpovídající jejich úloze.
- 3.4. O veškerém školení by se měly vést záznamy a jeho účinnost by měla být pravidelně posuzována a dokumentována.

KAPITOLA 4 – DOKUMENTACE

- 4.1. Dokumentací se rozumí veškeré písemné postupy, pokyny, smlouvy, záznamy a údaje v papírové nebo elektronické formě. Dokumentace by měla být snadno dostupná nebo dohledatelná. Veškerá dokumentace týkající se dodržování těchto pokynů ze strany distributora by měla být na požádání zpřístupněna příslušným orgánům.
- 4.2. Dokumentace by měla být dostatečně vyčerpávající, pokud jde o rozsah činností distributora, a měla by být vedena v jazyce, kterému zaměstnanci rozumí. Měla by být napsána srozumitelně, jednoznačným jazykem a bez chyb.

- 4.3. Jakákoli změna provedená v dokumentaci by měla být podepsána a opatřena datem. Změna by měla umožňovat čtení původní informace. Případně by měl být zaznamenán důvod pro změnu.
- 4.4. Každý zaměstnanec by měl mít snadný přístup k veškeré dokumentaci nezbytné pro provádění úkoly.

Postupy

- 4.5. V písemných postupech by měly být popsány distribuční činnosti, které ovlivňují jakost účinných látek. Mezi ně může patřit příjem a kontrola dodávek, skladování, čištění a údržba prostor (včetně hubení škůdců), zaznamenávání podmínek skladování, zabezpečení zásob na skladě a přepravovaných zásilek, vyčleňování z obchodovatelných zásob, manipulace s vrácenými produkty, plány stahování apod.
- 4.6. Postupy by měla schválit, podepsat a opatřit datem osoba odpovědná za systém jakosti.
- 4.7. Pozornost by se měla věnovat používání platných a schválených postupů. Dokumenty by měly být pravidelně přezkoumávány a aktualizovány. Postupy by měly být identifikovány verzí. Měl by existovat systém, který po revizi dokumentu zabraňuje neúmyslnému použití nahrazené verze. Nahrazené či zastaralé postupy by měly být odstraněny z pracovních míst a archivovány.

Záznamy

- 4.8. Záznamy by měly být jasné, měly by být pořizovány v okamžiku, kdy jsou jednotlivé operace prováděny, a to takovým způsobem, aby byly veškeré důležité činnosti nebo události dohledatelné. Záznamy by se měly uchovávat alespoň po dobu jednoho roku od data expirace šarže účinné látky, které se týkají. V případě účinných látek s datem přezkoušení by se záznamy měly uchovávat alespoň po dobu tří let od úplné distribuce šarže.
- 4.9. O každém nákupu a prodeji by měly být uchovávány záznamy obsahující datum nákupu nebo dodávky, název účinné látky, číslo šarže a přijaté nebo dodané množství a název a adresu dodavatele a původního výrobce, pokud se liší, nebo přepravce a/nebo příjemce. Záznamy by měly zajišťovat dohledatelnost původu a místa určení produktů, aby bylo možné identifikovat všechny dodavatele účinné látky nebo zákazníky, kterým byla účinná látka dodána. Záznamy, které by měly být uchovávány a k dispozici, zahrnují tyto údaje:
- i. totožnost dodavatele, původního výrobce, přepravce a/nebo příjemce;
 - ii. adresa dodavatele, původního výrobce, přepravce a/nebo příjemce;
 - iii. objednávky;
 - iv. dodací listy, záznamy o přepravě a distribuci;
 - v. příjmové doklady;
 - vi. název nebo označení účinné látky;
 - vii. číslo výrobní šarže;
 - viii. analytické certifikáty, včetně certifikátu původního výrobce;
 - ix. datum přezkoušení nebo datum expirace.

