



**PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION  
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME**

PE 010-4  
1 March 2014

PRZEWODNIK PIC/S W ZAKRESIE DOBRYCH PRAKTYK  
PRZYGOTOWYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH W  
ZAKŁADACH OPIEKI ZDROWOTNEJ.

© PIC/S January 2014  
Reproduction prohibited for commercial purposes.  
Reproduction for internal use is authorised,  
provided that the source is acknowledged.

Editor: PIC/S Sectarariat

e-mail: [info@picscheme.org](mailto:info@picscheme.org)

web site: <http://www.picscheme.org>

## WSTĘP

### Cel:

Celem przewodnika jest przedstawienie wytycznych w zakresie Dobrych Praktyk przygotowywania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi.

### Zakres:

W odróżnieniu do Przewodnika PIC/S PE 009, który stosuje się do procedur wytwarzania produktów leczniczych, które podlegają dystrybucji, podstawowe wymogi przedstawione w niniejszym przewodniku stosuje się przy przygotowywaniu produktów leczniczych zwykle wykonywanych w zakładach opieki zdrowotnej w celu bezpośredniego podania pacjentom.

Aktualne wydanie odzwierciedla stan faktyczny. Uznaje się, iż istnieją inne akceptowalne metody niż te opisane w przewodniku, przy pomocy których można osiągnąć opisane w przewodniku założenia. Z założenia Przewodnik ten nie ma za zadanie ustanawiania barier dla rozwoju alternatywnych systemów, nowych koncepcji czy nowych technologii, które zapewniają co najmniej równoważny poziom zapewnienia jakości to tego zawartego w niniejszym Przewodniku.

Przy ustalaniu zakresu w jakim mają obowiązywać zapisy ujęte w niniejszym Przewodniku, powinno zawsze odnosić się do legislacji narodowej i polityki regulacyjnej ustalonej przez narodowe organy kompetentne. Dokument ten jest dokumentem samodzielnym i powinien być używany przy inspekcjach zależnych od PIC/S.

### Nawiązanie do Przewodnika GMP dla przemysłu

Przewodnik ten jest podzielony na 9 głównych części, przez co naśladuje strukturę Przewodnika GMP dla przemysłu (dokument PIC/S PE 009). Do tekstu głównego dołączone są załączniki, które mają uzupełnić główne części Przewodnika oraz uszczegółowić generalne zasady opisane w zakresie przygotowania szczególnych rodzajów produktów takich jak produkty sterylne (Załącznik nr 1) i niesterylne płyny, kremy i maści (Załącznik nr 2). Uszczegółowienie zasad generalnych może zawierać podkreślenie istotnych punktów z części głównej jak również uzupełnienie bardziej specjalistycznymi wytycznymi dla szczególnych sytuacji opisane w załączniku.

Słownik:

Wiele z definicji przedstawionych w niniejszym słowniku jest identycznych z definicjami z Przewodnika PIC/S PE 009, są tu umieszczone aby poprawić czytelność tekstu.

1. **Substancja czynna** – każda substancja lub mieszanina substancji od których zależy działanie gotowego produktu leczniczego lub które działają jako takie;
2. **Seria** – określona ilość materiału wyjściowego, materiału opakowaniowego lub produktu przetworzona w ramach jednego procesu lub serii procesów, w sposób pozwalający uzyskać oczekiwaną homogenność;
3. **Numer serii** – wyróżniająca kombinacja liczb, symboli i/lub liter, na podstawie której szczegółowo identyfikujemy serię;
4. **Bulk product** – każdy produkt, który przeszedł wszystkie etapy przetwarzania poza pakowaniem końcowym;
5. **Kalibracja** – zbiór operacji, w określonych warunkach, pozwala ustalić relację pomiędzy wartościami wskazywanymi przez instrument lub system pomiarowy, lub wartościami wykazywanymi w ramach pomiaru materiału a właściwymi ustalonymi wartościami standardów referencyjnych;
6. **Obszar czysty** – obszar o zdefiniowanej kontroli środowiskowej w zakresie zanieczyszczeń mikrobiologicznych i cząstkami stałymi, skonstruowany i użytkowany w taki sposób aby zredukować wprowadzanie, generowanie i zatrzymywanie czynników zanieczyszczających w obszarze;
7. **Procedura zamknięta** – proces podczas którego sterylny produkt farmaceutyczny przygotowywany jest poprzez przeniesienie sterylnych składników lub roztworów do wysterylizowanego zamkniętego szczelnie pojemnika bezpośrednio lub przy użyciu sterylnych narzędzi do przenoszenia, bez ekspozycji roztworu na działanie warunków zewnętrznych;
8. **Kontrolowany obszar pracy** – zamknięty obszar pracy skonstruowany, użytkowany i wyposażony w sposób zapewniający właściwy system obiegu i filtracji powietrza w celu redukcji wprowadzania, generowania i zatrzymywania czynników zanieczyszczających. Kontrolowany obszar pracy może być także wykorzystywany w celu ochrony środowiska zewnętrznego przed materiałem w nim przygotowywanym np. szczepionki lub cytostatyki;
9. **Strefa krytyczna** – część kontrolowanego obszaru pracy gdzie pojemniki są otwierane i produkt ma kontakt ze środowiskiem. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne i cząstkami stałymi powinno być zredukowane do poziomu właściwego dla zamierzonego wykorzystania;
10. **Zanieczyszczenie krzyżowe** – zanieczyszczenie materiału lub produktu przez inny materiał lub produkt;
11. **Raport odchyień** – raport odchyień to raport o każdym odchyleniu od procedury standardowej i dokumentacji, które pojawiło się w trakcie procesu, oraz następujących po nim działań naprawczych;
12. **Środki doraźnego przygotowania** – produkt, który jest podawany bezpośrednio po przygotowaniu, nie jest przechowywany;
13. **Data ważności** – koniec okresu przechowywania, w formie niekodowanej, po którym produkt leczniczy nie powinien być używany. Nazywana też – najlepiej użyć przed;

