

Inspekce a audit

Vanda Godulová



ZENTIVA

Obsah

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



ZENTIVA



ZENTIVA

I. Požadavky inspekci 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

USA legislativa:

➤ *Code of Federal Regulations CFR*

- 21 CFR Part 210: Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing Processing, packing, or Holding of Drugs.
- 21 CFR Part 211: Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.

➤ Dohody o vzájemném uznávání (MRA) jsou FDA uzavřeny s Evropskou unií, Švýcarskem a Spojeným královstvím.



ZENTIVA

II. Typy inspekcí a jejich časové intervaly



ZENTIVA



ZENTIVA

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

Typy:

- zákaznický/audit státní autority
- ohlášené/neohlášené
- fyzické/vzdálené (remote)
- externí/interní



- úvodní
- pravidelné
- následné
- produktové/procesní
- mimořádné (for cause)



ZENTIVA

Interní inspekce

- 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 se provádí 1x ročně s ohledem na rozsah auditovaných činností a výsledky předchozích auditů (SOP pro interní/externí audity)

Externí (zákaznické/regulatorní)

- VYR-32, kapitola 7 Externě zajišťované činnosti

Objednatel nese konečnou odpovědnost za existenci procesů zajišťujících kontrolu procesů.

- Požadavek na provedení auditu by měl být v souladu s podepsanou QA smlouvou (včetně dohody o utajení) mezi společnostmi 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) = plán externích auditů, hodnocení plánu auditů



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



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 inspekcí. 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.

III. Průběh inspekce



ZENTIVA

Základní předpoklady pro úspěch

Vytvoření kultury, ve které „**kvalita je způsob myšlení**“ a **přípravenost je každodenní praxí**, nikoli jen reakcí na oznámení o blížící se inspekci.

- [Proaktivní program připravenosti na inspekci](#)
- [Robustní systémy řízení kvality](#)
- [Komplexní dokumentace a vedení záznamů](#)
- [Efektivní systém komunikace a školení](#)
- [Nácvikové inspekce a simulace](#)
- [Jasný proces pro správu a reakce na žádosti inspektorů](#)



ZENTIVA



ZENTIVA

Průběh inspekce

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



ZENTIVA

Příprava inspekce

- vyjasnění účelu/zaměření inspekce, typ inspekce (fyzicky, vzdáleně)
- rozsah a délka trvání inspekce (rámcová agenda)
- počet, jména a pozice (externích) inspektorů
- požadavky na dokumentaci zaslanou předem
- kontrola plnění CAPA z minulého auditu
- nastavení postupů případné eskalace problematických situací
- zajištění přítomnosti klíčových pracovníků během auditu (zástupy)
- zajištění vhodných prostor (nejen pro auditory, ale i pro podpůrný tým)

Na co nezapomenout:

- Bude zapotřebí zvláštní podpory před nebo v průběhu inspekce? (např. experta, tlumočníka, zástupce ze země regulačního orgánu)
- Je zapotřebí zajistit dopravu z/na letiště/nádraží, ubytování inspektorů?
- Existují nějaká potravinová omezení auditora (dieta, vegetariánská strava apod.)?



ZENTIVA

Úvodní rozhovor

- Představení inspektorů
- Účel a program inspekce (potvrzení agendy inspekce)
- Představení firmy, historie, zejména s ohledem na změny od minulého auditu
- Organizační schéma, schémata prostor, přehled vyráběných produktů/lékových forem, rozsah testování, certifikace
- **Bezpečnostní opatření, postupy, pravidla pohybu osob, postupy oblékání apod.**



ZENTIVA

Prohlídka prostorů – jak se připravit

- Naplánování možných tras, kterými inspektor půjde (např. trasa podle toku vzorku)
- Úklid po celé trase (včetně vrátnice/recepce, servisních prostorů, dvora atd).
- Odstranění nepoužívaných materiálů, zařízení, pomůcek, nábytku
- Správné značení místností/stavu místností, produktů, přístrojů a zařízení, reagensů, roztoků
- Kontrola stavu čistých prostor (odtahy VZT, záznamy o sanitacích, kvalifikace), záznamy monitoringu (MBK, částice)
- 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/kontrolované šarži