KAPITOLA 5 – PROSTORY A VYBAVENÍ

- 5.1. Prostory a vybavení by měly být vhodné a odpovídající pro zajištění řádného skladování, ochrany před kontaminací, např. omamnými látkami, materiály s vysoce senzibilizujícím potenciálem, vysoce farmakologicky aktivními nebo toxickými materiály, a distribuce účinných látek. Měly by být vhodným způsobem zajištěny, aby se zamezilo neoprávněnému přístupu. Monitorovací zařízení, která jsou nezbytná pro zajištění atributů jakosti účinných látek, by měla být kalibrována podle schváleného harmonogramu proti certifikovaným etalonům.

KAPITOLA 6 – OPERACE**Objednávky**

- 6.1. Jsou-li účinné látky opatřovány od výrobce, dovozce nebo distributora usazeného v EU, měl by být uvedený výrobce, dovozce nebo distributor registrován v souladu s článkem 52a směrnice 2001/83/ES.

Příjem

- 6.2. Prostory pro příjem účinných látek by měly dodávky chránit před obvyklými vlivy počasí během vykládky. Prostory pro příjem by měly být odděleny od skladovacích prostor. Dodávky by při příjmu měly být zkontrolovány, aby se zjistilo, zda:
- obaly nejsou poškozeny;
 - jsou veškeré bezpečnostní plomby přítomny a nejeví známky žádného poškození;
 - jsou na obalu opatřeny správným označením, včetně vztahu mezi názvem, který používá dodavatel, a názvem, který se používá interně, pokud se dané názvy liší;
 - jsou k dispozici nezbytné informace jako analytický certifikát a
 - účinná látka a zásilka odpovídají objednavce.
- 6.3. Účinné látky, u nichž byly poškozeny plomby, porušeny obaly nebo u kterých existuje podezření na možnost kontaminace, by měly být umístěny do karantény, buď fyzicky, nebo za použití rovnocenného elektronického systému, a příčina problémů by měla být vyšetřena.
- 6.4. Účinné látky, které mají specifické požadavky na skladování, např. omamné látky a produkty vyžadující při skladování specifickou teplotu nebo vlhkost, by měly být neprodleně identifikovány a uskladněny v souladu s písemnými pokyny a příslušnými právními předpisy.
- 6.5. Má-li distributor podezření, že je účinná látka, kterou opatřil nebo dovezl, padělaná, měl by ji izolovat, buď fyzicky, nebo za použití rovnocenného elektronického systému, a uvědomit vnitrostátní příslušný orgán v zemi, kde je registrován.

- 6.6. Zamítnuté materiály by měly být identifikovány, zkontrolovány a umístěny do karantény, aby se zamezilo jejich nedovolenému použití při výrobě a jejich další distribuci. Záznamy o likvidaci by měly být snadno dostupné.

Skladování

- 6.7. Účinné látky by měly být skladovány za podmínek stanovených výrobcem, tj. v případě potřeby v kontrolované teplotě a vlhkosti, a způsobem, aby se zamezilo kontaminaci a/nebo smíšení. Podmínky skladování by měly být sledovány a zaznamenávány. Záznamy by měla pravidelně kontrolovat osoba odpovědná za systém jakosti.
- 6.8. Jsou-li vyžadovány specifické podmínky skladování, měly by být skladovací prostory kvalifikovány a provozovány v rámci určených limitů.
- 6.9. Prostory pro skladování by měly být čisté a být zbaveny odpadků, prachu a škůdců. Měla by být učiněna odpovídající opatření proti vylití nebo rozbití, napadení mikroorganismy a křížové kontaminaci.
- 6.10. Měl by být zaveden systém zajišťující obměnu zásob, např. první jsou vyskladňovány látky s nejkratší expirací (datem přezkoušení) („first expiry, first out“), a správné fungování systému by mělo být pravidelně a často kontrolováno. Elektronické systémy skladového hospodářství by měly být validovány.
- 6.11. Účinné látky, jejichž datum expirace již uplynulo, by měly být odděleny, buď fyzicky, nebo za použití rovnocenného elektronického systému, od schválených zásob a neměly by být distribuovány.
- 6.12. Pokud je skladování nebo přeprava účinných látek zajišťována externím smluvním dodavatelem, měl by distributor zajistit, aby byl dodavatel seznámen s odpovídajícími podmínkami skladování a přepravy a aby je dodržoval. Mezi objednatel a dodavatelem musí existovat písemná smlouva, která jasně stanoví povinnosti každé smluvní strany. Dodavatel by bez písemného schválení objednatele neměl žádnou z prací, které mu byly svěřeny smlouvou, dále smluvně zadávat.

Dodávky zákazníkům

- 6.13. V rámci EU platí, že by měli účinné látky dodávat jiným distributorům, výrobcům nebo vydávajícím lékárnám pouze distributoři registrovaní podle článku 52a směrnice 2001/83/ES.
- 6.14. Účinné látky by měly být přepravovány v souladu s podmínkami stanovenými výrobcem a způsobem, který nemá nepříznivý vliv na jejich jakost. Totožnost produktu, šarže a obalu by měla být vždy zachována. Veškeré původní štítky na obalu by měly zůstat čitelné.
- 6.15. Měl by být zaveden systém, prostřednictvím kterého lze distribuci jednotlivých šarží účinných látek snadno identifikovat a který umožňuje jejich stažení.

Poskytování informací

- 6.16. Jakékoli informace nebo události, kterých si je distributor vědom a které by mohly způsobit přerušování dodávky, by měly být oznámeny dotčeným zákazníkům.
- 6.17. Distributoři by měli poskytnout zákazníkovi veškeré informace o jakosti produktu nebo regulační informace, které obdrželi od výrobce účinné látky, a informace, které obdrželi od zákazníka, by měli poskytnout výrobci.
- 6.18. Distributor, který dodává účinnou látku zákazníkovi, by mu měl sdělit název a adresu původního výrobce účinné látky a číslo/čísla dodaných šarží. Zákazníkovi by měla být poskytnuta kopie původního analytického certifikátu.
- 6.19. Na požádání by měl rovněž distributor sdělit totožnost původního výrobce účinné látky příslušným orgánům. Původní výrobce může odpovědět příslušnému orgánu přímo nebo prostřednictvím svých pověřených zástupců. (Výrazem „pověřený“ se v této souvislosti rozumí pověřený výrobcem.)
- 6.20. Zvláštní pokyny týkající se analytického certifikátu jsou uvedeny v oddíle 11.4 části II dokumentu EudraLex svazek 4.

KAPITOLA 7 – VRACENÍ, STÍŽNOSTI A STAHOVÁNÍ**Vracení**

- 7.1. Vracené účinné látky by měly být náležitě identifikovány a po dobu šetření umístěny do karantény.
- 7.2. Účinné látky, které byly mimo dosah kontroly distributora, by měly být vráceny do schválených zásob pouze, jsou-li splněny následující podmínky:
- i. účinná látka je v původním neotevřeném obalu/obalech, na kterém/kterých jsou přítomny veškeré původní bezpečnostní plomby, a je v dobrém stavu;
 - ii. je prokázáno, že účinná látka byla skladována a bylo s ní manipulováno za vhodných podmínek. Za tímto účelem by měly být zpřístupněny písemné informace, které poskytl zákazník;
 - iii. zbývající doba použitelnosti je přijatelná;
 - iv. účinná látka byla zkontrolována a posouzena k tomu oprávněnou a proškolenou osobou;
 - v. nedošlo ke ztrátě informací/nebyla porušena dohledatelnost.

Toto posouzení by mělo zohlednit povahu účinné látky, jakékoli zvláštní podmínky pro její skladování a dobu, která uplynula od jejího dodání. Je-li to nezbytné a existuje-li jakákoli pochybnost ohledně jakosti vrácené účinné látky, měl by být konzultován výrobce.