14. **Gotowy produkt** – produkt leczniczy, który przeszedł wszystkie etapy produkcji włączając w to pakowanie końcowe;
15. **Zakład opieki zdrowotnej** - zakład dostarczający produkty lecznicze swoim własnym pacjentom zgodnie z prawodawstwem narodowym;
16. **Produkt pośredni** – materiał częściowo obrobiony, który powinien przejść kolejne etapy przygotowania;
17. **Data przydatności podczas używania** – data zakończenia podawania, w trakcie której produkt może być podawany lub przyjmowany po otwarciu opakowania, lub odpowiednio po wyjęciu pierwszej dawki z opakowania;
18. **Pakowanie** – wszystkie działania włączając w to napełnianie i etykietowanie, które musi przejść produkt bulk aby został produktem gotowym; Uwaga: napełnianie sterylne nie jest zwykle uznawane za pakowanie, sterylny produkt bulk jest rozdozowany w opakowanie bezpośrednie, ale nie końcowo opakowany;
19. **Materiały opakowaniowe** – każdy materiał używany do pakowania materiałów wyjściowych produktów, pośrednich lub produktów gotowych, wyłączając opakowania zewnętrzne podczas transportu i przesyłania. Materiały opakowaniowe określa się jako pierwsze lub końcowe, w zależności o tego, czy mają bezpośredni kontakt z produktem czy nie.
20. **Przygotowanie** – wszystkie działania zakupu materiałów i produktów, produkcji, kontroli jakości, zwolnienia, przechowywania i dostawy produktów leczniczych i właściwe kontrole; Uwaga: proste przygotowanie produktów leczniczych zgodnie z instrukcjami zatwierdzonymi, gdzie produkt leczniczy jest przygotowywany do bezpośredniego użycia, np. rozgoszczenie proszku do bezpośredniego podania, zgodnie z załączoną ulotką, nie jest uznawane za przygotowanie bezpośrednie.
21. **Przetwarzanie** – część przygotowywania produkty leczniczego z uwzględnieniem postaci dawkowania;
22. **Produkcja** – część przygotowywania. Obejmuje wszystkie procesy przetwarzania produktu leczniczego od otrzymania materiałów, poprzez przetwarzanie i pakowanie aż do uzyskania produktu gotowego;
23. **Osoba nadzorująca produkcję** – osoba odpowiedzialna za nadzór nad produkcją powinna być pracownikiem działu produkcji. Osoba ta powinna wiedzieć co się dzieje i być w stanie zapewnić, że proces jest prowadzony zgodnie z przepisem technologicznym;
24. **Produkt do natychmiastowego użycia** – produkty podawane pacjentom bezpośrednio po przygotowaniu, które nie podlegają przechowywaniu;
25. **Izolator farmaceutyczny** – urządzenie wykorzystujące technologię ograniczonego dostępu, w celu umożliwienia kontrolowanego miejsca pracy;
26. **Kwalifikacja** – opary na ryzyku, systematyczny, udokumentowany dowód na to, że wyposażenie i pomieszczenia działają poprawnie, właściwe do przeznaczonych im celów i faktycznie dają oczekiwane wyniki;
27. **Kwarantanna** – status materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich luzem lub produktów gotowych oddzielonych podczas oczekiwania na decyzję o ich zwolnieniu lub odrzuceniu;
28. **Osoba zwalnająca** – osoba, która zwalnia przygotowany produkt leczniczy. Może to być osoba odpowiedzialna;

29. **Osoba odpowiedzialna** – osoba, która jest ostatecznie odpowiedzialna za wszystkie aspekty przygotowania w tym zwalniania produktu leczniczego. Osoba ta musi posiadać naukowe i techniczne wykształcenie oraz doświadczenie wystarczające dla wykonywania przypisanych jej zadań;
30. **Ocena ryzyka** – składa się z identyfikacji zagrożeń oraz analizy i oceny ryzyka związanego z narażeniem na te zagrożenia. Ocena ryzyka jakości rozpoczyna właściwie opisany problem lub pytanie o ryzyko. Kiedy ryzyko o które pytamy jest dobrze zdefiniowane, właściwe narzędzia zarządzania ryzykiem oraz typy informacji koniecznych zajęcia się kwestia ryzyka będą czytelnie identyfikowalne. Trzy podstawowe pytania często są pomocne dla jasnego zdefiniowania ryzyk(a) w celu oceny ryzyka:
- ✓ Co może pójść źle?
  - ✓ Jakie jest prawdopodobieństwo że to pójdzie źle?
  - ✓ Jakie są konsekwencje (dotkliwość)?
31. **Audyt wewnętrzny**– ocena podejmowana w ramach odpowiedzialności samej organizacji za monitorowanie spójności systemu zapewnienia jakości oraz zgodności z tym przewodnikiem. Może być ona przeprowadzana przez wyznaczoną osobę kompetentną z organizacji lub w asyście eksperta zewnętrznego;
32. **Specyfikacje** – zobacz rozdział 4;
33. **Materiały wyjściowe** – substancje używane do przygotowywania produktów leczniczych, wykluczając materiały opakowaniowe;
34. **Produkty do przechowywania** – produkt, który jest przygotowany do przechowywania i jest dostępny do podania;
35. **Urządzenie przekazujące** – stałe lub przenośne urządzenie, które pozwala materiałom na przeniesienie do i z pojemnika lub izolatora farmaceutycznego bez narażenia na kontakt ze środowiskiem zewnętrznym;
36. **Validacja** – oparty na ryzyku, systematyczny, zgodny zasadami GMP udokumentowany dowód, że zdefiniowany proces prowadzi faktycznie do powtarzalnych wymaganych rezultatów;
37. **Sesja pracy** – określony okres co do którego dostępne dowody wskazują na utrzymywanie właściwych warunków pracy;

## 1. System zapewnienia jakości

### 1.1 Zasady

W celu ochrony zdrowia publicznego produkty lecznicze powinny być bezpieczne, skuteczne oraz wysokiej jakości. Powinny być przygotowywane w sposób zapewniający że są właściwe dla zakładanego dla nich celu oraz ich jakość jest stale zgodna z określonymi wymaganiami. W celu należytego osiągnięcia tego celu powinien istnieć całościowo zaprojektowany i prawidłowo wdrożony system zapewnienia jakości implementujący Dobre Praktyki Przygotowywania opisane w niniejszym Przewodniku. System zapewnienia jakości powinien być dokumentowany, a jego skuteczność monitorowana.

### 1.2 Zapewnienie jakości

1. zapewnienie jakości stanowi sumę wszystkich uzgodnień poczynionych w celu zapewnienia produktom leczniczym jakości wymaganej dla ich zakładanego użycia. Efektywności i utrzymanie systemu powinno podlegać regularnej ocenie.

2. Zapewnienie jakości zapewnia , że:

- a. Produkty lecznicze są projektowane i przygotowywane zgodnie z najnowszą wiedzą;
- b. Działania produkcyjne i kontrolne są jasno określone i wdrażane zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Przygotowywania;
- c. Produkty lecznicze są dostarczane jedynie, w przypadku gdy były prawidłowo przetworzone, sprawdzone i przechowywane zgodnie z określonymi procedurami oraz zostały zwolnione przez właściwą osobę kompetentną (tj. Osobę Odpowiedzialną lub Osobę zwalniającą)
- d. Istnieją adekwatne środki zwalnające, że produkty lecznicze są zwalniane, przechowywane oraz obchodzi się z nimi w sposób, który zapewnia zachowanie wymaganej jakości przez cały okres ważności;
- e. Istnieją i są utrzymywane systemy dokumentowania;

### 1.3 Dobra praktyka Przygotowywania dla produktów leczniczych

1. Dobra Praktyka Przygotowywania to część systemu zapewnienia jakości, która zapewnia, że produkty są stale przygotowywane zgodnie z właściwymi standardami jakości.

