**Dotazník pro výrobce léčivých látek - ÚVOD**

Dotazník výrobce léčivých látek je dokument vypracovaný výrobcem a obsahuje specifické a faktické informace o systému jištění jakosti, naplňování požadavků správné výrobní praxe při výrobě léčivých látek, popisuje výrobu a/nebo kontrolu farmaceutických výrobních operací prováděných v daném místě (závodu) a okolních prostorech.

Celý dokument je rozdělen dle Vyhlášky č. 229/2008., o výrobě a distribuci léčiv, do následujících kapitol.

1. Zásady (všeobecné informace, systém jištění jakosti)

2. Pracovníci

3. Prostory a zařízení

4. Dokumentace

5. Vlastní výroba

6. Kontrola jakosti

7. Smluvní výroba a kontrola

8. Reklamace a stahování, prodej

Požadavky pro systém jištění jakosti a správné výrobní praxe při výrobě léčivých látek jsou v České republice definovány zejména:

* Zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů,
* Vyhláškou č. 229/2008 Sb., část třetí a sedmá
* Částí II Pokynů pro SVP – Správná výrobní praxe pro léčivé látky
* Pokyny publikovanými jednotlivými ústavy (ÚSKVBL a SÚKL) prostřednictvím jejich informačních prostředků
* Nezávazné pokyny publikované např. PIC/S.

Tento Dotazník výrobce léčivých látek je možné nahradit jiným již vypracovaným dokumentem (např. SMF, Příručka jakosti, Dotazník SÚKL apod.), **avšak pouze za předpokladu, že obsahuje všechny informace požadované tímto dotazníkem.** Případně lze oblasti, které nejsou popsány v těchto dokumentech, popsat samostatně či doložit odpovídající SOP.

Dotazník obsahuje požadavky na specifické informace pro dané místo výroby, v případě, že výroba léčivých látek probíhá na více výrobních místech, je nutné tuto skutečnost v dotazníku zohlednit.

Při tvorbě dokumentu dle následujícího Dotazníku je třeba se omezit na základní popis systému, je vhodné používat schematické náčrty, informace uvádět formou přehledných tabulek o podobně. Základní popis by měl být doplněn identifikací dokumentů (SOP), které danou oblast popisují s dostatečnými detaily.

V následujícím Dotazníku pro výrobce léčivých látek je vždy pod názvem kapitoly uveden nezbytný obsah (odrážky), který by daná kapitola měla obsahovat. Celkový rozsah dokumentu by neměl překročit 25 stránek A4.

Je vhodné dokument dle Dotazníku vytvořit v souladu s obecnými požadavky výrobce pro tvorbu předpisové dokumentace (formát, autorizace, datum vytvoření, schválení, rozdělovník), případně je nezbytné dokument o tyto údaje doplnit.

**Dotazník pro výrobce léčivých látek**

1. Všeobecné informace
   1. Stručné základní informace o organizaci:

* Název (i obchodní, liší-li se), IČO a sídlo organizace, statutární zástupce organizace
* Kontaktní osoba (jméno, funkce, telefon, fax, e-mail), pověřená kontaktem s útvarem inspekce ÚSKVBL a/nebo SÚKL
* Přesná adresa místa výroby
  1. Farmaceutické výrobní činnosti, které jsou/budou vykonávány v daném výrobním místě na základě Certifikátu výrobce léčivých látek.
  2. Další farmaceutické i nefarmaceutické výrobní činnosti, které mají být prováděny v daném místě výroby léčivých látek
  3. Základní informace o místě výroby
* přesná adresa místa výroby
* kontaktní osoba,
* telefon, fax, e-mail
* telefon pro nepřetržitý (24 hodinový) kontakt
  1. Druhy vyráběných léčivých látek, které jsou/budou na výrobním místě vyráběny:
* uveďte typy výroby podle tabulky 1 (příloha č. 1 tohoto Dotazníku) a všechny léčivé látky, které jsou předmětem žádosti,
* uveďte informace o toxických nebo nebezpečných látkách (antibiotika, hormony, cytostatika) včetně způsobu jejich zpracování (oddělená výrobní zařízení nebo zpracování ve výrobní kampani).
* specifikujte rozsah výroby humánních a veterinárních léčivých látek
  1. Stručný popis místa výroby :
* umístění výrobních prostor a jejich bezprostřední okolí,
* jejich velikost, typy a stáří budov.
* další výrobní aktivity prováděné v místě výroby
  1. Počet zaměstnanců ve výrobě, kontrole jakosti, skladování a distribuci, uveďte zvlášť počty vysokoškoláků v jednotlivých oblastech, specifikujte, zda se jedná o pracovníky na plný nebo částečný pracovní úvazek (uveďte nejlépe formou tabulky).
  2. Využívání externí vědecké, analytické a jiné technické pomoci v souvislosti s výrobou a kontrolou jakosti. Pro každou externí smluvní stranu uveďte:
* název a adresu,
* telefon a fax,
* stručný popis prováděné činnosti.
  1. Stručný popis systému jištění jakosti výrobce.
* uveďte politiku jakosti firmy ,
* definujte odpovědnosti organizačního útvaru v jehož náplni činnosti je jištění jakosti
* popište prvky systému jištění jakosti (organizační struktura, odpovědnosti, postupy, procesy, ),
* popište systém auditů (externí, interní),
* popište způsob přezkoumávání systému jištění jakosti, prokazující adekvátnost systému jištění jakosti k cílům
* způsoby hodnocení dodavatelů materiálů (dotazníky, audity, certifikace dle ISO norem řady 9000),
* uveďte bližší detaily systému hodnocení externích dodavatelů kritických materiálů.
* postup propouštění léčivých látek do oběhu.
  1. Program vnitřních inspekcí:
* postupy pro systém vnitřních inspekcí, způsob ověřování souladu s požadavky, efektivity systému jakosti, systém nápravných opatření
* dokumentování, vyhodnocování a uchovávání výsledků inspekcí,
* nápravná opatření, jejich kontrola, odpovědnost pracovníků za nápravná opatření.

1. Pracovníci
   1. Organizační schéma:

* organizační schéma jištění jakosti, včetně kontroly jakosti a všech výrobních útvarů, uveďte personální obsazení klíčových funkcí (včetně vedoucích jednotlivých výrobních jednotek, vedoucího útvaru kontroly jakosti, útvaru jištění jakosti, kvalifikovaných osob
  1. Kvalifikace (vzdělání, vědecké hodnosti a praxe) klíčových osob, předchozí pracovní zařazení, povinnosti a odpovědnosti (pro pracovníky uvedené v organizačním schématu v bodu 2.1.).
  2. Systém základního a průběžného tréninku pracovníků a způsob vedení a uchovávání záznamů o školení.
* jak jsou identifikovány požadavky na školení, kdo o nich rozhoduje,
* uveďte detaily školení v oblasti požadavků Správné výrobní praxe při výrobě léčivých látek,
* formy školení (interní, externí, praxe), jak jsou zvyšovány praktické zkušenosti pracovníků, kterých pracovníků se týká,
* uveďte systém hodnocení, ověřování účinnosti, efektivnosti školení,
* vysvětlete, jak jsou identifikovány požadavky na opakování školení,
* způsob vedení a uchovávání záznamů o školení.
  1. Zdravotní požadavky na pracovníky ve výrobě:
* kdo je odpovědný za zdravotní prohlídky zaměstnanců,
* rozsah vstupní zdravotní prohlídky,
* systém průběžný zdravotních prohlídek, četnost kontrol v závislosti na charakteru práce,
* systém hlášení nemocných, při návratu po nemoci nebo kontaktu s nemocnými,
* rozsah kontrol pro osoby pracující v čistých prostorech.
  1. Požadavky na osobní hygienu včetně pracovního oblečení:
* vybavenost vhodnými umývárnami, personálními propustmi, odpočinkovými místnostmi,
* druhy pracovního oblečení používaného pro jednotlivé pracovní činnosti,
* požadavky na hygienické chování pracovníků.

1. Pracovní prostory a zařízení

*Pracovní prostory*

* 1. Jednoduchý plán nebo popis výrobních prostor s uvedením měřítka (nepožadují se architektonické nebo inženýrské plány):
* plán výrobní organizace s vyznačením výrobních prostorů a prostor kontroly jakosti,
* jednoduchý plán každé výrobní jednotky, zahrnující všechny výrobní prostory,
* pro výroby sterilních léčivých látek uvést klasifikaci prostorů podle tříd čistoty (A,B,C,D), tlakové rozdíly mezi jednotlivými výrobními prostory, toky materiálu a personálu.
  1. Charakter konstrukce budov a povrchové úpravy. Podrobnosti omezit na kritická místa, kde dochází ke kontaktu s otevřenou lékovou formou.
  2. Stručný popis vzduchotechnických systémů.
* nejlépe formou schematických nákresů,
* informace o kritických místech s potenciálním rizikem kontaminace ze vzduchu (pro sterilní a pevné lékové formy),
* specifikace dodávek vzduchu (specifikace zdroje, teplota, vlhkost, rozdíl tlaků a rychlost výměny vzduchu, cirkulační či nevratný ventilační okruh),
* typy filtrů a jejich účinnosti,
* údaje o poplašných systémech vzduchotechniky,
* časové limity pro kontrolu a výměnu filtrů,
* frekvence revalidace systému.
  1. Zvláštní prostory pro manipulaci s vysoce toxickými, nebezpečnými a citlivými materiály (popis podle bodu 3.1).
  2. Popis vodních systémů, včetně sanitačních postupů (odděleně pro jednotlivé druhy vod) uvádějící:
* nejlépe formou schematických nákresů,
* napojení na zdroj vody a jeho identifikace (např. městský vodovod),
* kapacita systému (maximální množství vyrobené vody za hodinu),
* konstrukční materiály nádrží a potrubí,
* specifikace filtrů v systému,
* způsoby uchovávání a teploty v distribučním systému rozvodu vody,
* specifikace vyráběné vody (chemie, mikrobiologie, vodivost),
* místa a četnost odběru vzorků,
* postupy pro sanitaci, frekvence.
  1. Popis režimu plánované preventivní údržby a způsobu vedení záznamů (stavební části):
* plán preventivní údržby, odpovědnost za údržbu a servis,
* typy údržby, písemné postupy a zásady smluvního zajištění, ovlivnění výroby,
* záznamy (typ, četnost servisu a údržby, opravy, úpravy).

*Zařízení*

* 1. Stručný popis nejdůležitějších zařízení ve výrobě a v kontrole jakosti:
* obecný popis výrobních zařízení, jejich názvy, typová označení, případně kapacity,
* materiál strojních zařízení, který je ve styku s produktem, vliv na produkt, čistitelnost,
* obecný popis zařízení kontrolní laboratoře (fyzikálně-chemické, mikrobiologické, biologické),
* informace o použití počítačů a mikroprocesorů.
  1. Popis režimu plánované preventivní údržby a způsobu vedení záznamů o údržbě:
* plán preventivní údržby, odpovědnost za údržbu a servis,
* typy údržby, písemné postupy a zásady smluvního zajištění, ovlivnění výroby,
* záznamy (typ, četnost servisu a údržby, opravy, úpravy).
  1. Kvalifikace a kalibrace, včetně systému vedení záznamů. Postupy pro validace počítačových systémů:
* obecná koncepce kvalifikací/validací a validační plány, dokumentování kvalifikace/validaceace, typy prováděných kvalifikací/validací,
* frekvence rekvalifikace/re validace kritických prostor a zařízení,
* zásady procesních validací,
* validace počítačových systémů, včetně software,
* koncepce metrologického ověřování a vedení záznamů (viz 4.3.).

*Sanitace*

* 1. Písemné specifikace a postupy pro čištění výrobních prostor a zařízení:
* písemné specifikace a postupy pro čištění, dezinfekci, složení čistících/desinfekčních prostředků, jejich koncentrace, obměna, frekvence čištění/desinfekce,
* validace čisticích postupů,
* kontrola čisticích postupů (chemická a mikrobiologická), frekvence ověřování,
* opatření k zamezení křížové kontaminace,
* postupy čištění vodních systémů, vzduchotechniky a odsávání.

1. Dokumentace
   1. Popis systému dokumentace, členění. Postupy pro přípravu, revizi a distribuci dokumentace pro výrobu a kontrolu jakosti:

* dokumentační systém, členění dokumentace,
* odpovědnosti za přípravu, revizi a distribuci dokumentů,
* uložení originálních dokumentů (uveďte i dobu uložení),
* standardní forma a členění dokumentu, popis postupu přípravy dokumentu,
* kontrola a revize dokumentace,
* postupy pro elektronickou formu dokumentace, její archivaci ve formě elektronické nebo ve formě mikrofilmů.
  1. Uveďte, zda jsou vypracovány následující dokumenty a stručně je charakterizujte:
* specifikace produktů, meziproduktů, vstupních surovin a obalových materiálů,
* analytické postupy pro kontrolu výchozích látek, obalů, meziproduktů a hotových produktů,
* pracovní postupy pro výrobní operace,
* záznamy o šaržích (o výrobní a kontrolní činnosti, včetně balení),
* postupy pro uvolňování léčivých látek do oběhu.
  1. Uveďte další druhy dokumentace související s jakostí léčivých látek, které nebyly uvedeny v kapitole 4.2. a stručně je charakterizujte:
* specifikace pro zařízení,
* specifikace pomocných materiálů (např. čistící prostředky, mazadla apod.),
* standardní operační postupy (systém, rozsah, seznam),
* dokumentace útvaru kontroly jakosti,
* postupy pro školení zaměstnanců,
* specifikace pro počítačové programy,
* dokumentace pro kontrolu odchylek procesu,
* postupy pro metrologické ověřování (viz 3.9.),
* dokumenty popisující validační postupy (viz 3.9.),
* postupy uvolňování surovin, obalů, meziproduktů a nerozplněných produktů,
* seznam další používané dokumentace.

1. Výroba
   1. Stručný popis výrobních postupů s využitím schémat technologických postupů popsaných pomocí vývojových diagramů - (ČSN ISO 9004-4 část 4):

* postupy prováděné ve výrobním místě, s uvedením typu vyráběných léčivých látek,
* popis se schématy bez technických podrobností,
* velmi stručné postupy balení,
* podrobné údaje o manipulaci s cytotoxickými nebo radioaktivními látkami,
* systém identifikace všech materiálů ve všech stupních výroby, uložení materiálů ve výrobě.
  1. Systém manipulace s výchozími a obalovými materiály, meziprodukty, nerozplněnými produkty a konečnými produkty uvádějící:
* způsob značení šarží u výchozích materiálů (přidělování interního - příjmového čísla šarže),
* způsob karantény výchozích materiálů (štítky, počítačové systémy),
* plány vzorkování pro jednotlivé typy materiálů,
* postupy vydávání materiálů do výroby a adjustace,
* kontrola navažování, kontroly klíčových parametrů během výroby, vedení záznamů,
* průběžné výrobní kontroly, záznamy průběžných výrobních kontrol,
* uvolňování meziproduktů, obalových materiálů,
* karanténa a uvolňování konečných produktů do oběhu, kontrola souladu s rozhodnutím o registraci,
* úkoly osoby odpovědné za propuštění léčivých látek do oběhu.
  1. Postupy pro přepracování materiálů, produktů
  2. Postupy pro zacházení s vrácenými materiály a výrobky:
* skladování a značení vrácených léčivých látek a materiálů,
* specifikace úprav nebo likvidace vrácených materiálů, záznamy o likvidaci.
  1. Stručný popis obecné koncepce procesních validací.

1. Kontrola jakosti
   1. Popis systému kontroly jakosti a činnosti útvaru pro kontrolu jakosti.

* popište jednotlivé prvky systému kontroly jakosti (jako specifikace, metody, další data týkající se kvality produktů),
* popište oblasti činností útvaru kontroly jakosti,
* analytické zkoušení (chemicko-fyzikální kontrolní postupy např. HPLC, TLC, odměrná analýza,zkoušení obalových materiálů),
* biologické a mikrobiologické zkoušení,
* validace kontrolních metod,
* specifické plány odběru vzorků a postupy vzorkování (kdo vzorkuje, postupy vzorkování),
* postupy pro výběr, přípravu, ověřování, označování a uchovávání zkoumadel a referenčních látek,
* postupy uchovávání arbitrážních vzorků vstupních surovin a produktů,
* podmínky pro opakované zkoušení vzorků (řešení odchylek ve výsledcích),
* hodnocení dokumentace o šaržích,
* kompetence útvaru kontroly jakosti v systému uvolňování léčivých látek (viz.1.9.),
* kompetence útvaru kontroly jakosti v systému přípravy, revize a distribuce dokumentace (zejména pro specifikace vstupních surovin a léčivých látek).

1. Výroba a kontrola ve smlouvě
   1. Popis postupů, kterými se hodnotí dodržování pravidel správné výrobní praxe příjemcem smlouvy:

* technické podrobnosti o smlouvě mezi objednatelem a zhotovitelem,
* způsob kontroly dodržování požadavků správné výrobní praxe při výrobě nebo kontrole léčivých látek.

1. Reklamace a stahování výrobků
   1. Postupy pro řešení reklamací a stahování výrobků:

* písemné postupy pro zapisování, třídění a prověřování reklamací, včetně stanovení odpovědností za tyto činnosti a za rozhodování o reklamacích,
* písemné záznamy o reklamacích (vyhodnocování, uchovávání – místo, doba),
* zkoumání příčin reklamací,
* nápravná opatření a jejich kontrola,
* písemné postupy pro stahování, včetně odpovědností za koordinování těchto postupů, dostupnost nezbytných dat, záznamy, hodnocení
* oznámení státním orgánům o stažených výrobcích.
  1. Postupy a systém vedení záznamů o prodeji:
* způsob skladování léčivých látek, (palety, regály, sklady termolabilních léčivých látek, zabezpečení předepsaných skladových podmínek a jejich kontroly, zabezpečení skladů),
* kontrola stavu produktů v karanténě a propuštěných produktů (štítky, počítačové systémy), vyčleněné prostory pro jednotlivé stavy materiálů (propuštěné,karanténa, zamítnuté)
* záznamy o prodeji (dohledatelnost každé šarže).

Příloha č. 1

**Tabulka 1 Typy výroby léčivých látek**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Typ výroby** | **Kroky používané při jednotlivých typech výroby (šedě podbarvená pole definují operace, pro jejichž provádění je nezbytné být držitelem Certifikátu výrobce léčivých látek)** | | | | |
| **Chemická výroba** | Výroba API vstupních surovin | Vstup API vstupních surovin do výroby | Výroba meziproduktů | Izolace a čištění | Fyzikální zpracování a balení |
| **API získané z rostlinných zdrojů** | Sběr rostlin | Zpracování rostlin a počáteční extrakce | Vstup API vstupních surovin do výroby | Izolace a čištění | Fyzikální zpracování a balení |
| **API získané z živočišných zdrojů** | Získávání orgánů, tekutin nebo tkání | Zpracování, míchání a/nebo úvodní zpracování | Vstup API vstupních surovin do výroby | Izolace a čištění | Fyzikální zpracování a balení |
| **Biotechnologie – fermentační buněčné kultury** | Založení matečné a pracovní buněčné kultury | Práce s pracovní buněčnou kulturou | Buněčná kultivace a/nebo fermentace | Izolace a čištění | Fyzikální zpracování a balení |
| **„Klasická“ fermentace při výrobě API** | Založení buněčné kultury | Práce s buněčnou kulturou | Vstup buněk do fermentace | Izolace a čištění | Fyzikální zpracování a balení |
| **API tvořené rozmělněnými rostlinami** | Sběr a/nebo kultivace a sklizení | Zpracování, rozmělnění |  |  | Fyzikální zpracování a balení |
| **Rostlinné extrakty používané jako API** | Sběr rostlin | Zpracování rostlin a počáteční extrakce |  | Další extrakce | Fyzikální zpracování a balení |