Dokumentace

- Organizační schémata
- Povolení k činnosti (Manufacturing licence, ..)
- Layouty (schémata) prostor, případně VZT, vody, technických plynů
- SMF, VMP, přehled SOP a externí dokumentace
- Popisy práce, plány a záznamy školení
- Záznamy o výrobě šarží
- Specifikace a analytické pracovní postupy, analytická dokumentace, validace/transfery analytických metod, certifikáty o analýze
- Zprávy z monitoringů prostředí, vody, technických plynů
- Analýzy rizik, kroskontaminační strategie

ZENTIVA

- Validační, kvalifikační dokumentace
- Seznam schválených dodavatelů, výrobců, přepravníků
- 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

ZENTIVA



ZENTIVA

Závěrečný rozhovor

- Sdělení výsledků kontroly a klasifikace (kategorizace) zjištěných nedostatků (kritické zmínit vždy)
- 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 legislativní předpisy
- Výsledek inspekce (akceptovatelná/neakceptovatelná)

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



ZENTIVA

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).
V případě kritických nálezů je obvykle vyžadováno okamžité nastavení CAPA.*



ZENTIVA

Inspekce SÚKL (EU)

- Po provedení auditu je zasílána „Výzva k podání zprávy o odstranění nebo prevenci nedostatků“
- „Zpráva o odstranění nebo prevenci nedostatků“ (nastavení CAPA) musí být odeslána SÚKL do 30 dnů.
- U významných nedostatků je nutné doložit do 30 dnů přímo splnění CAPA. Pokud termín není z provozních důvodů možné splnit, je nutné prodloužení termínu zdůvodnit.
- V případě nepodání písemné zprávy o odstranění nebo prevenci nedostatků do stanovené lhůty je Ústav oprávněn podle § 16 zákona č. 255/2012 Sb., o kontrole (kontrolní řád), ve znění pozdějších předpisů udělit kontrolované osobě pokutu do výše 500 000 Kč.
- Následuje zaslání „Protokolu o kontrole“ (lze se odvolat do 15 dnů) a do 90 dnů od provedení kontroly je pak vydán „Certifikát SVP pro výrobce“



ZENTIVA

- **Při porušení Zákona o léčivech (Zákon č. 378/2007 Sb., v.43 aktuální znění od 01.07.2025)**
- § 103-106 definují přestupky pro **provozovatele/výrobce (právnícké 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 bodě 11, 12, 13** tohoto paragrafu

Sankce pro „právnícké osoby“ (§ 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)

Audit FDA

Hodnocení je zasíláno do 30 dnů od provedení inspekce (EIR-Establishment Inspection Report).

Klasifikace:

- „Žádné opatření“ (NAI): bez nálezu, nebo hodnocení jen formou verbálních komentářů, doporučení
- „Dobrovolné opatření doporučeno“ (VAI) = Formulář FDA 483: zařízení může dobrovolně napravit své nedostatky a FDA nebude doporučovat žádná opatření. Písemná odpověď a plán nápravných opatření se požaduje do 15 dnů.
- „Oficiální opatření doporučeno“ (OAI): Warning Letter: zařízení je v nepřijatelném stavu z hlediska dodržování předpisů nebo v případě, kdy je odpověď na formulář 483 klasifikována jako nedostatečná. Písemná odpověď a plán nápravných opatření se požaduje do 15 dnů
- FDA změni klasifikaci inspekce OAI pouze poté, co společnost provede komplexní nápravná a preventivní opatření, která jsou ověřena následnou inspekcí FDA na místě.