2. Następujące podstawowe wymagania powinny być spełnione aby przygotować produkty lecznicze o stałej jakości:

- a. Personel powinien posiadać kwalifikacje i szkolenia stosowne do zadań. Zakres zadań i odpowiedzialności powinien być jasno zdefiniowany;
- b. Pomieszczenia i wyposażenie powinny być właściwe do celu, do którego będą używane;
- c. Wszelkie procesy zapewniania jakości powinny być opisane we właściwych instrukcjach i procedurach a ich podtrzymywanie powinno podlegać ocenie;
- d. Procesy związane z przygotowywaniem produktów leczniczych powinny być przeprowadzane zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Przygotowywania opisanej w niniejszym przewodniku. Rejestry powinny wskazywać, że wszystkie wymagane etapy zostały zakończone. Dokumentacja powinna przedstawiać całą historię produktu leczniczego.
- e. Jakość przygotowywanych produktów powinna podlegać ocenie. Ocena powinna być udokumentowana i zwykle zawiera ona:
  - Przegląd dokumentacji przygotowywania
  - Porównanie wyników badań, wyników testów środowiskowych i specyfikacji
  - Ocenę odchyleń
- f. Produkty lecznicze są zwalniane jedynie gdy właściwa Osoba kompetentna (tj. Osoba odpowiedzialna lub osoba zwalniająca) poświadczy, że spełniają one określone wymagania
- g. Przechowywanie i obchodzenie się z produktami leczniczymi, materiałami początkowymi i opakowaniowymi powinno odbywać się w sposób zapewniający ich jakość przez cały okres ważności. Reklamacje dot. produktów są oceniane, przyczyna wad jakościowych powinna być przedmiotem dochodzenia, należy podejmować działania w celu niwelowania

niewłaściwego przygotowywania oraz zapewnić środki prewencyjne przed powtórzeniem wady.

#### 1.4 Kontrola jakości

Kontrola jakości to część Dobrej Praktyki Przygotowywania, która dotyczy pobierania prób, specyfikacji oraz badań, organizacji, dokumentacji i procedur zwalniania i zapewnia ona, że konieczne i odpowiednie testy są faktycznie przeprowadzane i że materiały wyjściowe i materiały do pakowania oraz produkty pośrednie i gotowe są zwalniane tylko wtedy, gdy ich jakość odpowiada wymaganiom.

### 2. Personel

#### 2.1 Zasady

Ustanowienie i podtrzymywanie systemu zapewnienia jakości oraz właściwe przygotowywanie produktów leczniczych opiera się na personelu. Dlatego personel powinien być odpowiedni i kompetentny do wykonywania zadań. Indywidualne zakresy odpowiedzialności powinny być udokumentowane i rozumiane przez jednostki. Cały personel powinien być świadom zasad Dobrej Praktyki Przygotowywania oraz systemu zapewnienia jakości. Personel powinien przechodzić szkolenia początkowe i ciągłe włączając niezbędne instrukcje dot. higieny.

#### 2.2 Wymagania ogólne

1. Osoba odpowiedzialna jest odpowiedzialna za jakość przygotowywanych produktów leczniczych oraz za zgodność z niniejszym przewodnikiem. Szczegółowe obowiązki mogą być delegowane na właściwe kompetentne osoby (np. Osoba zwalnijąca, Osoba nadzorująca produkcję). W razie nieobecności Osoby odpowiedzialnej powinno być wyznaczone zastępstwo.
2. Zakład przygotowujący powinien posiadać właściwą liczbę kompetentnego personelu, tak aby zakup, przechowywanie, produkcja, kontrola i zwalnianie produktów farmaceutycznych było należycie kontrolowane.
3. Poziom kompetencji personelu będzie zależał od obowiązków i wymogów dot. działań podejmowanych przez organizację.
4. Zakład przygotowujący powinien posiadać schemat organizacyjny pokazujący organizacyjną strukturę raportowania.
5. Obowiązki i odpowiedzialności całego personelu oraz wszystkich zastępców powinny być nadane w zakresach obowiązków lub czynności.

#### 2.3 Szkolenia i edukacja ciągła

1. Nowy personel powinien przejść szkolenia we wszystkich zakresach niezbędnych do wykonywania swoich obowiązków zaraz po przyjęciu oraz w sposób ciągły.
2. Ciągła edukacja personelu powinna mieć miejsce i być dokumentowana, może ona być prowadzona wewnątrz i zewnątrz.

## 2.4 Higiena

1. Instrukcje dot. zachowania higieny oraz stosowanie odpowiedniej odzieży powinny być dostępne. Personel powinien być szkolony zgodnie z nimi. Odzież powinna być odpowiednia do wykonywanych czynności.
2. Ryzyko zanieczyszczenia produktu przez personel powinno być minimalizowane przez użycie odpowiednich metod. Personel powinien informować Osobę nadzorującą produkcję o chorobach zakaźnych i otwartych ranach na odkrytej powierzchni ciała. Osoba nadzorująca produkcję decyduje o właściwości osób do ich zadań w obszarze produkcji lub o potrzebie podjęcia środków ochrony w celu uniknięcia zanieczyszczenia produktu. Jeśli nie da się zapewnić właściwej ochrony, osobie takiej nie wolno pozwolić na podejmowanie działań w zakresie produkcji.
3. Brak ryzyka zanieczyszczenia produktu i personelu powinien być zagwarantowany. Jedzenie, picie lub palenie powinno być zakazane w obszarze produkcyjnym.
4. Należy podjąć odpowiednie środki prewencyjne w celu zapobiegania zanieczyszczeniu produktu poprzez kontakt z operatorem. Dodatkowe środki bezpieczeństwa (np. odkażanie rąk, rękawice ochronne) powinny być podejmowane w przypadku produktów leczniczych o zwiększonym ryzyku zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

## 3. Pomieszczenia i wyposażenie

### 3.1 Zasady

Pomieszczenia i wyposażenie powinny być właściwe dla swojego przeznaczenia oraz nie powinny stanowić zagrożenia dla jakości produktu.

### 3.2 Wymagania ogólne

1. Pomieszczenia i wyposażenie powinny być we właściwy sposób zaprojektowane, zbudowane, użytkowane, utrzymywane i konserwowane, zapewniając że są właściwe dla ich przeznaczenia oraz zminimalizują ryzyko błędów.
2. W celu zredukowania ryzyka zanieczyszczenia - np. poprzez zanieczyszczenie krzyżowe lub kumulację pyłu i brudu – powinno się użytkować pomieszczeń i wyposażenia właściwie zaprojektowanych, a także ostrożnych i właściwych technik pracy. Ze szczególną uwagą należy podchodzić do pobierania prób oraz kiedy są czyszczone elementy wyposażenia i, gdy to właściwe dezynfekowane po naprawach.



3. Powinny zostać podjęte środki ograniczające możliwość dostępu insektów i innych zwierząt (zwalczanie szkodników).
4. Mycie i czyszczenie nie powinny stwarzać możliwości zanieczyszczenia.
5. Obszary przygotowywania, przechowywania i kontroli jakości powinny być dostępne tylko dla upoważnionego personelu.
6. Warunki środowiskowe (temperatura, wilgotność, oświetlenie) podczas przygotowywania, kontroli jakości i przechowywania (włączając w to zimny łańcuch) powinny zostać zdefiniowane i monitorowane a w razie konieczności kontrolowane. Wyniki monitorowania powinny być dokumentowane, oceniane i przechowywane. Kiedy warunki wykraczają poza zdefiniowane limity, należy podjąć adekwatne działania naprawcze.
7. Wszystkie obszary powinny być czyste, uporządkowane i dobrze oświetlone.

