

Inspekce ve výrobě léčiv a dodržování požadavků SVP

Vanda Godulová



ZENTIVA

Obsah

- I. Požadavky SÚKL v oblasti SVP
- II. Sankce
- III. Typy inspekcí a jejich časové intervaly
- IV. Průběh inspekce
- V. Nejčastější nedostatky
- VI. Praktická doporučení



ZENTIVA

I. Požadavky SUKL v oblasti SVP



ZENTIVA

Závazné SVP předpisy pro výrobu léčiv

EU legislativa :

- „EudraLex“ The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Vol. 4: Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use

CZ legislativa:

- VYR-32 Pokyny pro správnou výrobní praxi (Pokyn SÚKL, v.3 z 01.12.2011) a jeho Doplnky
- Zákon o léčivech 378/2007Sb a jeho novely
- Vyhláška o výrobě a distribuci léčiv 229/2008

Pokyny VYR-32 jsou platné od data stanoveného komisí, nikoliv od data uveřejnění překladu do Č (nový Annex 1, platný od 25.08.2023)



ZENTIVA

VYR-32 definuje požadavky SVP na:

- Farmaceutický systém jakosti (Kapitola 1, verze 4)
- Pracovníky (Kapitola 2, verze 4)
- Prostory a zařízení (Kapitola 3, verze 4)
- Dokumentaci (Kapitola 4, verze 3)
- Výrobu (Kapitola 5, verze 4)
- Kontrolu jakosti (QC) (Kapitola 6, verze 4)
- Externě zajišťované činnosti (Kapitola 7, verze 4)
- Reklamacce a stahování přípravků (Kapitola 8, verze 4)
- Vnitřní inspekce (Kapitola 9, verze 3)

+ Doplnky

<http://www.sukl.cz/leciva/vyroba-leciv> <http://www.sukl.cz/leciva/vyroba-leciv>,

ZENTIVA

Inspekce SUKL

- Jsou součástí systému regulace a kontroly výroby léčivých přípravků
 - Léčivé přípravky mohou vyrábět jen schválení výrobci, kteří jsou pravidelně inspektováni státní autoritou.*
 - Prováděny na základě **Zákona o léčivech** (378/2007Sb) a **Zákona o kontrole** (Zákon č. 255/2012 Sb.)
 - Prováděny odborem inspekcí SUKL, oddělením správné výrobní praxe
- Cílem je ochrana pacienta (spotřebitele) = minimalizace rizika, že se na trh dostane produkt **nevyhovující kvality/účinnosti**

ZENTIVA

II. Sankce/pokuta



ZENTIVA

- Při porušení **Zákona o léčivech (Zákon č. 378/2007 Sb., aktuální znění od 01.01.2023)**
- Přehled přestupků a jejich přesné definování je uvedeno v [Zákoně o léčivech \(378/2007, v.40\)](#)
- § 103-106 definují přestupky pro **provozovatele/výrobce (právníké osoby)**, § 107 určuje výšku sankce za konkrétní přestupky zákona, jejíž výše se odvíjí od závažnosti
- § 108 definuje přestupky pro **fyzické osoby včetně sankcí uvedených v bodech 11, 12, 13** tohoto paragrafu

Výše sankcí udělených během inspekcí lze dohledat na stránkách SUKL.

Jsou uvedeny společnosti/osoby kterým byla sankce udělena s přesnou citací porušení zákona (nejvyšší sankce za rok 2022 byla udělena ve výšce 5 100 000, většina sankcí je za porušení SDP)



ZENTIVA

Sankce pro „právníky“ (§ 107) Sankce pro „fyzické osoby“ (§ 108, odstavec 11, 12, 13)

- peněžité pokuty do: 100 000 Kč, 300 000 Kč, 2 000 000 Kč, 5 000 000 Kč, max. do 20 000 000 Kč
- zákaz činnosti, a to až na dobu 2 let
- úplný zákaz činnosti (pro fyzické osoby)

Maximální finanční pokuta např.

Právníká nebo podnikající fyzická osoba se dopustí přestupku tím, že:

- zachází s léčivý bez povolení, schválení, registrace nebo souhlasu v případě, kdy zákon nebo přímo použitelný předpis Evropské unie povolení, schválení, registraci nebo souhlas k zacházení s léčivý vyžaduje,
- uvede na trh padělaný léčivý přípravek



ZENTIVA

III. Typy inspekcí a jejich časové intervaly



ZENTIVA

Cílem inspekce je stanovit, zda činnosti v kontrolované oblasti jsou v souladu se systémem jakosti a požadavky regulačních orgánů.

Typy:

- zákaznický/audit státní autority
- ohlášené/neohlášené
- fyzické/vzdálené (remote)
- externí/interní
- úvodní
- pravidelné
- následné
- produktové/procesní
- mimořádné (for cause)



ZENTIVA

Interní inspekce

- Musí být prováděny v souladu s VYR-32, Kapitola 9 – Vnitřní inspekce
- Předem definovaný časový plán interních auditů, včetně rozsahu.
- Pouze kvalifikovaní interní auditoři (seznam schválených auditorů), definovány požadavky na jejich kvalifikaci (lze využít služeb externích specialistů)
- Vedení záznamů o provedených inspekcích:
 - Zpráva o vnitřním auditu má obsahovat: zjištění nesouladu, doporučení, návrh nápravných opatření
 - Záznamy o opatřeních provedených na základě inspekce (nastavení, plnění)
 - Roční zhodnocení plnění plánu vnitřních inspekcí

Obvykle 1x ročně s ohledem na rozsah auditovaných činností a výsledky předchozích auditů.



ZENTIVA

Externí (zákaznické/regulatorní)

- Požadavek na provedení auditu by měl být v souladu s podepsanou QA smlouvou (včetně dohody o utajení) mezi společností a externím partnerem (zákazníkem)
- Obvykle se provádějí **v pravidelných intervalech**, které jsou nastaveny podle interních předpisů zákazníka s ohledem na rozsah činností a výsledky předchozích auditů (periodicita by měla být nastavena na základě formalizované analýzy rizik)



ZENTIVA

Úvodní/pravidelné

Prověřují standardní míru souladu činností s požadavky SVP a interními předpisy.

- Personál, dokumentace, prostory a zařízení, postupy, údržba, sanitace (včetně DDD), validace a kvalifikace, kontrola kvality, skladování, smluvní činnosti, logistika.
- Součástí pravidelné inspekce je kontrola **plnění nápravných opatření** z předchozích inspekcí (vnitřní, vnější).

Následné (reinspekce, follow-up)

- Opakovaná inspekce (např. z důvodu nevyhovujícího výsledku předchozí inspekce, kontroly kritických nálezů či z jiných důvodů).



ZENTIVA

Produktový audit

- Inspekce vybraného vyráběného/testovaného přípravku zahrnující všechny aspekty požadavků na produkt (soulad praxe s registrační dokumentací)
- Výběr produktu pro pravidelnou inspekci produktového auditu je obvykle stanoven na **základě provedené analýzy rizik**
- Obvykle patří mezi pravidelné inspekce s **intervalem 1x rok**

Příklad rozsahu:

- *Registrační dokumentace*
- *Přípravkové validace*
- *Validace/transfery analytických metod*
- *Kontrola záznamu o výrobě šarže*
- *Kontrola výsledků analýz propuštěné šarže včetně OOS*
- *Kontrola v provozu během výroby přípravku (je-li v plánu výroby)*
- *Periodické hodnocení kvality produktu*
- *Kontrola odchylek a reklamací,*
- *Výsledky stabilit (on going, follow-up)*



ZENTIVA

Mimořádné inspekce

- **Předinspekce**, prováděné za účelem prověření stavu inspektovaných útvarů před vnější inspekci. Jejich průběh je obdobný jako při pravidelné inspekci.
- **Inspekce nového projektu** (např. projekt nového skladu...) nebo inspekce nového provozu, nově instalovaného zařízení, systému.
- Inspekce vyvolaná **významnou odchylkou nebo reklamací** jejímž účelem je zjistit příčinu odchylky/reklamace a stanovit nápravná a preventivní opatření k zabránění jejich opakování. Její rozsah a inspektované oblasti/útvary se řídí typem zjištěné závady.