- 7.3. O vrácených účinných látkách by měly být vedeny záznamy. U každého případu vracení by dokumentace měla obsahovat tyto údaje:
- i. název a adresa příjemce vracejícího účinné látky;
 - ii. název nebo označení účinné látky, číslo šarže účinné látky a vrácené množství;
 - iii. důvod vrácení;
 - iv. použití nebo zlikvidování vrácené účinné látky a záznamy o provedeném posouzení.
- 7.4. Propouštění účinných látek k opětovnému zařazení mezi zásoby by měli provádět pouze k tomu oprávnění a proškolení zaměstnanci. Účinné látky vrácené mezi obchodovatelné zásoby by měly být umístěny tak, aby účinně fungoval systém obměny zásob.

Stížnosti a stahování

- 7.5. Veškeré ústně nebo písemně obdržené stížnosti by měly být zaznamenány a prošetřeny v souladu s písemným postupem. Pokud se stížnost týká jakosti účinné látky, měl by stížnost distributor přezkoumat s původním výrobcem účinné látky, aby určili, zda by měla být zahájena další opatření, buď s dalšími zákazníky, kteří mohli tuto účinnou látku obdržet, nebo s příslušnými orgánem, či se všemi. Šetření důvodu stížnosti by měla vést a dokumentovat příslušná strana.
- 7.6. Záznamy o stížnostech by měly obsahovat tyto údaje:
- i. název a adresa stěžovatele;
 - ii. jméno, případně funkce, a telefonní číslo osoby podávající stížnost;
 - iii. povaha stížnosti, včetně názvu účinné látky a čísla šarže účinné látky;
 - iv. datum, kdy byla stížnost obdržena;
 - v. původně přijatá opatření, včetně dat a totožnosti osob, které opatření přijaly;
 - vi. jakákoli následná opatření;
 - vii. odpověď poskytnutá osobě podávající stížnost, včetně data jejího odeslání;
 - viii. konečné rozhodnutí o šarži účinné látky.
- 7.7. Záznamy o stížnostech by měly být uchovávány za účelem zhodnocení trendů, četnosti stížností u jednotlivých produktů a závažnosti stížností s ohledem na přijetí dalších nápravných opatření, případně okamžitých nápravných opatření. Záznamy by měly být při kontrolách zpřístupněny příslušným orgánům.
- 7.8. Pokud je stížnost postoupena původnímu výrobcí účinné látky, měl by záznam, který distributor uchovává, obsahovat veškeré odpovědi obdržené ze strany původního výrobce účinné látky, včetně dat a sdělených informací.
- 7.9. V případě situace závažného ohrožení života nebo situace, která by k takovému ohrožení mohla vést, by měly být informovány a konzultovány místní, vnitrostátní a/nebo mezinárodní orgány.
- 7.10. Měl by existovat písemný postup vymezující okolnosti, za kterých by mělo být zvaženo stažení účinné látky.

- 7.11. V postupu pro stažení by mělo být stanoveno, kdo by se měl podílet na posuzování informací, jak by stažení mělo být zahájeno, kdo by o stažení měl být informován a jak by se staženým materiálem mělo být zacházeno. Na stahování účinných látek by se měla podílet určená osoba (viz bod 3.1).

KAPITOLA 8 – VNITŘNÍ KONTROLY

- 8.1. Distributor by měl provádět vnitřní kontroly za účelem sledování provádění a dodržování těchto pokynů a o kontrolách vést záznamy. Pravidelné vnitřní kontroly by měly být prováděny podle schváleného harmonogramu.
-

