



Vlastní výroba a šetření závad v jakosti léčiv

Správná výrobní praxe léčiv (GMP) od A do Z

3.června 2025



1

Vlastní výroba a šetření závad v jakosti léčiv

- | | |
|---|--|
| 1 | Mezioperační kontrola a kontrola finálního produktu, monitoring, údržba |
| 2 | Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv |
| 3 | Zásady při stahování léčiv z oběhu a odpovědnosti QP v systému řešení reklamací, závad jakosti a stahování přípravků z oběhu |
| 4 | Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv |

2

Vlastní výroba a šetření závad v jakosti léčiv

- | | |
|---|--|
| 1 | Mezioperační kontrola a kontrola finálního produktu, monitoring, údržba |
| 2 | Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv |
| 3 | Zásady při stahování léčiv z oběhu a odpovědnosti QP v systému řešení reklamací, závad jakosti a stahování přípravků z oběhu |
| 4 | Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv |

3

Výroba – mezioperační kontrola (IPC – In Process Control)

- Jednotlivé výrobní operace musí probíhat ve shodě s **jednoznačně definovanými postupy** a musí být zachovány zásady správné výrobní praxe, aby konečné produkty měly požadovanou jakost a odpovídaly **požadavkům povolení k činnosti a rozhodnutí o registraci** (registrační dokumentaci).
- Výroba má být prováděna a kontrolována kompetentními pracovníky.
- Kontrola jakosti (QC - quality control) je součástí správné výrobní praxe** a zabývá se odběrem vzorků, specifikacemi a zkoušením a dále organizací a dokumentací postupů propouštění konečných produktů.
- Dle možnosti je potřebné **vyloučit odchylky** od pracovních pokynů a postupů.
- Odchylka má být písemně odsouhlasena** k tomu kompetentním pracovníkem, a je-li potřebné, má se k odchylce vyjádřit i oddělení kontroly jakosti.
- Podle potřeby se má provádět **kontrola výtěžků** a má se porovnávat shoda vyrobeného množství s množstvím použitých výchozích surovin, aby se ověřilo, zda nedošlo k rozdílu, jež by překračovaly stanovené limity.

4

4

Výroba – mezioperační kontrola (IPC – In Process Control)

- Zpracování různých produktů **nemá probíhat v téže místnosti souběžně nebo těsně po sobě**, pokud není zaručeno, že přitom nevzniká žádné nebezpečí záměny nebo křížové kontaminace.
- Ve všech stupních zpracování mají být materiály i produkty chráněny před **mikrobiální nebo jinou kontaminací**.
- Má být zabráněno **křížové kontaminaci** výchozích surovin nebo produktů jiným materiálem nebo produktem.
- Má být **posouzeno riziko náhodné křížové kontaminace** vycházející z nekontrolovaného uvolňování prachu, plynů, par, aerosolů, genetického materiálu nebo organismů z léčivých látek, ostatních vstupních surovin a produktů ve výrobě, z reziduí uvolňovaných ze zařízení a z oblečení operátorů.
- Význam rizika se liší v závislosti na povaze kontaminantu a produktu, který je kontaminován. Přípravky, u kterých je riziko nejvýznamnější, jsou **přípravky podávané injekčně a přípravky podávané dlouhodobě**. Nicméně kontaminace jakýchkoliv přípravků představuje riziko pro bezpečnost pacienta v závislosti na povaze a míře kontaminace.

5

5

Výroba – mezioperační kontrola (IPC – In Process Control)

Mezioperační (průběžná) výrobní kontrola (IPC - In-Process Control)

- **Mezioperační kontroly** jsou kontroly prováděné **v průběhu výroby za účelem monitorování procesu** a pokud je to nezbytné i jeho úprav, aby se tak zajistilo, že produkt vyhoví své specifikaci.
- Mezioperační kontrola se provádí dle postupů schválených QC.
- Výsledky mezioperační kontroly se zaznamenávají.
- **Kontrola prostředí nebo zařízení** může být také zařazena jako součást průběžné výrobní kontroly.
- Mezioperační kontrola je soustředěna zejména na **kritické fáze výroby, operace a kontrolu kritických procesních parametrů a kritické procesy mají být validovány**.
- **Rozsah mezioperační kontroly stejně jako monitoring by mělo vycházet z hodnocení rizik**