### 3.3 Obszary produkcji

1. Obszary produkcji powinny pozwalać na właściwe rozdzielanie od innych działań.
2. Należy rozważyć rozdzielanie obszarów dla różnych form farmaceutycznych (np. suche i mokre przygotowalnie). Jeśli rozdzielanie obszarów przygotowania dla różnych form farmaceutycznych nie jest możliwe, powinna zostać przeprowadzona udokumentowana ocena ryzyka oraz podjęte właściwe środki przed obsługiwaniem różnych form w tym samym czasie.
3. Dedykowane pomieszczenia powinny być udostępnione dla produktów niebezpiecznych np. cytostatyków, penicylin, produktów biologicznych, radiofarmaceutyków czy produktów z krwi. W wyjątkowych przypadkach zasada pracy wspólnej może być akceptowalna, pod warunkiem podjęcia odpowiednich środków ostrożności oraz przeprowadzania oceny ryzyka.
4. Materiały i produkty powinny być przechowywane i przetwarzane w sposób minimalizujący ryzyko pomieszania ich lub ich składników, oraz z uniknięciem zanieczyszczeń krzyżowych i zredukowaniem ryzyka pominięcia lub niewłaściwego przeprowadzenia poszczególnych etapów przygotowania.
5. Obszary ważenia i pobierania prób powinny być właściwie oddzielone od obszarów przygotowania w celu uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych.

### 3.4 Przechowywanie

1. Obszary przechowywania powinny mieć pojemność pozwalającą na przechowywanie różnych kategorii produktów i materiałów. Przykładowe kategorie to: materiały wyjściowe i opakowaniowe, produkty pośrednie i gotowe, produkty w kwarantannie, produkty – zwolnione, odrzucone, wycofane lub zwrócone.
2. Materiały wyjściowe i opakowaniowe powinny zwykle być przechowywane poza obszarem przygotowywania, chyba że zostały właściwie oddzielone.

3. Materiały i produkty w kwarantannie, które zostały, wycofane, zwrócone, odrzucone powinny być przechowywane w oddzielonych obszarach i odpowiednio jasno oznakowane jako takie.

4. Powinno się określić i monitorować warunki przechowywania (np. temperatura, właściwa wilgotność) konieczne dla unikania negatywnego wpływu na jakość produktów. Kontrola powinna być właściwa dla zapewnienia wymaganych warunków we wszystkich częściach przechowywania. Obszary przechowywania powinny zostać wyposażone w rejestratory lub inne urządzenia monitorujące, które będą wskazywać momenty w których ustalone warunki nie były utrzymywane, co pozwoli na ocenę sytuacji poza specyfikację oraz podjęcie odpowiednich środków.

### 3.5 Obszary kontroli jakości

Normalnie, działania w zakresie kontroli jakości powinny być prowadzone w dedykowanych obszarach. Jeśli nie da się tego uzyskać, należy podjąć kroki zapobiegające błędom i zanieczyszczeniom.

### 3.6 Obszary pomocnicze

1. Pomieszczenia socjalne powinny być oddzielone od pozostałych obszarów.

2. Toalety, szatnie i prysznice powinny być łatwo dostępne i w liczbie odpowiedniej do liczby użytkowników. Toalety nie powinny mieć bezpośredniego połączenia z obszarami przygotowania i przechowywania.

### 3.7 Wyposażenie

1. Wyposażenie do przygotowywania powinno zostać zaprojektowane, umiejscowione i utrzymywane w sposób odpowiadający jego przeznaczeniu.

2. Wyposażenie powinno być skonstruowane w sposób umożliwiający jego dokładne czyszczenie. Powinno być przechowywane w czystych i suchych warunkach.

3. Precyzyjność wyposażenia do ważenia, mierzenia i kontroli powinna być zgodna z wymaganiami. Powinno ono być skalibrowane i sprawdzone w zakresie poprawnego funkcjonowania, jak również powtórnie kalibrowane w odpowiednich odstępach czasu.

4. Wadliwe wyposażenie powinno zostać usunięte z obszarów produkcji i kontroli jakości, lub przynajmniej jasno oznaczone jako niedziałające.

## 4. Dokumentacja

### 4.1 Zasady

Dobra dokumentacja w formie papierowej bądź elektronicznej stanowi kluczową część systemu zapewnienia jakości. Jasno napisana i zrozumiała dokumentacja zapobiega błędom wynikającym z komunikacji ustnej i pozwala na śledzenie przygotowanego produktu leczniczego.

### 4.2 Wymagania ogólne

1. Istotne dane jakościowe, włącznie z oceną ryzyka powinny być dokumentowane.

2. Określenie dokumentacja podsumowuje w szczególności:

a. Specyfikacje

Powinny istnieć właściwie zatwierdzone i datowane specyfikacje dla materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych i produktów gotowych; gdzie to właściwe powinny być one także dostępne dla produktów pośrednich lub produktów bulk.

b. Szczegółowe instrukcje dla produktów

Powinny być dostępne instrukcje dla przetwarzania, kontroli jakości i zwalniania produktu opisujące skład i specyfikujące wszystkie materiały wyjściowe oraz inne użyte materiały a także ustanawiające procedury przetwarzania i pakowania jak również badania kontroli jakości i zwalnianie.

c. Rejestry

Dokumenty dot. przetwarzania, pakowania i kontroli jakości, rejestrujące zdarzenia związane z jakością w historii przygotowania produktów leczniczych.

d. Procedury ogólne i dodatkowe dokumenty

Instrukcje dot. przeprowadzania działań standardowych oraz inne dowody dokumentujące historię i jakość produktów leczniczych. Przykładem mogą być: dowody przyjęcia materiałów, pobieranie prób do badań, próby referencyjne, badania, zwalnianie, odrzucenie, kalibracja, dezynfekcja, działania z zakresu higieny, szkolenia, obsługa urządzeń.

3. Wszystkie specyfikacje, instrukcje oraz procedury powinny być zatwierdzone i podpisane przez Osobę Odpowiedzialną lub osobę wyznaczoną przez osobę odpowiedzialną.

4. Wszystkie dokumenty w formie pisemnej powinny być czytelne, jasne, jednoznaczne i aktualne. Rejestry elektroniczne powinny być we właściwy sposób chronione przed możliwością wprowadzania zmian przez osoby nieupoważnione i przed utratą danych. Możliwość odczytu danych elektronicznych musi być zagwarantowana przez cały okres ich przechowywania.

5. Całość dokumentacji powinna pozwalać na kompletne prześledzenie procesu przygotowania produktu leczniczego.

6. Wszelkie zmiany wprowadzane w dokumentach powinny być datowane i parafowane. Wprowadzona zmiana powinna pozwalać na odczytanie pierwotnej wersji informacji. Powód do wprowadzania zmiany powinien udokumentowany. Takie same środki powinny być stosowane w przypadku zapisów elektronicznych.