PŘÍLOHA

Slovníček pojmů vyskytujících se v těchto pokynech

Pojmy	Definice
Šarže	Konkrétní množství materiálu vyrobené v procesu nebo v souboru procesů tak, že se předpokládá jeho homogenita v rámci určených limitů. V případě kontinuální výroby může šarže odpovídat definovanému podílu výroby. Velikost šarže lze vyjádřit buď určitým množstvím, nebo množstvím vyrobeným v určitém časovém intervalu.
Číslo šarže	Jedinečná kombinace čísel, písmen a/nebo symbolů, která identifikuje šarži a z níž lze stanovit historii výroby a distribuce.
Zprostředkování účinných látek	Veškeré činnosti spojené s prodejem nebo nákupem účinných látek, které nezahrnují fyzickou manipulaci a jejichž podstatou je jednání nezávislé a na účet jiné právnícké nebo fyzické osoby.
Kalibrace	Doklad toho, že výsledky konkrétního přístroje nebo zařízení nepřekračují určené limity ve srovnání s výsledky získanými pomocí referenční látky či etalonu ve vhodném rozsahu měření.
Příjemce	Osoba, které má být zásilka dodána pozemní, námořní nebo vzdušnou cestou.
Kontaminace	Nežádoucí zanesení nečistot chemické nebo mikrobiologické povahy nebo cizorodé látky do suroviny, meziprojektu nebo účinné látky nebo na ně v průběhu výroby, odběru vzorků, balení nebo přebalování, skladování nebo přepravy.
Distribuce účinných látek	Veškeré činnosti zahrnující opatřování, dovoz, skladování, dodávání nebo vývoz účinných látek, kromě zprostředkování.
Odchylka	Odchylka od schváleného postupu nebo zavedené normy.
Datum expirace	Datum uvedené na obalu/štítku účinné látky určující dobu, během níž se předpokládá, že zůstanou zachovány stanovené specifikace doby použitelnosti, je-li látka uchovávána za stanovených podmínek, a po jejímž uplynutí by neměla být používána.
Padělaná účinná látka	Jakákoli účinná látka s nepravdivým uvedením údajů o: a) její totožnosti, včetně obalu a označení na obalu, názvu nebo jejích komponentů z hlediska kterékoli složky a síly těchto složek; b) jejím původu, včetně výrobce, země výroby, země původu nebo c) historie, včetně záznamů a dokumentů týkajících se využitých distribučních cest.
Skladování	Skladování účinných látek.
Postup	Zdokumentovaný popis operací, které mají být vykonány, preventivních opatření, která je třeba přijmout, a opatření, která je třeba uplatnit přímo či nepřímo ve vztahu k distribuci účinné látky.

Pojmy	Definice
Opatřování	Získávání, nabývání nebo nákup účinných látek od výrobců, dovozců nebo jiných distributorů.
Řízení rizik souvisejících s jakostí	Systematický proces posuzování, kontroly, komunikace a přezkumu rizik souvisejících s jakostí účinné látky během celého životního cyklu produktu.
Systém jakosti	Souhrn všech aspektů systému, kterým se provádí politika jakosti a kterým se zajišťuje, aby byly splněny cíle jakosti (ICH Q9).
Karanténa	Stav materiálů izolovaných fyzicky či jiným účinným způsobem a čekajících na rozhodnutí o svém budoucím schválení či zamítnutí.
Datum přezkoušení	Datum, kdy by měl být materiál znovu prozkoušen, aby se zjistilo, zda je i nadále použitelný.
Dodávání	Veškeré činnosti zahrnují poskytování, prodej a darování účinných látek distributorům, lékárníkům nebo výrobcům léčivých přípravků.
Podepsán (podpis)	Záznam osoby, která provedla určitý krok či revizi. Tento záznam může mít podobu iniciál, plného podpisu vlastní rukou, osobní pečeti, či ověřeného a zabezpečeného elektronického podpisu.
Přeprava	Přesun účinných látek mezi dvěma místy bez jejich uskladnění po dobu, která není odůvodněná.
Validace	Zdokumentovaný program, který nabízí vysokou úroveň záruk, že konkrétní procesy, metody či systémy budou kontinuálně vykazovat výsledky splňující předem stanovená kritéria přijatelnosti.