6

6

Výroba – mezioperační kontrola (IPC – In Process Control)

Nedostatky v rámci mezioperační výrobní kontroly

- Neprovedení (absence) mezioperační kontroly
- Neprovedení zápisu mezioperační kontroly
- Nedodržení časového intervalu mezioperačních kontrol
- Mezioperační kontroly prováděny na zařízení(přístrojích) bez platné kvalifikace
- Mezioperační kontroly prováděny na zařízení(přístrojích) bez platné kalibrace měřidel
- Zápis o provedení mezioperační kontroly neproveden v aktuálním čase
- Chybějící podpis pracovníka.....

7

7

Výroba – Monitoring

• Monitorování by měly podléhat:

- Čisté prostory
- Skladové prostory
- Vodní systémy
- Formulace produktu (proces přípravy)
- Sterilizace
- Čištění
- Desinfekce
- Plnění a balení
- Dodavatelé
- Transport produktů

- Monitoring se provádí v souladu se schváleným postupem.

8

8

Výroba – Monitoring

• Monitoring čistých prostor

- Význam čistého prostoru spočívá v **minimalizaci úrovně kontaminace** částicemi a mikroorganismy ve výrobním prostoru.
- Největším zdrojem kontaminace v takovém prostoru **jsou lidé**.
- Pravidelný monitoring **ovzduší, povrchů a osob** je součástí monitorování prostředí čistého prostoru a údaje by měly být pečlivě zaznamenávány a vyhodnocovány.
- Podmínky a limity pro jednotlivé třídy čistoty jsou uvedeny v **Doplňku 1**
- Vzorkovací metody nemají být v rozporu s požadavky na ochranu před kontaminací.
- Výsledky monitorování mají být zváženy při **propouštění konečného produktu**.
- Povrchy a personál mají být monitorovány po **kritických činnostech**.
- Další monitorování se provádí i mimo výrobní činnosti, např. při kvalifikaci systémů nebo po čištění a sanitaci.

9

9

Výroba – Mikrobiologický monitoring

Kontaminace
vzduchu
(spady)

Kontaminace
vzduchu
(volumetrické vzorky)

Kontaminace
pracovníků
(otisky)

Kontaminace
povrchů
(otisky)

Program
mikrobiologické
kontroly

Integrita
procesu
(rekvalifikace)

Čisticí
postupy
(ověření)

Školící
programy
pro pracovníky

Integrita
produktu
(test sterility)

10

10

Výroba – Údržba

- **Údržba**
- pokyny GMP vyžadují, aby systémy a zařízení výroby léčiv
 - byly spolehlivé
 - reprodukovatelně poskytovaly standardní podmínky pro výrobu léčiv
- Má se zavést celá řada preventivních opatření, mezi které patří i pravidelná preventivní údržba
- **Pravidelná preventivní údržba** je systém, který zajišťuje preventivní zásahy u těch prvků zařízení, které by mohly způsobit
 - kritickou chybu při chodu zařízení
 - vadu produktu

11

11

Výroba – Údržba

- **Údržba**
- Zásady a požadavky SVP
 - provádění oprav a údržby **nesmí nikdy představovat ohrožení jakosti výrobku**
 - po dobu údržby (kromě běžných operací seřizování) nesmí probíhat výrobní operace
 - **pracovníci údržby** se musí chovat **stejně jako pracovníci výroby** včetně příslušného oděvu
 - údržbářské dílny a pracoviště mají být pokud možno odděleny od čistých prostor
 - materiály a stroje používané při opravách musí odpovídat **hygienickým předpisům a požadavkům SVP**
 - preventivní údržba musí být prováděna dle **schválených standardních operačních postupů (SOP)**

12

12

Výroba – Údržba

- **Údržba**
- Zásady a požadavky SVP
 - všichni **externí pracovníci**, vstupující do výrobních prostor, se musí **přizpůsobit pokynům** pro práci v těchto prostorech
 - v čistých prostorech se nesmí opracovávat materiál, při kterém vzniká odpad (piliny, prach, ap.)
 - opravované nebo vadné zařízení musí být **zřetelně označeno**
 - zařízení i prostor se má po provedení údržby/opravy očistit a sanitovat
 - cílem je dosažení takové kontroly, aby podmínky prostředí pro výrobu léčiv byly standardní