7. Zapisy należy przechowywać tak długo jak nakazują to przepisy krajowe. W każdym przypadku zapisy powinny być przechowywane co najmniej pięć lat od upływu terminu ważności właściwego gotowego produktu. Procedury i instrukcje przygotowania (w tym recepty) powinny być przechowywane co najmniej pięć lat po ich użyciu.

#### 4.3 Dokumentacja dla produktów extempora

1. Dla produktów extempora minimalne wymagania to określenie nazwy, dawki i daty ważności. Powinno się używać zatwierdzonych materiałów wyjściowych a właściwa dokumentacja powinna być dostępna.

2. Recepta może zawierać instrukcje dot. przetwarzania i pakowania. Jeśli szczegółowe instrukcje nie są dostępne, powinny być dostępne instrukcje dla każdego typu przygotowania np. przygotowanie kapsułek, maści itp.

3. Zapisy dotyczące kluczowych procesów przetwarzania i etapów pakowania powinny być przechowywane i powinny zawierać nazwisko osoby odpowiedzialnej za każdy etap. Zapisy te powinny być zgodne z Rozdziałem 4.4.3. tam gdzie to właściwe.

4.4 Dokumentacja dla produktów przygotowywanych regularnie lub przygotowywanych do przechowywania.

1. Dla produktów leczniczych, które objęte są zakresem niniejszego przewodnika nie ma zwykle zatwierdzonej przez organy kompetentne dokumentacji rejestracyjnej. Dlatego należy przechowywać dokumentację dot. określonych produktów (dane produktu) w przypadku gdy produkty extempora są przygotowywane częściej lub na magazyn. Będzie ona zawierać specyfikacje, instrukcje i zapisy.

2. W celu ustanowienia określonej specyfikacji produktu, instrukcji i procedur, przed przygotowaniem produktu należy wziąć pod uwagę następujące elementy: farmaceutyczną ocenę uzasadnienia terapeutycznego, dane dot. bezpieczeństwa, toksyczność, aspekty biofarmaceutyczne, stabilności i projektowanie produktu.

3. Jeśli tylko produkt jest używany wielokrotnie lub przez dłuższy okres czasu dane dotyczące produktu powinny także zawierać przegląd produktu (np. dane z badań jakościowych, dane o stabilności, dane z walidacji).

#### 4.4.1 Specyfikacja

1. Zatwierdzona specyfikacja powinna być dostępna dla materiałów wyjściowych i opakowaniowych jak też dla produktu pośredniego i gotowego (np. odniesienie do Farmakopeii).

2. Specyfikacje dla materiałów wyjściowych, i gdzie właściwe opakowaniowych, powinny zawierać:

- a. Nazwę (włącznie z odniesieniem do Farmakopeii, gdzie właściwe)
- b. Opis
- c. Procedury pobierania prób i badania z odniesieniami
- d. Wymagania ilościowe i jakościowe z normami
- e. Gdzie właściwe, wymagania dotyczące przechowywania i środków ostrożności
- f. Okres trwałości

3. Specyfikacje dla produktów pośrednich i gotowych powinny zawierać:

- a. Nazwę
- b. Opis dawki i postaci farmaceutycznej
- c. Skład

- d. Szczegóły dot. opakowania
- e. Instrukcje pobierania prób i badań, lub odniesienia do procedur
- f. Wymagania ilościowe i jakościowe z normami
- g. Warunki przechowywania, wymagania mikrobiologiczne i wszelkie inne środki ostrożności przy obchodzeniu się, gdzie to właściwe
- h. Okres trwałości

#### 4.4.2 Instrukcje

##### Instrukcje przygotowania

###### 1. instrukcje przygotowania powinny zawierać:

- a. Nazwę produktu
- b. Opis dawki i postaci farmaceutycznej
- c. Wielkość serii
- d. Typ i ilość używanych materiałów wyjściowych
- e. Spodziewaną wydajność produktu pośredniego lub produktu gotowego
- f. Szczegółowe instrukcje dla etapów przygotowania
- g. Instrukcje dla kontroli w trakcie przygotowania wraz z normami
- h. Warunki przechowywania (także dla produktu pośredniego) i środki ostrożności, gdzie właściwe.

##### Instrukcje pakowania

###### 2. Instrukcje pakowania powinny zawierać:

- a. Nazwę produktu
- b. Dawkę i postać farmaceutyczną
- c. Wielkość opakowania
- d. Tekst etykiety lub wzór etykiety
- e. Listę wszystkich niezbędnych materiałów opakowaniowych włączając ich typ, specyfikację, wielkość i ilość
- f. Szczegółowe instrukcje dot. etapów pakowania
- g. Instrukcje dla kontroli wewnątrz-procesowej wraz z normami
- h. Warunki przechowywania (także dla produktów pośrednich) oraz środki ostrożności, gdzie właściwe

#### 4.4.3 Zapisy

##### Zapisy sporządzania i pakowania

###### 1. Zapisy sporządzania i pakowania powinny zawierać:

- a. Ilościową i jakościową informację o używanych materiałach taką jak – numer serii używanych materiałów lub inne odniesienie pozwalające na śledzenie na

- potrzeby dalszej dokumentacji jakościowej (np. produkt, numer badań, numer certyfikatu);
- b. Identyfikację produktu (w tym numer serii i formułę sporządzenia) i datę sporządzenia;
  - c. Informację o wszystkich działaniach i obserwacjach, takich jak dokumentacja czyszczenia, czyszczenie linii, ważenie, wydajność na etapach pośrednich, odczyty i obliczenia jak również pobór prób;
  - d. Zapisy określonych kontroli wewnątrz-procesowych serii i otrzymanych wyników
  - e. Parafy lub podpisy osób odpowiedzialnych za kluczowe etapy sporządzania i kontroli;
  - f. Każde odchylenie od zatwierdzonych instrukcji sporządzania;
  - g. Wydajność gotowego produktu;
  - h. Wzór użytej etykiety;
  - i. Zgodność etykiet;
  - j. Gdzie to właściwe identyfikację lub nazwisko pacjenta;
2. Zapisy sporządzania powinny być ostatecznie oceniane i zatwierdzane przez Osobę Odpowiedzialną lub Osobę Zwalniającą, poprzez datę i podpis.

#### Zapisy kontroli jakości

3. Zapisy kontroli jakości powinny zawierać:
- a. Nazwę produktu;
  - b. Dawkę i postać farmaceutyczną;
  - c. Numer serii;
  - d. Osobę sporządzającą lub dostawcę;
  - e. Metody badań; każde odchylenie od metody powinno być uzasadnione
  - f. Wyniki badań; gdzie właściwe, certyfikat badań od osoby sporządzającej lub dostawcy, z uwzględnieniem daty badania;
  - g. Datę ważności materiałów wyjściowych;
  - h. Datę badania;
  - i. Parafę osoby wykonującej badanie;
  - j. Decyzję o zwolnieniu lub odrzuceniu wraz z parafą Osoby Odpowiedzialnej lub Osoby Zwalniającej;

#### 4.5 Procedury ogólne i dodatkowe dokumenty

1. Pisemne procedury powinny być dostępne w szczególności dla:
  - a. Przyjmowania, pobierania prób i zwalniania materiałów wyjściowych i opakowaniowych;
  - b. Zwolnienia i odrzucenia produktu pośredniego lub gotowego w tym zwolnienia pilnego;
  - c. Wycofania produktu gotowego;
  - d. Kalibracji i kwalifikacji sprzętu (np. autoklawów, sterylizatorów suchym powietrzem, termometrów, wag, ....)