ZENTIVA

IV. Průběh inspekce



ZENTIVA

Průběh inspekce

- Příprava inspekce
- Úvodní rozhovor
- Prohlídka
- Dokumentace
- Závěrečný rozhovor
- Inspekční zpráva
- Následná opatření



ZENTIVA

Příprava inspekce

- účel/zaměření inspekce
- rozsah inspekce
- typ inspekce (fyzicky, vzdáleně)
- počet, jména a pozice externích inspektorů
- délka trvání inspekce

Na co nezapomenout:

- *Je zapotřebí podpory před nebo v průběhu kontroly? (např. experta, tlumočnicka, zástupce ze země regulačního orgánu)*
- *Jsou k dispozici všechny důležité kontaktní osoby k inspekci? (např. klíčoví pracovníci)*
- *Je zapotřebí zajistit dopravu z/na letiště/nádraží?*
- *Existují nějaká potravinová omezení auditora? (dieta, vegetariánská strava apod.)*
- *Kontrola plnění CAPA z předchozího auditu, stav prostorů, dokumentace*

ZENTIVA

Úvodní rozhovor

- Představení inspektorů
- Účel a program inspekce (ověření agebdy inspekce)
- Představení firmy, historie, zejména s ohledem na změny od minulého auditu
- Organizační schéma, schémata prostor, přehled vyráběných produktů/lékových forem, rozsah testování
- Přehled informací, které s vysokou pravděpodobností budou požadovány např. přehled inspekcí autorit, přehled certifikací
- **Bezpečnostní opatření, postupy, pravidla pohybu osob, postupy oblékání apod.**

ZENTIVA

Prohlídka prostorů

- Naplánování možných tras, kterými inspektor půjde (trasa podle toku vzorku)
- Úklid po celé trase (včetně vrátnice/recepce, servisních prostorů, dvora atd).
- Odstranění zbytečných materiálů, zařízení, pomůcek, nábytku
- Správné značení místností/stavu místností, produktů, přístrojů a zařízení, reagentů, roztoků
- Kontrola stavu čistých prostor (odtahy VZT, záznamy o sanitacích)
- Postupy a pokyny pro převlékání v personálních propustech, dostatek vhodných oděvů/ochranných pomůcek
- Záznamy o sanitaci prostor, DDD
- Záznamy monitoringu teplot/vlhkosti, teplotní mapy
- Dokumentace nutná pro prováděné činnosti (stav řízené dokumentace)
- Kontrola rozpracovaného záznamu o právě vyráběné šarži



ZENTIVA

Dokumentace

- Organizační schémata
- Layouty (schémata) prostor případně VZT, vody,
- SMF, VMP, přehled SOP a externí dokumentace
- Popisy práce, plány a záznamy školení
- Povolení k činnosti (Manufacturing licence, ..),
- Záznamy o výrobě šarží, certifikáty o analýze
- Specifikace a analytické pracovní postupy, Analytická dokumentace
- Zprávy z monitoringů prostředí, vody, trendy



ZENTIVA



ZENTIVA

- Validační, kvalifikační dokumentace
- Seznam schválených dodavatelů, výrobců, přepravců
- Seznam odchylek, změn, reklamací, stahování, CAPA, příp. vyšetřování
- Stabilitní studie
- Preventivní údržba, kalibrace, kvalifikace
- QA smlouvy s dodavateli, výrobcí, zákazníkem
- PQR
- Seznam počítačových/automatizovaných systémů
- Seznam propuštěných, zamítnutých šarží

23



ZENTIVA

Závěrečný rozhovor

- Sdělení výsledků kontroly a klasifikace (kategorizace) zjištěných nedostatků
- Diskuse o výsledcích kontroly
- Diskuse o podobě a nastavení CAPA (pokud je to možné)
- Poděkování

Inspekční zpráva

- Průběh, pozorování a provedení kontrol v průběhu inspekce
- Nedostatky včetně odkazů na předpisy
- Výsledek inspekce

Standardně do 30 dnů od provedení inspekce (dle interních předpisů)

Odstranění nedostatků (nastavení CAPA)

- Inspektovaná firma navrhne způsoby a termíny odstranění nedostatků
- Státní autorita/zákazník vyjádří připomínky
- Po schválení firma realizuje nápravná opatření
- Státní autorita/zákazník provedenou nápravu zkontroluje při následné inspekci

Termín pro návrh CAPA je obvykle 30 dní (měl by být uveden v závěrečné zprávě).

U auditu SUKL, je nutné u významných nedostatků doložit do 30 dnů přímo splnění CAPA. Pokud termín není z provozních důvodů možné splnit, je nutné prodloužení termínu zdůvodnit.

V případě kritických nálezů je vyžadováno obvykle okamžité nastavení CAPA.



ZENTIVA

V. Nejčastější nedostatky



ZENTIVA

Jištění jakosti:

- Nejsou prováděny audity výrobců léčivých látek
- Změnová řízení – nejsou provedeny záznamy některých významných změn
- Neexistuje systém pro řízení odchylek nebo není funkční
- Zadávání části výroby smluvním partnerům bez příslušného povolení k výrobě nebo partnerům neuvedeným v registrační dokumentaci
- Chybějící QA smlouvy s dodavateli vstupních materiálů/služeb
- Řízení rizik pro jakost není prováděno vůbec nebo jen v nedostatečném rozsahu
- O stahování léčivého přípravku není podána informace na SÚKL



ZENTIVA

Propouštění:

- Nejasný rozsah propuštění - nejasné rozdělení pravomocí mezi smluvními partnery
- Nesoulad s registrační dokumentací
- Chybějící údaje v registru propuštěných šarží
- O stahování léčivého přípravku není podána informace na SÚKL
- QP nemá s výrobcem uzavřen pracovně-právní vztah



ZENTIVA

Pracovníci:

- Neaktuální organizační struktura, nejasné nebo neúplné vymezení pravomocí a odpovědností útvarů
- Nedostatečné zajištění lékařských prohlídek
- Nefunkční systém školení – nejsou zařazení pracovníci, kteří nejsou přímo ve výrobě (vrcholové vedení, obchodníci, IT specialisté, pracovníci servisních firem)
- Neaktuální popisy práce, program školení pro nové pracovníky



ZENTIVA

Prostory:

- Sklady – chybí teplotní mapy, nedostatek teplotních čidel, dlouhé intervaly stahování dat
- Sledování skladovacích podmínek v meziskladech
- Špatný technický stav prostor - poškozené podlahy/stěny, zatékání
- Nedostatečná opatření proti hmyzu a hlodavcům (DDD)
- Chybějící/neaktuální kvalifikace zařízení (zvláště po přestěhování)
- Značení materiálů, prostor, armatur, zón
- Neoznačená nebo neodstraněná vadná zařízení ve výrobních prostorech



ZENTIVA

Dokumentace:

- Řízení dokumentace – nedodržení intervalu revize, stažení neplatných verzí
- Dostupnost předpisové dokumentace pro pracovníky, kteří podle ní mají pracovat
- Výskyt neřízených dokumentů
- Dotazník – SMF neuvádí konkrétní informace, ale jen odkazy nebo je obecný
- Rozdíly mezi předpisovou a záznamovou dokumentací
- Záznamy nejsou vyplňovány bezprostředně (hlavně v případě poruch zařízení)
- Nedostatečná bilance potištěných obalů a produktů
- Nedostatečné vedení provozních deníků pro hlavní zařízení a přístroje
- Nesprávně prováděné opravy v dokumentech



ZENTIVA

Výroba:

- Chybí značení meziproductů
- Není stanovena maximální doba skladování meziproductu ve vazbě na stabilitu – např. u bulku
- Nedokonalá sanitace trvale umístěných pomocných zařízení (např. vysavačů)
- Chybí validace čisticích postupů
- Neprovedená kvalifikace a validace po transferu výroby
- Výrobní operace u termolabilních přípravků prováděny za pokojové teploty bez posouzení vlivu na stabilitu
- Použití dřevěných palet v čistých prostorách
- Odchytky od výrobních procesů, včetně výtěžků nejsou dostatečně vyhodnocovány – někdy i nedostatečně zdokumentovány
- Není monitorována biozátěž před sterilizací
- Neprováděn test integrity filtrů
- Chybějící nebo nedostatečná validace media fill



ZENTIVA

Počítačové systémy:

- Chybí popis/seznam používaných systémů
- Nejasně definovaná přístupová práva
- Není provedena validace systému
- Není definován rozsah/neprovádí se kontrola audit trailu
- Aktualizace počítačových systémů není řešena změnovým řízením
- Neprovádí se pravidelné hodnocení IT systému a nastavení přístupových práv



ZENTIVA

Kontrola jakosti:

- Nedostatečný rozsah vzorkování a zkoušení výchozích látek a obalů
- Chybějící pravidla pro přejímání výsledků z atestu dodavatele vstupních surovin
- Není prováděna verifikace lékopisných metod
- Nedodržení lékopisných postupů stanovení
- Neimplementovány změny lékopisu (změny v obecných člancích)
- Nevedou se primární záznamy o přípravách činidel, pomocných roztoků, mobilních fází, vzorků
- Chemikálie po expiraci, stabilitní data pro expiraci roztoků a MF
- Špatný stav laboratorních pomůcek a zařízení
- Manuální integrace – musí být odůvodněna a schválena
- Není kontrolována funkčnost ATD etikety a čitelnost 3D kódu na konci životnosti LP



ZENTIVA

VI. Praktická doporučení



ZENTIVA

- **Úvodní dojem je velmi důležitý!**
- Prostory **i okolí udržujte uklizené**, včetně zásuvek stolů a zamčených místností (správné značení)
- Pouze řízená záznamová dokumentaci
- Dodržujte pravidla chování v daných prostorách (čisté prostory, sklady) a správné pracovní postupy-
- **Upozorněte inspektora na nutné procedury (pravidla bezpečnosti, převlékání, atd.)**
- Prezantujte pouze požadované dokumenty (ne celé šanony)
- Připravte si příklady vyplněných dokumentů na kterých budete popisovat/vysvětlovat dané procesy (pokud možno správně vyplněné 😊) včetně relevantních SOP
- Pokud neznáte odpověď, odkažte se na pokyny v předpisové dokumentaci

ZENTIVA



ZENTIVA

- Inspektor si všímá chování pracovníků a pozoruje všechny nepředpokládané aktivity
- Inspektor klade otevřené otázky - kdo, co, proč, jak, na co, ukaž
- V případě dvojice inspektorů, obvykle jeden klade otázky a druhý pozoruje činnosti, případně i chování osob při odpovídání
- Nenechat inspektora pohybovat se bez dozoru
- Zavést inspektora jen tam, kam si řekne – vést ho předem promyšlenými a zkontrolovanými trasami
- Nepředkládat inspektorovi žádnou dokumentaci, kterou si nevyžádal



ZENTIVA

- **Odpovědi na dotazy inspektora mají být pravdivé, věcné, nekonfrontační, srozumitelné, jednoznačné**
- Dělat jen předepsané činnosti
- Neupozorňovat na sebe
- Neschovávat se před inspektorem
- Netoulat se po pracovišti a nebesedovat
- **S auditory se nikdy nehádat, nenechat se unést emocemi**
- Zvážit přítomnost pracovníků, kteří příliš silně podléhají nervozitě a pracovníků, kteří by mohli mít sklony se s inspektorem hádat

Q & A



ZENTIVA