13

13

Výroba – Údržba

- **Preventivní údržba**
- Program preventivní údržby:
 - předmět a cíl
 - odpovědnosti a oprávnění
 - kategorizace a evidence
 - organizace a provádění činností
 - dokumentace programu
 - vyhodnocování programu
- **Cílem je dosažení takové kontroly, aby podmínky pro výrobu léčiv byly standardní.**

14

14

Vlastní výroba a šetření závad v jakosti léčiv

- | | |
|---|--|
| 1 | Mezioperační kontrola a kontrola finálního produktu, monitoring, údržba |
| 2 | Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv |
| 3 | Zásady při stahování léčiv z oběhu a odpovědnosti QP v systému řešení reklamací, závad jakosti a stahování přípravků z oběhu |
| 4 | Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv |

15

Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv

- Systém zabezpečování jakosti: lék musí být
 - bezpečný
 - účinný
 - jakostní
- Tento cíl může být narušen:
 - selháním lidského faktoru
 - poruchou zařízení
 - úmyslným poškozením
- Z těchto důvodů musí existovat **systém**, který zabezpečí **vyřízení každé reklamace** a v případě nutnosti rychlé **stažení z trhu** produktu, který by mohl ohrozit pacienty, případně ostatní uživatele

Kap. 8 zásad SVP

16

16

Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv

SOP pro evidenci/vyřizování

- stížností
- reklamací
- stahování
- Je-li zjištěna (podezření) závada v určité šarži, je třeba **posoudit**, zda mají být zkontrolovány i jiné šarže
- Je potřebné prověřit šarže, které mohou obsahovat přepracovanou část vadné šarže
- opatření a rozhodnutí se **zaznamenávají** (odkaz na záznam o šarži)
- záznamy o reklamacích mají být pravidelně prověřovány na **specifické nebo opakovaně se vyskytující problémy**
- posouzení, zda reklamáce není způsobena **falzifikátem**

17

17

Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv

- Na vyšetřování a posuzování závad v jakosti a na rozhodování o nápravných a preventivních opatřeních a dalších opatřeních ke snížení rizika, která plynou ze stahování, se mají použít principy řízení rizik pro jakost.



Quality Risk Management

- V případě, že je potvrzena **závada v jakosti** (nesprávná výroba, snížení kvality léčivého přípravku, zjištění padělání, nesoulad s registrační dokumentací nebo složkou specifikací přípravku či jakýkoliv jiný vážný problém s jakostí) léčivého přípravku, která může vyústit ve **stahování** nebo mimořádné omezení dodávek léčivého přípravku, mají být informovány **všechny příslušné orgány**, jichž se problém týká.

18

18

Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv

- V případě **externě zajišťovaných činností** má být ve smlouvě popsána úloha a odpovědnosti výrobce, držitele rozhodnutí o registraci a/nebo sponzora a jakýchkoliv dalších relevantních třetích stran ve vztahu k posouzení, rozhodování, informování a zavádění opatření ke **snížení rizik**, která se vztahují k závadnému přípravku.
- Tyto smlouvy mají rovněž stanovovat, jak kontaktovat **odpovědné osoby** všech zúčastněných stran, které jsou odpovědné za řízení závad v jakosti a stahování.



Kap. 7 zásad SVP

19

19

Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv

- Pracovníci odpovědní za vyřizování reklamací, šetření závad v jakosti a za rozhodování o **opatřeních**, která budou přijata k **řízení všech rizik** spojených s těmito problémy včetně stahování, mají být patřičně **vyškolení** a mají mít patřičné **zkušenosti**.
- Tito pracovníci, pokud to není náležitě zdůvodněno, mají být nezávislí na prodejních a marketingových organizacích.
- Pokud mezi tyto pracovníky není zahrnuta **kvalifikovaná osoba, která certifikovala danou šarži nebo šarže**, má být formálně a neprodleně informována o jakémkoliv vyšetřování, opatřeních ke snížení rizika či o stahování přípravku.



Role QP je nezastupitelná

20

20

Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv

- Po uvedení na trh mohou nastat **dvě možnosti neshody**:

Informace vnitřní

- stabilitní problém
- záměny surovin nebo obalů
- změny ve výrobním procesu

V případě ohrožení pacienta - stáhnout neprodleně z trhu



O tomto kroku je nezbytné informovat státní autoritu.