- e. Walidacji sporządzania (procesu)
  - f. Czyszczenia, dezynfekcji i utrzymywania sprzętu (np. urządzeń do demineralizacji wody, destylatorów, lodówek) i pomieszczeń (obszarów);
  - g. Szkolenia personelu ( np. w zakresie podejmowanych środków higieny);
  - h. Obsługę sprzętu, gdzie to właściwe;
  - i. Procedur monitorowania, w tym obserwacji trendów;
  - j. Procedury dot. działań podejmowanych w przypadku odchyień lub reklamacji
  - k. Auditów wewnętrznych;
2. Wykonywanie tych działań powinno być rejestrowane, np. w dokumentacji serii, na specjalnych formularzach lub w logbookach.

## 5. Sporządzanie (produkcja)

### 5.1 Zasady

Sporządzanie powinno gwarantować wymaganą jakość i powinno być wykonywane i nadzorowane przez osoby kompetentne.

### 5.2 Ogólne wymagania

1. Sporządzanie powinno być wykonywane przez przeszkolony personel
2. Materiały wyjściowe powinny być zatwierdzone przez użyciem. Tożsamość, waga i objętość wszystkich materiałów wyjściowych powinna zostać niezależnie sprawdzona przez drugą osobę lub walidowany system komputerowy (np. kontrola kodu)
3. Poza sporządzaniem na potrzeby indywidualnego pacjenta, sporządzanie powinno być oparte na pisemnych instrukcjach, w których wszystkie odpowiednie procesy są w szczególności podane;
4. Powinno się podjąć wszystkie techniczne i organizacyjne środki konieczne do uniknięcia pomieszania;
5. Przeprowadzone etapy procesu powinny być rejestrowane;
6. Sprzęt i materiały używane do wszystkich operacji powinny być odpowiednie dla tego użycia;
7. Produkty i materiały powinny być chronione przed zanieczyszczeniem mikrobiologicznym i innym na wszystkich etapach sporządzania;
8. W każdym czasie sporządzania wszystkie produkty powinny być zidentyfikowane. Etykiety lub wskazania na pojemnikach i sprzęcie powinny być jasne i jednoznaczne;
9. W każdym czasie sporządzania, status operacyjny (np. wyczyszczone, w użyciu) pomieszczeń i sprzętu powinien być jasny.

### 5.3 Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym

W celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego podejmuje się niezbędne środki organizacyjne i techniczne.

## 5.4 Ocena ryzyka dla produktu i dowód odpowiedności

1. Potencjalne ryzyko uszczerbku dla zdrowia w przypadku błędu (np. wady jakościowej) różni się w zależności od typu produktu i dlatego powinno być oceniane i dokumentowane przez właściwą kompetentną osobę. Na potencjalne ryzyka wpływa głównie:
  - a) Prawdopodobieństwo wystąpienia pomyłki  
Przykładowe czynniki ryzyka to:
    - Niskie stężenie nierozpuszczonych substancji aktywnych (ryzyko niewłaściwej dawki z powodu niehomogeniczności);
    - Wysoka podatność na wzrost drobnoustrojów (ryzyko wzrostu drobnoustrojów);
    - Wydłużony okres przechowywania lub używania (ryzyko rozkładu chemicznego lub wzrostu mikrobiologicznego);
    - Typ obiektu, w którym produkt jest sporządzany (ryzyko zanieczyszczenia w przypadku niekontrolowanego środowiska);
    - Zła technika pracy (ryzyko pomieszania lub zanieczyszczenia);
  - b) Prawdopodobieństwo wykrycia możliwej pomyłki  
Przykłady związanych czynników ryzyka to:
    - Brak mechanizmów kontroli np. monitorowania, kontroli wewnątrz-procesowej i kontroli końcowych (ryzyko nie wykrycia pomyłek lub wad)
  - c) Konsekwencje możliwych pomyłek (ryzyko dla zdrowia)  
Przykłady związanych czynników ryzyka to:
    - Skala działania (ryzyko oddziaływania na większą ilość pacjentów z powodu szerokiego używania)
    - Typ produktu i sposób podania np. preparat sterylny do podanie dożylnego (ryzyko następstw ogólnoustrojowych zanieczyszczeń mikrobiologicznych)

Dalsze informacje o prowadzeniu oceny ryzyka są dostępne w Wytycznej ICH Q9 (Zarządzanie Ryzykiem Jakości)

2. Powinny zostać podjęte środki konieczne aby we właściwy sposób zareagować na zidentyfikowane potencjalne ryzyko i zagwarantować wymaganą jakość.
3. Potrzeba zaprezentowania odpowiedności podejmowanych środków zależy od zidentyfikowanego potencjalnego ryzyka i powinna zostać oceniona.
4. Tam gdzie dowody odpowiedności zostały uznane za konieczne, odpowiednie kwalifikacje i walidacje powinny zostać przeprowadzone. Zasady kwalifikacji i walidacji opisuje Załącznik 15 do dokumentu PIC/S PE 009. Jeśli te same procesy mają zastosowanie do serii produktów (np. jałowe napełnianie porównywalnych indywidualnych preparatów) przy walidacji można rozważyć sprawdzenie najgorszego pojedynczego przypadku biorąc pod uwagę właściwe kryteria dla wszystkich produktów, których dotyczy walidacja. Taką praktykę nazywa się „bracketing”.
5. Wpływ zmian skwalifikowanych obiektów, pomieszczeń i sprzętu, wpływ zmian w składzie lub jakości materiałów wyjściowych oraz wpływ zmian walidowanych procesów na jakość



powinny być oceniane przez właściwą kompetentną osobę z odniesieniem do konieczności i rozszerzenia powtórnej kwalifikacji lub powtórnej walidacji, przed wprowadzeniem zmian.

6. Odpowiedniość istniejącej walidacji powinna być sprawdzana w określonych odstępach czasu zgodnie z wcześniej ustaloną procedurą. Jeśli walidacja nie jest dłużej akceptowalna – na przykład z powodu serii małych zmian, które pojedynczo nie są uznawane za istotne ale jako całość nabierają znaczenia – proces powinien zostać powtórnie walidowany.

#### 5.5 Materiały wyjściowe

1. Materiały wyjściowe używane do sporządzania produktów leczniczych powinny być zgodne z odpowiednimi specyfikacjami.
2. Materiały wyjściowe powinny być przechowywane w oryginalnych pojemnikach. Jeśli są przenoszone do innych pojemników powinny być one czyste i oznaczone etykietą zawierającą informacje dot. Określonej serii. W odniesieniu do powyższego jakość powinna być gwarantowana przez cały czas używania. Mieszanie różnych serii jest zabronione.
3. Data pierwszego otwarcia powinna zostać wskazana w przypadku materiałów wyjściowych z krótkim terminem ważności do użycia.
4. Przeterminowane lub wybrakowane materiały wyjściowe powinny zostać zniszczone a ich usunięcie zarejestrowane.

