**Dotazník pro výrobce léčivých přípravků - ÚVOD**

Verze 5, platná od 1.1.2012

Dotazník pro výrobce léčivých přípravků je dokument vypracovaný výrobcem a obsahuje specifické a faktické informace o systému jištění jakosti, naplňování požadavků správné výrobní praxe, popisuje výrobu a kontrolu léčiv prováděných v daném místě (závodu) a činnosti prováděné v daném místě a okolních prostorech.

Celý dokument je rozdělen podle jednotlivých kapitol Doporučených postupů uplatňování správné výrobní praxe (dále DP SVP) do následujících kapitol:

1. Všeobecné informace, systém jištění jakosti

2. Pracovníci

3. Prostory a zařízení

4. Dokumentace

5. Výroba

6. Kontrola jakosti

7. Smluvní výroba a analýza

8. Distribuce, reklamace a stahování

9. Vnitřní inspekce

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

* zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů,
* vyhláškou č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv
* Pokyny pro správnou výrobní praxi a jejich doplňky (publikovány ve Věstníku SÚKL a ve věstníku ÚSKVBL)
* Pokyny publikovanými jednotlivými ústavy prostřednictvím jejich informačních prostředků
* Nezávazné pokyny publikované např. PIC/S, Evropskou Komisí jako vyjasnění regulačních požadavků

Tento Dotazník výrobce léčivých přípravků je koncipován v souladu s dokumentem Evropské Komise – Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File (dostupný na http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\_en.htm), který je publikován v části III Pokynů pro správnou výrobní praxi zahrnující dokumenty související se správnou výrobní praxí, které vyjasňují některá regulační očekávání a měly by být vhodným zdrojem informací. Požadavek na vypracování Site Master File pro výrobce je specifikován v Kapitole 4 Pokynů pro SVP, jejíž revize vstupuje v platnost 30.6.2011. Dotazník je dále koncipován v souladu s dokumentem PIC/S pro přípravu dokumentu Site Master File (PE 008-4 Explanatory notes for industry on the preparation of a Site Master File – dostupný na <http://www.picscheme.org>). V případě, že výrobce již má vypracován tento dokument v souladu s pokynem PIC/S nebo dokumentem Evropské Komise je možné místo tohoto Dotazníku doložit podnikový Site Master File, **avšak pouze za předpokladu, že obsahuje všechny informace požadované tímto dotazníkem.**

Site Master File by měl být součástí dokumentace spadající do systému jištění jakosti výrobce a měl by být stejným způsobem řízen a aktualizován (číslo výtisku, účinnost, přezkoumání). Při předložení regulační autoritě by měl poskytnout jasné informace o aktivitách výrobce týkajících se SVP, které mohou být důležité pro kontrolu a účinné plánování a provádění inspekcí.

Dotazník obsahuje požadavky na specifické informace pro dané místo výroby, v případě, že výroba léčivých přípravků probíhá na více výrobních místech, je nutné tomu zpracovávaný dokument přizpůsobit.

Při tvorbě dokumentu dle následujícího Dotazníku je třeba se omezit na základní popis systému, je vhodné používat schematické náčrty, informace 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 přípravků 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 přípravků**

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 SÚKL a/nebo ÚSKVBL
* Přesná adresa místa výroby
* Identifikační číslo místa výroby – jako např. detail GPS, popř. jiný lokační systém, D-U-N-S (D-U-N-S - Data Universal Numbering System – unikátní identifikační číslo poskytované Dun & Bradstreet – požadováno pro SMF předložený autoritám EU/EEA pro výrobní místa lokalizované mimo prostor EU/EEA)
* Kopie Povolení k výrobě léčivých přípravků nebo odkaz na EudraGMP databázi
* Kopie certifikátu SVP nebo odkaz na EudraGMP databázi
  1. Farmaceutické výrobní činnosti, které jsou/budou vykonávány v daném výrobním místě na základě povolení k výrobě.
* v oblasti výroby humánních léčivých přípravků
* v oblasti výroby veterinárních léčivých přípravků
* v oblasti importu a exportu
* činnosti/lékové formy schválené zahraniční autoritou (které nejsou zahrnuty na výrobním povolení)
  1. Další farmaceutické i nefarmaceutické výrobní činnosti, které mají být prováděny v daném místě výroby léčivých přípravků (včetně udělených akreditací a certifikací)
  2. Základní informace o místě výroby
* přesná adresa místa výroby
* kontaktní osoba,
* telefon, fax, e-mail
* telefon pro nepřetržitý (24 hodinový) kontakt pro případ závady v jakosti nebo stahování léčivých přípravků
  1. Druhy vyráběných produktů nebo produktů, které jsou/budou na výrobním místě vyráběny:
* uveďte typy produktů – lékové formy, 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 přípravků, v případě, že jsou vyráběny ve společných prostorech
* seznam lékových forem hodnocených léčivých přípravků vyráběných pro klinické zkoušení, informace o výrobních prostorách a zaměstnancích, pokud je odlišné od komerční výroby
* seznam inspekcí SVP provedených v místě výroby v posledních 5 letech, datum, jména/země kompetentní autority, která inspekci provedla.
  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,
* schéma dodavatelského řetězce pro smluvní výrobu a činnosti kontroly jakosti (např. sterilizace primárních obalů pro aseptickou výrobu, testování vstupních surovin),
* přehled odpovědností ustanovených mezi smluvními partnery s ohledem na soulad s Rozhodnutím o registraci.
  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),
* opatření pro případ zjištění padělku nebo podezření na padělek přípravku, meziproduktu, léčivé nebo pomocné látky,
* uveďte bližší detaily systému hodnocení externích dodavatelů kritických materiálů,
* postup propouštění produktů do oběhu,
* dohoda mezi kvalifikovanými /oprávněnými osobami, v případě, že je v procesu propuštění zahrnuto více kvalifikovaných /oprávněných osob,
* informace, zda kontrolní strategie zahrnuje PAT (Process Analytical Technology), Real Time Release, parametrické propouštění,
* uveďte krátký popis systému pravidelného hodnocení jakosti produktů,
* popis metodik používaných výrobcem pro řízení rizik, rozsah a zaměření (lokální úroveň, korporativní úroveň)