21

21

Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv

- Po uvedení na trh mohou nastat **dvě možnosti neshody**:

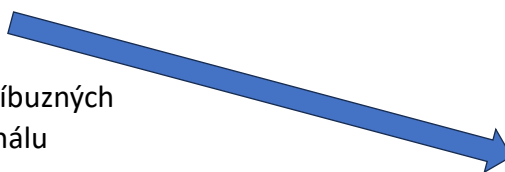
Informace (stížnost) z trhu

Může být od:

- pacienta nebo jeho příbuzných
- zdravotnického personálu
- distributorů
- jiných zdrojů (např. zprostředkovaně)

Může být zaslána:

- telefonicky
- faxem
- dopisem
- se vzorkem nebo bez vzorku



Nemusí být vždy na reálném podkladu

22

22

Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv

Typická procedura vyřizování stížností zahrnuje:

- přijetí informace od stěžovatele
- kompletní zaznamenání všech detailů a okolností
- vyšetření případu
- závěry a doporučení
- písemnou zprávu

23

23

Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv

Záznam o stížnosti:

- datum a čas stížnosti i incidentu
- jméno a adresu stěžovatele
- detaily o přípravku - sílu, velikost balení
- číslo šarže a datum expirace
- skladovací podmínky
- datum prodeje a otevření balení
- detaily o distributorovi, lékárně, nemocnici

Je vhodné získat vzorek

24

24

Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv

Po přijetí reklamace - vyšetření

- Znamená to především:
 - ověření záznamů o distribuci
 - hodnocení kvality na příslušném kontrolním vzorku
 - ověření ostatních záznamů o výrobě

Rozsah testování
závisí na charakteru
stížnosti

- rychlý test

- kompletní analýza

25

25

Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv

Další body šetření jsou:

- testování vrácených vzorků přípravku
- důkladná analýza použitých surovin
- zpráva o výsledcích analýz
- **účast kvalifikované osoby**

Po šetření musí být vypracována **závěrečná zpráva** za účasti:

- **QA/QC**
- **QP**
- výrobního oddělení
- marketingového a prodejního oddělení
- případně dalších útvarů firmy

**Pokud se chystá nápravná akce,
musí se o tom uvědomit
kompetentní státní autorita.**

Původce reklamace informujeme o výsledcích.

26

26

Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv

Další body šetření jsou:

- testování vrácených vzorků přípravku
- důkladná analýza použitých surovin
- zpráva o výsledcích analýz
- **účast kvalifikované osoby**

Po šetření musí být vypracována **závěrečná zpráva** za účasti:

- **QA/QC**
- **QP**
- výrobního oddělení
- marketingového a prodejního oddělení
- případně dalších útvarů firmy

27

27

Vlastní výroba a šetření závad v jakosti léčiv

- | | |
|----------|---|
| 1 | Mezioperační kontrola a kontrola finálního produktu, monitoring, údržba |
| 2 | Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv |
| 3 | Zásady při stahování léčiv z oběhu a odpovědnosti QP v systému řešení reklamací, závad jakosti a stahování přípravků z oběhu |
| 4 | Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv |

28

Zásady při stahování léčiv z oběhu a odpovědnosti QP

- **Kritériem pro stažení přípravku je nedostatečná účinnost, bezpečnost a kvalita (jakost)**
 - Pokud se na trh dostal nekvalitní produkt, znamená to ohrožení:
 - pacientů (ohrožení zdraví)
 - výrobní společnosti (ohrožení finanční a morální)
- **Je nutné stáhnout co nejrychleji všechny špatné šarže přípravku**
 - od distributorů (včetně exportovaných šarží)
 - z lékáren
 - z nemocnic
 - od jednotlivých pacientů
- Proces stahování výrobku z trhu musí být popsán i s příslušnými kompetencemi a odpovědnými pracovníky.
- **Celý postup stahování probíhá pod dohledem kvalifikované osoby**

29

29

Zásady při stahování léčiv z oběhu a odpovědnosti QP

Typický postup:

- rozhodnutí o stažení přípravku
 - výrobce (nebo MAH)
 - kompetentní autorita
- vyhledání záznamů o distribuci
- kontaktování zákazníků (telefon, fax, e-mail, dopis, sdělovací prostředky - podle urgency)
- zajištění všech nespotřebovaných balení
- sběr všech balení a doprava do podniku
- izolované uložení vrácených produktů

30

30

Zásady při stahování léčiv z oběhu a odpovědnosti QP

Klasifikace závad(Rapid Alert System, RAS):

Třída I (kritické závady)

jsou potenciálně ohrožující život nebo mohou způsobit vážné poškození zdraví

Příklady:

- chybný produkt (obsah a označení jsou různé)
- chybná síla produktu s vážným klinickým dopadem
- mikrobiální kontaminace sterilních produktů
- chemická kontaminace s vážným klinickým dopadem
- pomíchané produkty (tuláci) ve více než jediném případě
- chybná aktivní látka v multikomponentním přípravku s vážným klinickým dopadem

31

31

Zásady při stahování léčiv z oběhu a odpovědnosti QP

Klasifikace závad(Rapid Alert System, RAS):

Třída II (vážné závady) mohou způsobit chorobu nebo neléčení, ale nepatří do třídy I

Příklady:

- špatné označení např. špatný nebo chybějící text
- chybějící nebo nesprávné informace (příbalový leták)
- mikrobiální kontaminace jiných než injekčních a očních sterilních produktů s vážným klinickým dopadem
- chemická/fyzikální kontaminace (významné nečistoty, křížová kontaminace, částice)
- pomíchané produkty (tuláci)
- nevyhovění specifikaci (stanovení obsahu, stabilita, hmotnost, objem)
- nedostatečně bezpečný uzávěr s vážným klinickým dopadem (cytostatika, obal s dětskou pojistkou, vysoce účinné látky)

32

32

Zásady při stahování léčiv z oběhu a odpovědnosti QP

Klasifikace závad(Rapid Alert System, RAS):

Třída III (ostatní závady)

nemohou způsobit ohrožení zdraví, ale i v těchto případech může být rozhodnuto o stažení (withdrawal) z jiných důvodů

Příklady:

- vadné balení např. špatné nebo chybějící číslo šarže nebo datum expirace
- vadný uzávěr
- kontaminace, např. mikrobiální znečištění, špína nebo usazenina, částice

33

33

Zásady při stahování léčiv z oběhu a odpovědnosti QP

Hodnocení reklamací

- Analýzou údajů o reklamacích je možno odhalit, které reklamace působí největší problémy (ztráty).
- Tato analýza zároveň slouží jako podklad pro **opatření ke zlepšení jakosti**.
- **Účast QP při reklamačním řízení je nezastupitelná.**
- Přiměřené a rychlé vyřízení stížnosti popřípadě včasné a úplné stažení vadného výrobku není jen požadavek vyhlášky či směrnice, ale hlavně morální povinnost každého výrobce.
- Systém reklamačního řízení sleduje zachování dobrého jména a finanční prospěch.
- Každá reklamace znamená zvýšení nákladů.

34

34

Vlastní výroba a šetření závad v jakosti léčiv

- | | |
|---|--|
| 1 | Mezioperační kontrola a kontrola finálního produktu, monitoring, údržba |
| 2 | Zásady šetření a řešení reklamací a závad v jakosti léčiv |
| 3 | Zásady při stahování léčiv z oběhu a odpovědnosti QP v systému řešení reklamací, závad jakosti a stahování přípravků z oběhu |
| 4 | Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv |

35

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Úvod

Kap. 1 Přezkoumání jakosti produktu

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

36

36

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Úvod

Kap. 6 Dokumentace

6.9 Některé druhy údajů (např. výsledky zkoušek, výtěžky, kontroly prostředí) mají být zaznamenávány způsobem umožňujícím **hodnocení trendů**. Veškeré výsledky mimo trend nebo výsledky mimo specifikaci mají být prošetřeny.

Průběžný program stability - On-going stability programme

6.32 Počet šarží a frekvence zkoušení mají poskytovat dostatečné množství dat pro provedení analýzy trendů.

6.35 **Výsledky mimo specifikace nebo významné atypické trendy mají být prošetřeny.**

O veškerých potvrzených výsledcích mimo specifikace nebo významných negativních trendech, které ovlivňují šarže přípravku propuštěné na trh, má být informován příslušný orgán.