#### 5.6 Operacje procesowe

1. Przed rozpoczęciem operacji procesowych, ważne jest aby zapewnić (i udokumentować), że obszar pracy i sprzęt są czyste oraz wolne od jakichkolwiek materiałów wyjściowych i produktów niepotrzebnych do bieżącego działania a także, że cały sprzęt funkcjonuje zadowalająco. Potencjalne problemy należy zgłaszać personelowi kluczowemu.
2. Produkty pośrednie powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach oraz jednoznacznie oznakowane.
3. Materiały zbędne dla sporządzania powinny zostać zniszczone. Mogą być zwrócone na magazyn tylko po uważnej weryfikacji. Zapisy z tych działań powinny być prowadzone.

#### 5.7 Materiały opakowaniowe

1. Materiały opakowaniowe mogą być używane tylko zgodnie ze swoim przeznaczeniem. W szczególności nie powinno być ryzyka, że na produkty lecznicze źle wpływa pojemnik lub system do ich zamykania. Jeśli to właściwe, użyte materiały opakowaniowe powinny zapewniać ochronę przeciwbakteryjną i wystarczającą ochronę przed czynnikami zewnętrznymi i możliwym zanieczyszczeniem.
2. Etykiety powinny być zgodnie z narodowym prawodawstwem i zwykle zawierają następujące informacje:
  - a. Nazwa produktu
  - b. Postać farmaceutyczna
  - c. Substancja czynna (substancje czynne) i ich zawartość
  - d. Skład (zawartość np. gramy, ilość tabletek, itd.)

- e. Numer serii
  - f. Data ważności, jeśli konieczne, data podania
  - g. Osoba sporządzająca
3. Przeteterminowane lub wybrakowane materiały wyjściowe powinny zostać zniszczone a ich usunięcie zarejestrowane.

## 5.8 Materiały opakowaniowe

1. Pojemniki powinny być czyste przed użyciem.
2. Żeby wykluczyć pomieszanie lub błędne etykietowanie, etykietowanie powinno następować bezpośrednio po napełnianiu i zamykaniu. W przeciwnym wypadku należy zapewnić należyłą ochronę.

## 5.9 Odrzucone, odzyskane i zwrócone materiały i produkty

1. Odrzucone materiały i produkty powinny zostać oznaczone jako takie i być przechowywane w wydzielonych obszarach.
2. Przetwarzanie i odzyskiwanie produktów niezgodnych produktów powinno mieć miejsce tylko w wyjątkowych przypadkach i po autoryzacji przez Osobę Odpowiedzialną. Takie procesy powinien odbywać się zgodnie z pisemną procedurą i powinien być rejestrowany. Należy przeprowadzić ocenę ryzyka uwzględniającą możliwe konsekwencje dla jakości i dat ważności produktu, jak również wymagania dotyczące ewentualnych dodatkowych badań.
3. Osoba odpowiedzialna lub Osoba zwalniająca decyduje o zwolnieniu produktów przetworzonych lub odzyskanych po dokonaniu oceny właściwej dokumentacji (i wyników dodatkowych badań).
4. Produkty rozdzielone, które zostały zwrócone i znajdowały się poza kontrolą sporządzającego powinny zostać zniszczone wyjątkiem sytuacji, kiedy ich jakość jest niewątpliwie zadowalająca. W wyjątkowych przypadkach można rozważyć przetworzenie lub odzyskanie takich produktów wyłącznie po krytycznej ocenie na odpowiedzialność Osoby Odpowiedzialnej lub Osoby zwalniającej zgodnie z pisemną procedurą. W razie pojawienia się wątpliwości dotyczących jakości produktu produkty takie należy znać za nienadające się do ponownego wydania lub użycia. Wszystkie podejmowane działania powinny być właściwie rejestrowane.

## 6. Kontrola jakości

### 6.1 Zasady

1. Kontrola jakości zapewnia, że wszystkie wymagania dotyczące jakości produktów są spełnione.
2. W szczególności zapewnia ona, że wszystkie niezbędne badania są przeprowadzane a produkty są zwalniane tylko jeśli są zgodne z wymaganiami jakości.

3. Zakres wykonywanych badań jakościowych powinien uwzględniać informacje na temat stabilności i właściwości fizycznych oraz powinien zostać określony na podstawie oceny ryzyka.
4. Kontrola jakości i zwalnianie powinny być niezależne od sporządzania.

## 6.2 Wymagania ogólne

1. Sprzęt służący do badań powinien być zgodny z przeznaczeniem.
2. Wszelkie działania powinny być prowadzone zgodnie z procedurami i rejestrowane.
3. Rejestry badań powinny być przechowywane co najmniej rok po upływie daty ważności materiałów startowych lub gotowego produktu w zależności od tego, który termin jest dłuższy.

## 6.3 Pobieranie prób

1. Próby pobierane do badań powinny być reprezentatywne dla badanego materiału.
2. W przypadku badania gotowego produktu, odpowiednia ilość prób referencyjnych powinna być przechowywana odpowiednio długo po upływie terminu ważności.

## 6.4 Badanie

### Badanie surowców

1. Wymagania jakościowe i badania powinny być zgodne z tymi we właściwej Farmakopei. Jeśli farmakopea nie zawiera stosownych monografii, inne farmakopee mogą być stosowane. W innych przypadkach, formuły i standardy profesjonalne, uznawane przez organy kompetentne, powinny być używane. Gdy brak oficjalnie uznanych standardów standard powinien zostać zdefiniowany na podstawie miejscowych badań lub literatury specjalistycznej. W ostatnim przypadku metoda powinna zostać walidowana.
2. Ocena ryzyka określająca badanie surowców powinna brać pod uwagę szczególną wagę identyfikacji zawartości każdego pojemnika. W każdym przypadku należy weryfikacji podlegać etykieta i nienaruszalność każdego pojemnika. Certyfikaty serii powinny być odniesieniem gdy wytwórca lub dostawca wydający takie certyfikaty podlegali weryfikacji.
3. zwolnione gotowe produkty wykorzystywane jako materiały wyjściowe normalnie nie podlegają badaniu.

### Badanie gotowych produktów

4. Ocena ryzyka określająca badania gotowego produktu powinna brać pod uwagę w szczególności właściwości produktu, użycie produktu oraz ryzyko związane z jego sporządzaniem.
5. Normalnie nie wykonuje się badań kontroli jakości produktów extempora.