ZENTIVA

IV. Praktická doporučení



ZENTIVA



ZENTIVA

- **Úvodní dojem je velmi důležitý!**
- Prostory **i okolí udržujte uklizené**, včetně zásuvek stolů a zamčených místností (správné značení)
- Na pracovišti 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.)**
- Prezентуйте 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, odkážte se na pokyny v předpisové dokumentaci



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



ZENTIVA

V. Nejčastější nedostatky





ZENTIVA

Jištění jakosti:

- Nejsou prováděny audity výrobců léčivých látek, externě zajišťovaných činností
- Změnová řízení – nejsou provedeny záznamy 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



ZENTIVA

Propouštění:

- 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

Pracovníci:

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



ZENTIVA

Prostory:

- Sklady – chybí teplotní mapy, nedostatek teplotních čidel
- Chybějící sledování skladovacích podmínek v meziskladech
- Špatný technický stav prostor - poškozené podlahy/stěny, zatékání
- Nedostatečná opatření proti hmyzu a hlodavcům (DDD) – chybějící analýza rizik pro rozmístění pastí
- Chybějící/neaktuální kvalifikace zařízení (zvláště po přestěhování)
- Chybějící změnové řízení pro úpravu prostorů
- Značení materiálů, prostor, armatur, zón
- Neoznačená nebo neodstraněná vadná zařízení ve výrobních prostorech



ZENTIVA



ZENTIVA

Dokumentace:

- Řízení dokumentace – nenastavení/nedodržení intervalu revize, stažení všech neplatných verzí, výskyt neřízených dokumentů
- Dostupnost předpisové dokumentace pro pracovníky, kteří podle ní mají pracovat na místě kde je činnost prováděna
- SMF neuvádí konkrétní informace, ale jen odkazy nebo je obecný, chybějící informace
- Rozdíly mezi předpisovou a záznamovou dokumentací
- Integrita dat: záznamy nejsou vyplňovány bezprostředně po provedení činnosti (hlavně v případě poruch zařízení), není zajištěna dohledatelnost dat (traceability) zajišťující rekonstrukci procesu
- Nedostatečná bilance potištěných obalů a produktů
- Nedostatečné vedení provozních deníků pro hlavní zařízení a přístroje
- Nesprávně prováděné opravy v dokumentech



ZENTIVA

Výroba:

- Chybí značení meziproduktů
- Není stanovena maximální doba skladování meziproduktu ve vazbě na stabilitu – např. u bulku
- Nedokonalá sanitace trvale umístěných pomocných zařízení (např. vysavačů)
- Chybí validace čisticích postupů, není zajištěna reprodukovatelnost procesů mytí, není provedeno toxikologické hodnocení pro validace vzorkovacích pomůcek, nezahrnuta špatně čistitelná místa
- Neprovedená kvalifikace a validace po transferu výroby
- Výrobní operace u termolabilních přípravků jsou 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, chybějící hodnocení efektivity nastavených CAPA
- Není monitorována biozátěž před sterilizací
- Neprováděn test integrity filtrů
- Chybějící nebo nedostatečná validace media fill
- Nedostatky v kroskontaminační strategii pro sterilní výrobu



ZENTIVA

Počítačové systémy:

- Chybí popis/seznam používaných systémů
- Není provedena validace systému, nebo je nedostatečná
- 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, hodnocení kritičnosti systému



ZENTIVA

Kontrola jakosti:

- Nedostatečný/nedefinovaný rozsah vzorkování a zkoušení výchozích látek a obalů
- Chybějící pravidla pro přejímání výsledků z atestu dodavatele vstupních surovin
- Není prováděna verifikace lékopisných metod a/nebo nedodržení lékopisných postupů stanovení (obecné články), neimplementovány změny lékopisu (změny v obecných člancích)
- Nevedou se primární záznamy o přípravách činidel, pomocných roztoků, mobilních fází, vzorků
- 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
- Nedostatečně prováděné OOS šetření, nenalezení kořenové příčiny, neprováděné hodnocení efektivity CAPA (velké množství lidských chyb)

Q & A



ZENTIVA