37

37

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Úvod

- Výroba léčiv představuje kombinaci 5 základních faktorů
 - zpracovávané materiály a produkty
 - prostředí a zařízení
 - výrobní i nevýrobní postupy
 - dokumentace (předpisy, záznamy)
 - personál
- Faktory se vzájemně ovlivňují
 - výroba podléhá náhodným / záměrným změnám
 - příčiny (vývoj, požadavky zákazníků, zlepšení podmínek provozu, ap.)

38

38

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Úvod

- pokud je proces výroby detailně popsán a v průběhu výroby jsou předepsané podmínky vždy dodrženy, nedochází tedy k žádným změnám
- **změna** procesu výroby
 - libovolná odlišná kombinace faktorů vzhledem k jejich předepsanému standardnímu stavu (změna stavu)
 - nastane pouze v případě, že jsou překročeny předepsané podmínky

39

39

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Úvod

- **rigorózní definice změny nezohledňuje způsob provedení stavové změny**
 - záměrnost (plánování) změny
 - časovou závislost změny

Změna stavu:	dlouhodobá	krátkodobá
neplánovaná	stav mimo kontrolu	odchylka
plánovaná	změna	výjimka

40

40

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Odchylky

- **Odpovědnost QA** - navrhnout a zavést efektivní a užitečný systém, který nezkolabuje "vlastní vahou,,
- odchylka = každá **neplánovaná krátkodobá změna** nejméně jednoho faktoru výroby od specifikovaných podmínek
- Řízení odchylek (deviation control) zahrnuje
 - identifikace odchylky
 - zhodnocení odchylky
 - schválení odchylky
 - evidence odchylek
 - analýza odchylek

41

41

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Odchylky - identifikace

- Způsob identifikace odchylek závisí na
 - formě popisu procesů
 - rozsahu kontrolních činností
- K identifikaci odchylek dochází během
 - v průběhu nebo po ukončení procesu
 - při kontrole nebo inspekci záznamů
 - **v průběhu vnitřních auditů**
 - **při externích inspekcích a auditech**

42

42

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Odchylky - identifikace

- Zjištění odchylek
 - operátory - regulérní fungování systému jakosti
 - odpovědnými pracovníky - problém z pohledu funkčnosti systému farmaceutické jakosti
 - **v rámci interních či externích auditů - závažný problém (nedostatek) celého systému jakosti**
- Řízení regulérně identifikovaných odchylek má být popsáno a pod kontrolou QA

43

43

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Odchylky - klasifikace

- Klasifikační stupnice (třídy) odchylek
 - **kritická odchylka** - přímý dopad na jakost produktu/procesu
 - **závažná odchylka** - nepřímý dopad na jakost produktu/procesu, avšak může ovlivnit faktor výroby, který má přímý dopad
 - **nevýznamná (ostatní) odchylka** - nemá dopad na jakost produktu/procesu

44

44

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Odchyly - hodnocení

- Vyhodnocení odchylek
 - odpovědné osoby
 - záznam o rozhodnutí (formulář)
- **odchylna kritická či závažná** - nezbytné stanovit
 - související nestandardní činnosti (jednorázové)
 - přepracování materiálu
 - rozšíření kontroly
 - stabilitní testy produktu, ap.
 - nápravná / preventivní opatření
 - změna procesu
 - školení pracovníků, ap.

45

45

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Odchyly - schválení

- má být provedeno nezávislou odpovědnou osobou resp. i **kvalifikovanou osobou**
- při schvalování se provádí
 - v první fázi **kontrola správnosti** vyhodnocení odchylky první odpovědnou osobou
 - ve druhé fázi se pak posuzuje správnost navržených nestandardních činností resp. **nápravných opatření**
- schválení musí být zdokumentováno

46

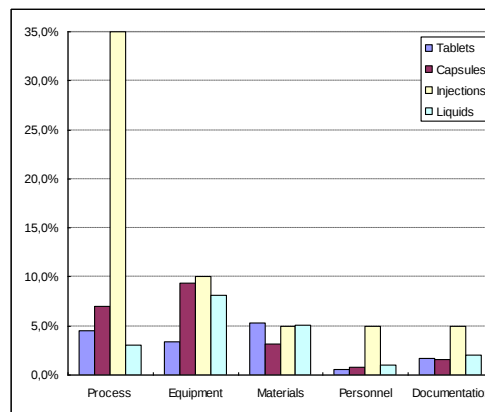
46

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Odchyly - evidence

- každá identifikovaná odchylka, její vyhodnocení a schválení mají být evidovány
 - specifické formuláře
 - evidenční knihy (sešity)
 - databáze
- zásadním požadavkem je
 - dosažitelnost informací o odchylkách v čase
 - přehlednost a možnost provádění analýz

Types of products	Count of batches	Total count of deviations		Types of deviations									
				Process		Equipment		Materials		Personnel		Documentation	
Tablets	356	55	15,4%	16	4,5%	12	3,4%	19	5,3%	2	0,6%	6	1,7%
Capsules	128	28	21,9%	9	7,0%	12	9,4%	4	3,1%	1	0,8%	2	1,6%
Injections	20	12	60,0%	7	35,0%	2	10,0%	1	5,0%	1	5,0%	1	5,0%
Liquids	98	19	19,4%	3	3,1%	8	8,2%	5	5,1%	1	1,0%	2	2,0%



47

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Výsledky mimo specifikaci (OOS – Out of Specification)

Správná praxe v kontrolní laboratoři (Good Control Laboratory Practice, GCLP)

- Umožňuje provádět analytické práce stanoveným (reprodukovatelným) způsobem a zajišťuje, že útvar kontroly jakosti pracuje efektivně se spolehlivými výsledky, podle nichž lze rozhodovat o uvolnění nebo zamítnutí výrobku.
- Týká se nejenom přípravy vzorků a provedení testů, ale také **vyhodnocení výsledků** a vydání rozhodnutí (vyhovuje/nevyhovuje specifikaci).
- Má být **závazný postup** (SOP apod.) pro případ zjištění výsledků mimo specifikaci

48

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Výsledky mimo specifikaci (OOS – Out of Specification)

☐ Rozsah platnosti SOP

✓ Výchozí materiály včetně obalových (mimo potištěné a vzorky)

✓ Meziprodukty

✓ Finální produkty

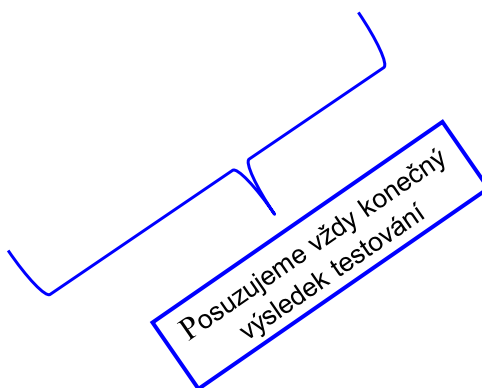
✓ Stability

✓ IPC výsledky

✓ Procesní validace

✓ Monitoring

✓ Mikrobiologické testování



49

49

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Výsledky mimo specifikaci (OOS – Out of Specification)

☐ Rozsah platnosti SOP – Kdy NE

✓ Při technické poruše aparatury/přístroje

✓ Při tréninku analytiků

✓ Při transferu nebo verifikaci analytických metod

✓ Při validaci analytické metody

✓ Při testování vhodnosti (suitability) analytické metody (nutné laboratorní šetření bez OOS)

✓ Při chybě nebo nehodě v přípravné fázi vzorku

50

50

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Výsledky mimo specifikaci (OOS – Out of Specification)

☐ Rozsah zodpovědností – stanovit pro:

- Laboranta - analytika
- Manažera OOS-OOT
- Manažera QC
- Manažera QA
- TOP Management

51

51

Řízení odchylek ve výrobě a kontrole jakosti léčiv

Výsledky mimo specifikaci (OOS – Out of Specification)

☐ Fáze a časový průběh OOS-OOT (doporučení)

Fáze	Doba trvání (dny)	Celková doba (dny)
I. Fáze (laboratorní šetření)	Max. 14	14
II. fáze – QC	Max. 10	24
II. fáze - QA	Max. 6	30

52

52



Děkuji Vám za pozornost
Otázky?



topgmpconsult@gmail.com

www.topgmp.com



53