### Odczynniki stosowane do badań

6. Odczynniki sporządzane laboratoryjnie do przechowywania powinny być oznaczone datą przygotowania i ważności.

#### 6.5 Zwolnienie

1. Osoba Odpowiedzialna jest ostatecznie odpowiedzialna za jakość sporządzanych i zwolnionych produktów leczniczych. Faktyczne zwolnienie może być delegowane na inną właściwie kompetentną osobę (tj. Osobę Zwalniającą)
2. Zwolnienie produktu powinno obejmować weryfikację, że produkt leczniczy jest zgodny z ważną specyfikacją oraz że został on sporządzony zgodnie z ważnymi procedurami oraz zasadami Dobrej Praktyki Sporządzania opisanymi w niniejszym przewodniku.

### 7. Prace zlecone

#### 7.1 Zasady

1. W zależności od sytuacji oraz przepisów narodowych prace zlecone przez zakład opieki zdrowotnej mogą obejmować działania, które są bezpośrednio związane ze sporządzaniem, takie jak sporządzanie, pakowanie lub kontrola jakości ale też usługi, które nie są bezpośrednio związane ze sporządzaniem ale mogą niezależnie mieć duży wpływ na jakość sporządzanych produktów, lub na wyniki badań kontroli jakości. Usługi, które często są zlecane innym oddziałom lub organizacjom mogą obejmować:
  - a. Utrzymywanie systemu obiegu powietrza, systemu wodnego lub innych systemów pomocniczych
  - b. Utrzymywanie kluczowego sprzętu takiego jak izolatory, komory z nawiewem laminarnym, sterylizatory, wagi
  - c. Sterylizacja komponentów i materiałów eksploatacyjnych takich jak mopy, ubrania, tace
  - d. Serwisowanie systemów monitorujących środowisko
  - e. Dostarczanie mikrobiologicznych materiałów eksploatacyjnych (np. płytki kontaktowe)
  - f. Usuwanie odpadów
  - g. Zwalczanie szkodników
2. Wszelkie prace zlecone stronom trzecim mogące wpływać na jakość sporządzanych produktów, powinny być przedmiotem pisemnych porozumień technicznych.
3. W nagłych wypadkach, indywidualne, produkty sporządzane extempora mogą być otrzymywane bez pisemnej umowy. Powinno to być wydarzenie nadzwyczajne.

#### 7.2 Wymagania ogólne

1. Porozumienia na poziomie obsługi technicznej (umowy) powinny określać szczegółowo wykonywane prace, specyfikacje jakie powinny być spełnione oraz zakres odpowiedzialności każdej ze stron.
2. Umowa powinna zostać zatwierdzona i podpisana przez zleceniobiorcę (tj. stronę trzecią przyjmującą umowę) i przez Osobę odpowiedzialną zleceniodawcy.

### 7.3 Zleceniodawca

1. W umowie, zleceniodawca powinien określić dokładnie wymagany poziom usług i specyfikacje do której należy się odnosić.
2. Zleceniodawca powinien upewnić się, że zleceniobiorca jest kompetentny – i jeśli to konieczne – upoważniony do wykonania serwisu w odpowiedni sposób. Zakres audytów zleceniobiorcy powinien zostać zdefiniowany na podstawie oceny ryzyka. Ocena ryzyka powinna obejmować faktyczne dowody świadczące o tym, że zleceniobiorca postępuje zgodnie z kontraktem i wymogami prawnymi (np. Dobra Praktyka Sporządzania). Audyty zleceniobiorcy powinny być przeprowadzane przez Osobę odpowiedzialną lub kogoś nominowanego przez Osobę odpowiedzialną.
3. Wszelkie raporty generowane przez zleceniobiorcę podsumowujące wyniki przeprowadzanych prac, powinny być formalnie przeglądane przez zleceniodawcę na zgodność z wymaganą specyfikacją. Taki przegląd i formalna akceptacja powinna zostać wyszczególnione w procedurach systemu jakości, powinny one wskazywać kto jest upoważniony do przeglądu i akceptacji raportów.

### 7.4 Zleceniobiorca

1. Wszelkie prace powinny być prowadzone zgodnie z umową.
2. Wszelkie usługi lub wyniki niezgodne z wymaganą specyfikacją powinny być zgłaszane Osobie odpowiedzialnej zleceniodawcy.
3. Zleceniobiorca nie powinien przekazywać stronie trzeciej żadnej pracy powierzonej mu w umowie bez wcześniejszej oceny i zatwierdzenia ustaleń przez zleceniodawcę. Umowy pomiędzy stronami trzecimi i zleceniobiorca powinny zapewniać, że krytyczne informacje i formuły będą udostępniane na takich samych zasadach jak w oryginalnej umowie między zleceniobiorca i zleceniodawcą.

## 8. Reklamacje i wycofanie produktu

### 8.1 Zasady

Wszystkie błędy, wady, reklamacje i inne oznaki problemów jakościowych powinny być uważnie analizowane zgodnie z pisemną procedurą. Konieczne jest przygotowanie specjalnej procedury umożliwiającej szybkie i efektywne wycofanie gotowego produktu z poważną wadą jakościową.

### 8.2 Problemy z jakością

1. Błędy, wady, reklamacje i inne oznaki wskazujące na problemy z jakością produktu wymagają przeprowadzenia dochodzenia. Należy zapewnić właściwe środki dla efektywnego podjęcia działań naprawczych. Źródło i zakres niezgodności, podjęte środki naprawcze i wyniki przeprowadzonych badań należy udokumentować na piśmie i dołączyć do zapisów sporządzania.
2. W przypadku zgłoszenia wady produktu, należy rozważyć sprawdzenie możliwości wystąpienia wad w innych produktach i zaprzestania dostaw, aż do czasu gdy problem jest całkowicie wyjaśniony.

### 8.3 Wycofania

1. W przypadku niezgodności potencjalnie zagrażających zdrowiu, należy niezwłocznie rozpocząć wycofanie produktu leczniczego i poinformować organ kompetentny.
2. Wymagana jest pisemna procedura wycofania.
3. Produkty wycofane powinny zostać oznaczone i być przechowywane w wydzielonych obszarach. Należy zagwarantować, że nie będą one przedmiotem dostaw pomyłkowo.
4. Postępy w wycofywaniu powinny być rejestrowane. Raport końcowy powinien być wydany i uwzględniać bilans ilości produktów wydanych z ilością produktu wycofanego. Jeśli prawo krajowe nie stanowi inaczej raporty należy przechowywać przez 5 lat.

## 9. Audyty wewnętrzne

### 9.1 Zasady

1. System zapewnienia jakości z uwzględnieniem spraw dotyczących personelu, pomieszczeń, sprzętu, dokumentacji, sporządzania, kontroli jakości, dystrybucji produktów leczniczych, uzgodnień dot. reklamacji i prac zleconych, powinien podlegać sprawdzeniu w regularnych odstępach czasu, w celu weryfikacji zgodności z zasadami Dobrej praktyki Sporządzania zapisanej w niniejszym przewodniku.
2. Ustanowiony plan audytów wewnętrznych powinien uwzględniać typ i złożoność prowadzonych czynności jak również zawierać roczny plan audytów wewnętrznych wraz z rejestrem i dowodami na podjecie odpowiednich działań naprawczych.
3. Audyty wewnętrzne powinny być prowadzone niezależnie i szczegółowo, przez kompetentne osoby do tego wyznaczone.