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,
* 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 (musí být zaznamenáno, pokud je výroba pro různé trhy umístěna v odlišných budovách v místě výroby),
* jednoduchý plán každé výrobní jednotky, zahrnující všechny výrobní prostory,
* pro výroby sterilních léčivých přípravků uvést klasifikaci prostorů podle tříd čistoty (A,B,C,D), tlakové rozdíly mezi jednotlivými výrobními prostory, toky materiálu a personálu,
* plán skladovacích prostor (zaznačení prostor pro skladování a manipulaci s toxickými a nebezpečnými látkami) a popis podmínek skladování
  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 pro zpracování prachových látek, pro granulaci a tabletování),
* 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,
* u prostor pro sterilní výrobu shrnutí výsledků poslední validace/revalidace.
  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), rozvodů páry, plynů 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 (např. homogenizátor, atd., pokud má zařízení přídavné jednotky uvedou se i tyto, např. automatická váha s tiskárnou; etiketovací zařízení se začleněnou čtečkou čárových kódů na etiketách; lyofilizační zařízení vybavené jednotkou pro sterilizaci parou, atd.),
* materiál strojních zařízení, který je ve styku s produktem, vliv na produkt, čistitelnost (popis způsobu čištění a dezinfekce, manuální způsob, CIP, SIP systémy),
* obecný popis zařízení kontrolní laboratoře (fyzikálně-chemické, mikrobiologické, biologické),
* informace o použití počítačů a mikroprocesorů (popis počítačových systémů kritických z pohledu SVP).
  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, validace a kalibrace, včetně systému vedení záznamů. Postupy pro validace počítačových systémů:
* obecná koncepce kvalifikací/validací a validační plány, dokumentování kvalifikace/validace, typy prováděných kvalifikací/validací,
* frekvence rekvalifikace/revalidace 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),
* v případě archivace mimo místo výroby (včetně farmakovigilančních dat) přehled typů dokumentů, název a adresa místa archivace a určení doby potřebné k získání požadovaných dokumentů z místa archivace,
* 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, včetně balení,
* záznamy o šaržích (o výrobní a kontrolní činnosti, včetně balení),
* postupy pro uvolňování hotových výrobků do oběhu.
  1. Uveďte další druhy dokumentace související s jakostí léčivých přípravků, 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 s uvedením důležitých parametrů:

* postupy prováděné ve výrobním místě, s uvedením typu vyráběných léčivých přípravků,
* popis se schématy bez technických podrobností,
* typy produktů vyráběných ve vyhrazených zařízeních (dedicated facilities), produkty vyráběné kampaňovitě
* 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,
* v případě aplikace PAT (Process Analytical Technology) opodstatnění použité technologie a počítačových systémů.
  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 nerozplněných produktů, meziproduktů, obalových materiálů,
* kontrola čistoty plnicí a balicí linky, průběžné výrobní kontroly při balení,
* karanténa a uvolňování konečných produktů do oběhu, kontrola souladu s rozhodnutím o registraci,
* úkoly kvalifikované osoby.
  1. Postupy pro přepracování materiálů, produktů.
  2. Postupy pro zacházení s vrácenými materiály a výrobky:
* skladování a značení vrácených výrobků 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, včetně postupů propouštění konečných přípravků:

* 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 výrobků (viz.1.9.),
* kompetence útvaru kontroly jakosti v systému přípravy, revize a distribuce dokumentace (zejména pro specifikace vstupních surovin a hotových produktů).

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 a registrační dokumentace.

1. Distribuce, reklamace a stahování výrobků
   1. Postupy a systém vedení záznamů pro distribuci:

* typ povolení (povolení k distribuci, povolení k výrobě), lokalizace subjektů, kterým je distribuce zajišťována (EU/EEA, USA atd.),
* popis způsobu ověření oprávněnosti odběratelů,
* způsob skladování výrobků, (palety, regály, sklady termolabilních přípravků, zabezpečení předepsaných skladových podmínek a jejich kontroly, zabezpečení skladů), zajištění vhodných podmínek při transportu,
* kontrola stavu produktů v karanténě a propuštěných produktů (štítky, počítačové systémy), vyčleněné prostory pro jednotlivé stavy materiálů (propuštěné, karanténa, zamítnuté),
* postupy distribuce zákazníkům (první do skladu, první ze skladu, číslo šarže na dokladech o distribuci),
* záznamy o distribuci (sledovatelnost každé šarže v celé distribuční síti).
  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,
* opatření zamezující možnosti pohybu léčivých přípravků výrobce v nelegálním distribučním řetězci.

1. Vnitřní inspekce
   1. Program vnitřních inspekcí:

* postupy pro systém vnitřních inspekcí, způsob ověřování souladu s požadavky, efektivity systému jakosti, kritéria výběru jednotlivých prostor při plánování vnitřních inspekcí, systém nápravných opatření,
* dokumentování, vyhodnocování a uchovávání výsledků inspekcí,
* nápravná opatření, jejich kontrola, odpovědnost pracovníků za nápravná opatření.

Datum:

Vypracoval:

Schválil:

Podpisy: