



Legislativní úvod ve výrobě léčiv – národní a právní předpisy EU v GMP

Správná výrobní praxe léčiv (GMP) od A do Z

3.června 2025



Legislativní úvod ve výrobě léčiv – obsah prezentace

- | | |
|---|--|
| 1 | Přehled pokynů a doporučení pro oblast výroby léčiv - legislativní požadavky a jejich interpretace v praxi |
| 2 | Smluvní podmínky mezi držitelem registrace humánního léčivého přípravku a držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků |
| 3 | Získání povolení pro vykonávání činnosti |
| 4 | Úvod k ICH Q9 |
| 5 | Požadavky na kvalifikace a validace v režimu SVP |

Legislativní úvod ve výrobě léčiv – obsah prezentace

1	Přehled pokynů a doporučení pro oblast výroby léčiv - legislativní požadavky a jejich interpretace v praxi
2	Smluvní podmínky mezi držitelem registrace humánního léčivého přípravku a držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků
3	Získání povolení pro vykonávání činnosti
4	Úvod k ICH Q9
5	Požadavky na kvalifikace a validace v režimu SVP

Systém legislativy EU

- nařízení (regulation)
 - **závazné pro všechny členské státy**
- směrnice (directive)
 - **závazné pro všechny členské státy**, ale musí být přeneseny do národních legislativ
- doporučení (recommendation)
 - nejsou závazné pro členské státy, ale je doporučeno jejich použití
- rozhodnutí (decision)
 - závazné pro **některé** členské státy
- pravidla (rules) a pokyny (guideline)
 - řídicí principy pro určitou oblast
 - jejich platnost není právně zakotvena

Přehled legislativy EU pro léčiva - Nařízení

- **Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004** ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a kterým se zakládá Evropská léková agentura, ve znění nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č.1901/2006.
- Nařízení Komise (ES) č. 658/2007 ze dne 14. června 2007 o pokutách za nesplnění některých povinností v souvislosti s registracemi udělenými podle nařízení č. 726/2004.
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č.1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) č.1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES)č.**726/2004**.
- Nařízení Rady (ES) č.141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění.
- Nařízením Komise (ES) č.**1234/2008**, o posuzování změn registrace humánních a veterinárních léčivých přípravků, ve znění nařízení Komise (EU) č. 712/2012 ze dne 3. srpna 2012, kterým se mění nařízení (ES) č.1234/2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č.1394/2007 (32007R1394), ze 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004.

Přehled legislativy EU pro léčiva - Směrnice

- **Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES** ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, ve znění směrnice 2002/98/ES, směrnice 2003/63/ES, směrnice 2004/24/ES, směrnice 2004/27/ES, nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006, nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007, směrnice 2008/29/ES, směrnice 2009/53/ES, směrnice 2009/120/ES.
- **Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES** ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, ve znění nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006.
- **Směrnice Komise 2005/28/ES** ze dne 9. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků.
- **Směrnice Komise 2003/94/ES** ze dne 8. října 2003, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi, pokud jde o humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky.

Přehled legislativy EU pro léčiva - Směrnice

- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/9/ES ze dne 11. února 2004 o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe (SLP).
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES ze dne 11. února 2004 o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se zásad správné laboratorní praxe a ověřování použití těchto zásad u zkoušek prováděných s chemickými látkami.
- Směrnice Rady 2001/18/ES ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolňování geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí, která zrušuje směrnici Rady 90/220/EHS.
- Směrnice Komise 2010/84/ES ze dne 15. prosince 2010, kterou se mění směrnice 2001/83/ES pokud jde o farmakovigilanci
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/62/EU ze dne 8. června 2011, kterou se mění směrnice 2001/83/ES, pokud jde o zabránění vstupu padělaných LP do legálního dodavatelského řetězce
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2012/26/EU ze dne 25. října 2012, kterou se mění směrnice 2001/83/ES, pokud jde o farmakovigilanci

Nařízení 726/2004

Regulation 726/2004 (EC)

...laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency" („...stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky")

Nařízení 726/2004

Regulation 726/2004 (EC)

- definice a rozsah - základní pravidla pro registraci a dozor nad léčivými přípravky pro humánní a veterinární použití
- autorizace (registrace) a dozor nad humánními léčivy
 - podávání a přezkoumávání žádostí – autorizace
 - dozor a sankce
 - farmakovigilance
- autorizace (registrace) a dozor nad veterinárními léčivy
 - podávání a přezkoumávání žádostí – autorizace
 - dozor a sankce
 - farmakovigilance

9

Nařízení 726/2004

Regulation 726/2004 (EC)

- EMA - odpovědnosti a administrativní struktura
 - úkoly agentury
 - finanční ustanovení
 - všeobecná ustanovení pro řízení agentury
- všeobecná a finanční ustanovení



10

Nařízení 726/2004

Regulation 726/2004 (EC)

- **EMA** - vydává pokyny a provádí:
 - koordinaci hodnocení jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků, které podléhají postupům registrace
 - přenos zpráv o hodnocení, souhrnů údajů o přípravku, označování a příbalových informací pro léčivé přípravky
 - koordinaci dozoru nad léčivými přípravky
 - doporučování max. limitů reziduí veterinárních léčivých přípravků
 - koordinaci ověřování dodržování zásad GMP, GLP a GCP



11

Směrnice 2001/83 EC

2001/83/EC "Community code relating to medicinal products for human use"

- definice
- rozsah působnosti
- umístění na trhu
- výroba a dovoz
- označení a příbalový leták
- klasifikace léčivých přípravků
- distribuce léčivých přípravků
- reklama
- farmakovigilance
- zvláštní ustanovení pro léčiva z lidské krve a plazmy
- dozor a sankce



Pokyny a pravidla EU

- **The Rules governing medicinal products in the European Community**
(Pravidla pro léčiva v rámci Evropského společenství)
 - vydávána od 1989
 - celkem 10 svazků



13

Pokyny a pravidla EU

- **Volume 1 Pharmaceutical legislation**
 - Zahrnuje výčet základních směrnic a regulativů týkajících se regulace humánních léčiv v EU.
- **Volume 2A Procedures for marketing authorisation**
 - **legislativní základ pro povolení prodeje a distribuce**
 - registrační procedury (centralizovaná, vzájemného uznávání, decentralizovaná) a změny v registraci
- **Volume 2B Presentation and content of the dossier-CTD/eCTD**
 - forma registračních dosiérů (moduly 1 - 5)
- **Volume 2C Regulatory Guidelines**
 - Obsahuje doplňující a vysvětlující pokyny (např. prodloužení registrací, změny v registraci atd.)
- **Volume 3 Scientific guidelines for medicinal products for human use**
 - sdružuje pokyny EC, ICH a EMA
 - požadavky na jakost, bezpečnost a účinnost

14

Pokyny a pravidla EU

Volume 4

Good Manufacturing practices

Medicinal products for human and veterinary use

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

- **základní zásady a požadavky na GMP**
- v českém překladu jako pokyny SÚKL (VYR)

<https://sukl.gov.cz/o-nas/pokyny-a-formulare/vyroba-leciv/>

15

Pokyny a pravidla EU

EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines

Introduction/Úvod

Part I

Chapter 1	Pharmaceutical Quality System/Farmaceutický systém jakosti
Chapter 2	Personnel/Personál
Chapter 3	Premise and Equipment/Prostory a zařízení
Chapter 4	Documentation/Dokumentace
Chapter 5	Production/Výroba
Chapter 6	Quality Control/Kontrola jakosti
Chapter 7	Outsourced activities/Externě zajišťované činnosti
Chapter 8	Complaints and Product Recall/Reklamáce a stahování výrobků
Chapter 9	Self Inspection/Vnitřní inspekce

16

Pokyny a pravidla EU

EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines

Part II **Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials**

Part III **GMP related documents**

Site Master File

Q9 Quality Risk Management

Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System

MRA Batch Certificate

Part IV **GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products**

Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products

17

Pokyny a pravidla EU

EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines

Annexes

Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

Annex 2 Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use

Annex 3 Manufacture of Radiopharmaceuticals

Annex 4 Manufacture of Veterinary Medicinal Products other than Immunological Veterinary Medicinal Products

Annex 5 Manufacture of Immunological Veterinary Medicinal Products

Annex 6 Manufacture of Medicinal Gases

Annex 7 Manufacture of Herbal Medicinal Products

Annex 8 Sampling of Starting and Packaging Materials

Annex 9 Manufacture of Liquids, Creams and Ointments

Annex 10 Manufacture of Pressurised Metered Dose Aerosol Preparation for Inhalation

18

Pokyny a pravidla EU

EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines

Annexes

Annex 11	Computerised Systems
Annex 12	Use of Ionising Radiation in Manufacture of Medicinal Products
Annex 13	Manufacture of Investigational Medicinal Products
Annex 14	Manufacture of Products derived from Human Blood or Human Plasma
Annex 15	Qualification and Validation
Annex 16	Certification by a Qualified Person and Batch Release
Annex 17	Parametric Release
Annex 19	Reference and Retention Samples
Annex 21	Importation of medicinal products

Glossary

19

Pokyny a pravidla EU

- **Volume 5 Pharmaceutical legislation**
 - **Veterinary medicinal products**
 - **Zahrnuje výčet základních směrnic a regulativů týkajících se regulace veterinárních léčiv v EU.**
- **Volume 6 Notice to applicants**
 - **Veterinary medicinal products**
- **Volume 6A Procedure for marketing authorisation**
 - **legislativní základ pro povolení prodeje a distribuce**
 - **registrační procedury (centralizovaná, vzájemného uznávání, decentralizovaná) a změny v registraci**
- **Volume 6B Presentation and content of the dossier**
 - **forma registračních dossier (část 1-4)**
- **Volume 6C Regulatory guidelines**

20

Pokyny a pravidla EU

- **Volume 7A General, efficacy, environmental risk assessment**
 - obecné pokyny
 - pokyny pro testování účinnosti veterinárních léčiv
 - ohodnocení rizika pro prostředí
- **Volume 7B Immunologicals, quality**
 - pokyny pro výrobu a kontrolu veterinárních imunologických preparátů
 - pokyny pro jakost
- **Volume 8 Maximum residue limits guidelines (MRL)**
 - uvádí požadavky na limity reziduí ve veterinárních léčivech
- **Volume 9A Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use**
- **Volume 9B Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use**
- **Volume 10 Clinical trials - klinické studie (6 dílů)**

21

Legislativa České republiky

Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech – účinnost od 31.12.2007).

Prováděcí předpisy:

- **vyhláška č. 229/2008 Sb.**, o výrobě a distribuci léčiv, ve znění pozdějších předpisů
- **vyhláška č. 228/2008 Sb.**, o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
- **vyhláška č. 106/2008 Sb.**, o správné praxi prodejců vyhrazených léčivých přípravků a o odborném kurzu prodejců vyhrazených léčivých přípravků
- **vyhláška č. 226/2008 Sb.**, o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
- **Český lékopis**

Legislativa USA

- regulace léčiv je prováděna centralizovaně
- kongres a senát schvalují zákony a nařízení s federálním působením
- na dodržování dohlíží FDA
- jednotlivé státy mají i své zákony, které nejsou v rozporu s federálními

Sbírka federálních nařízení (CFR, Code of Federal Regulations)

Oblast kosmetiky, potravin a léčiv je obsažena v kapitole "21 CFR, která se člení na části 1-1499 a zahrnuje např.:

- 11 Electronic records; electronic signatures
- 210 Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs; general
- 211 Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals
- 820 Quality system regulation

Ostatní předpisy a pokyny - ICH

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use

Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci farmaceutických výrobků pro humánní použití

Quality - farmaceutické a chemické jištění jakosti

- stability
- analytické validace
- nečistoty
- lékopisy
- jakost biotechnologických produktů
- specifikace
- GMP
- systém jakosti



<https://www.ich.org/page/search-index-ich-guidelines>

Ostatní předpisy a pokyny - ISO

ISO - International Organization for Standardization

(mezinárodní organizace pro normalizaci)

Mezinárodní organizace pro normalizaci (ISO) je síť 174 národních normalizačních orgánů

Členy ISO jsou nejvýznamnější normalizační organizace a každá země má pouze jednoho člena. Každý člen zastupuje ISO ve své zemi. V ČR je to Český úřad pro normalizaci, metrologii a zkušebnictví.

ISO 9001:2015 – Systémy managementu kvality

ISO 14644: Cleanrooms and associated controlled environments (7 částí)

<https://www.iso.org/home.html>

Ostatní předpisy a pokyny - PDA

PDA – Parenteral Drug Association

Asociace pro parenterální léčiva (PDA) se od svého založení v roce 1946 jako nezisková organizace věnuje vývoji vědecky podložených, praktických technických informací a odborných znalostí s cílem podpořit vědu a regulaci farmaceutické výroby

No. 1 Validation of Moist Heat Sterilization Processes: Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control

No. 3 Validation of Dry Heat Processes Used for Sterilization and Depyrogenation

No. 13 Fundamentals of a Microbiological Environmental Monitoring Program

No. 29 Points to consider Cleaning Validation

No. 49 Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation

<https://www.pda.org/>



Ostatní předpisy a pokyny - ISPE

ISPE - International Society for Pharmaceutical Engineering

(Mezinárodní společnost pro farmaceutické inženýrství)

ISPE je světová nezisková asociace, která se věnuje vzdělávání a rozvoji odborníků z oblasti farmaceutické výroby a jejich odvětví.

Vydává pokyny a doporučení pro jednotlivé oblasti inženýringu ve farmaceutické výrobě a jeho odvětvích.

- **Baseline Guides**
- **Good Practice Guides**
- **GAMP (Gode Automated Manufacturing Practice)**

Legislativní úvod ve výrobě léčiv – obsah prezentace

1	Přehled pokynů a doporučení pro oblast výroby léčiv - legislativní požadavky a jejich interpretace v praxi
2	Smluvní podmínky mezi držitelem registrace humánního léčivého přípravku a držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků
3	Získání povolení pro vykonávání činnosti
4	Úvod k ICH Q9
5	Požadavky na kvalifikace a validace v režimu SVP

Smluvní podmínky mezi držitelem registrace humánního léčivého přípravku a držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků

Registrace léčivého přípravku (LP):

- **Žádný LP nesmí být uveden na trh** v jakémkoliv členském státě (*Member State* - MS Evropské Unie (EU)), **pokud nebyl oprávněnou autoritou** příslušného MS **registrován** (v EU je používán výstižnější termín „*marketing authorisation*“ (MA), tedy oprávnění či povolení k prodeji nebo umístění na trh)
- Registrace může být udělena pouze žadateli o registraci, který má bydliště nebo je usazen na území některého z členských států
- Se žádostí o registraci musí být předloženo mimo jiné:
 - písemné potvrzení, že výrobce léčivého přípravku ověřil prostřednictvím auditů, že výrobce léčivé látky **dodržuje správnou výrobní praxi a pokyny**; toto písemné potvrzení musí obsahovat datum provedení auditu a prohlášení, že výsledek auditu potvrzuje, že výroba probíhá v souladu se správnou výrobní praxí a těmito pokyny
- Se žádostí o registraci musí být předloženo mimo jiné:
 - **identifikace všech výrobců a míst výroby a doklady o tom, že každý výrobce má povolení k výrobě léčivých přípravků**

Smluvní podmínky mezi držitelem registrace humánního léčivého přípravku a držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků

Zákon č. 378/2007 Sb.

Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)

- Léčivé přípravky jsou oprávněny vyrábět osoby, kterým byla tato činnost povolena Ústavem nebo Veterinárním ústavem.
- Povolení podléhá i výroba léčivých přípravků za účelem vývozu a výroba meziproduktů léčivých přípravků.
- Povolení k výrobě se rovněž požaduje pro dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí, přičemž osoba zajišťující tento dovoz musí mít k dispozici pro každou šarži léčivého přípravku doklad o kontrolách jakosti provedených v souladu s registrační dokumentací
- Povolení k výrobě léčivých přípravků podle odstavce 1 (dále jen "povolení k výrobě") podléhají výroba úplná, výroba dílčí i jakékoli výrobní postupy, včetně přebalování, balení nebo úpravy balení

Smluvní podmínky mezi držitelem registrace humánního léčivého přípravku a držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků

Zákon č. 378/2007 Sb.

Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)

- **Povinnosti výrobce humánních léčivých přípravků**

- zajistit trvale a nepřetržitě služby nejméně jedné kvalifikované osoby pro oblast výroby humánních léčivých přípravků (dále jen "kvalifikovaná osoba výrobce")
- zajistit, aby všechny výrobní činnosti vztahující se k registrovaným léčivým přípravkům byly prováděny v souladu s právními předpisy, registrační dokumentací a rozhodnutím o registraci
- vytvořit a udržovat systém kontroly jakosti a zajišťovat podmínky pro činnost útvaru kontroly jakosti
- zajistit osobu odpovědnou za kontrolu jakosti, která je dostatečně odborně způsobilá pro tento účel
-**toto se vztahuje i na kontraktační výrobu!**

Smluvní podmínky mezi držitelem registrace humánního léčivého přípravku a držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků

Volume 4 Good manufacturing practice - Kap. 7 Externě zajišťované činnosti

- **Veškeré činnosti podléhající Pokynům pro správnou výrobní praxi, které jsou zajišťovány externě, mají být řádně definovány, schváleny a kontrolovány tak, aby nedocházelo k nesprávným výkladům, jejichž důsledkem by mohla být nevyhovující jakost produktu nebo operace.**
- Pokud jsou držitel rozhodnutí o registraci a výrobce odlišné subjekty, je nutno uzavřít náležité dohody zohledňující zásady popsané v kapitole 7 pravidel SVP
- Mezi objednatelem a příjemcem smlouvy musí existovat **písemná smlouva**, která jednoznačně stanoví povinnosti obou stran.
- Systém řízení jakosti objednatele musí jasně definovat **způsob, jakým bude kvalifikovaná osoba, která propouští jednotlivé šarže produktu k prodeji, uplatňovat svou plnou zodpovědnost.**

Smluvní podmínky mezi držitelem registrace humánního léčivého přípravku a držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků

Volume 4 Good manufacturing practice - **Kap. 7 Externě zajišťované činnosti**

- Farmaceutický systém jakosti objednatele má zahrnovat **kontrolu a přezkoumání všech externě zajišťovaných činností**.
- Objednatel nese **konečnou odpovědnost** za existenci procesů zajišťujících kontrolu externě zajišťovaných činností
- Objednatel má příjemci smlouvy poskytnout **veškeré informace** a znalosti nutné k řádnému provedení externě zajišťovaných činností v souladu s platnými předpisy a registrací příslušného přípravku.
- Objednatel je odpovědný za **přezkoumání a hodnocení** záznamů a výsledků souvisejících s externě zajišťovanými činnostmi.
- Objednatel má **sledovat a hodnotit činnost příjemce smlouvy** a rovněž identifikaci a realizaci nutných zlepšení.
- Smlouva má objednateli umožňovat **provedení auditu** externě zajišťovaných činností prováděných příjemcem smlouvy nebo jeho subdodavateli.

Smluvní podmínky mezi držitelem registrace humánního léčivého přípravku a držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků

Volume 4 Good manufacturing practice - **Kap. 7 Externě zajišťované činnosti**

- Příjemce smlouvy **musí být schopen** provádět práci zadanou objednatelem uspokojivým způsobem, tedy mít k dispozici odpovídající prostory, zařízení, znalosti, zkušenosti a způsobilý personál.
- Příjemce smlouvy má **zajistit**, aby veškeré produkty, suroviny a znalosti mu dodané a poskytnuté byly **vhodné pro zamýšlený účel**.
- Příjemce smlouvy **nesmí zadat žádnou část práce** svěřené mu na základě smlouvy třetí straně bez předchozího souhlasu objednatele a bez schválení příslušného ujednání.
- Příjemce smlouvy **nesmí provádět neschválené změny** v rozporu s podmínkami smlouvy, které by pro objednatele mohly mít nepříznivý dopad na jakost externě zajišťovaných činností.
- Příjemce smlouvy má být srozuměn s tím, že externě zajišťované činnosti včetně smluvních analýz mohou být **předmětem kontroly ze strany odpovědných orgánů**.

Legislativní úvod ve výrobě léčiv – obsah prezentace

1	Přehled pokynů a doporučení pro oblast výroby léčiv - legislativní požadavky a jejich interpretace v praxi
2	Smluvní podmínky mezi držitelem registrace humánního léčivého přípravku a držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků
3	Získání povolení pro vykonávání činnosti
4	Úvod k ICH Q9
5	Požadavky na kvalifikace a validace v režimu SVP

Povolení k výrobě léčivých přípravků

Zákon č. 378/2007 Sb.

Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)

- **Povolení k výrobě léčivých přípravků** podléhají
 - výroba úplná,
 - výroba dílčí,
 - jakékoli výrobní postupy, včetně přebalování, balení nebo úpravy balení.
- Ústav nebo Veterinární ústav může povolit, aby výrobci léčivých přípravků v odůvodněných případech zadali provedení určitých stupňů výroby nebo kontrolu jiným osobám; jde-li o osoby provozující činnost v České republice, musí být takové osoby výrobci léčivých přípravků nebo kontrolními laboratoři.
- Odpovědnost za škodu výrobce léčivých přípravků, který část výroby zadal, v takovém případě zůstává nedotčena.
- Žádost o povolení k výrobě podávají fyzické nebo právnické osoby Ústavu nebo Veterinárnímu ústavu.

Povolení k výrobě léčivých přípravků

Zákon č. 378/2007 Sb.

Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)

• **Kontrolní laboratoř:**

- Kontrolní laboratoři se rozumí laboratoř ověřující jakost léčivých přípravků, léčivých látek, pomocných látek, meziproduktů či obalů, včetně dílčího zkoušení.
- Činnost kontrolní laboratoře podléhá povolení Ústavu nebo Veterinárního ústavu na základě žádosti fyzické nebo právnické osoby.
- Žádost musí obsahovat údaje o žadateli, údaje o předmětu žádosti a její odůvodnění
- Jde-li o výrobce léčivých přípravků, zahrnuje povolení k výrobě i oprávnění tohoto výrobce provádět kontrolu.
- Provozovatel kontrolní laboratoře je povinen předem požádat Ústav nebo Veterinární ústav o změnu povolení k činnosti kontrolní laboratoře v případě jakékoli zamýšlené změny.

Povolení k výrobě léčivých přípravků

Zákon č. 378/2007 Sb.

Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)

• **Dovozce, výrobce a distributor léčivých látek**

- Dovozci, výrobci a distributoři léčivých látek určených k použití v humánních nebo ve veterinárních léčivých přípravcích, kteří mají sídlo nebo místo podnikání anebo organizační složku podniku v České republice, oznámí Ústavu, jde-li o léčivou látku určenou k použití v humánním léčivém přípravku, nebo Veterinárnímu ústavu, jde-li o léčivou látku určenou k použití ve veterinárním léčivém přípravku, svou činnost, a to nejpozději 60 dnů před zamýšleným zahájením činnosti.
- Oznamovatel je povinen jedenkrát ročně sdělit Ústavu nebo Veterinárnímu ústavu všechny změny týkající se údajů uvedených v oznámení.
- Veškeré změny, které mohou mít vliv na jakost nebo bezpečnost léčivých látek, které jsou vyráběny, dováženy či distribuovány, oznamovatel Ústavu nebo Veterinárnímu ústavu sdělí neprodleně.
- Plnění požadavků správné výrobní praxe pro léčivé látky se dokládá certifikátem správné výrobní praxe pro výrobce léčivých látek.
- Dovážet ze třetích zemí lze pouze takové léčivé látky určené k použití v humánních léčivých přípravcích, které byly vyrobeny v souladu se správnou výrobní praxí pro léčivé látky.

Legislativní úvod ve výrobě léčiv – obsah prezentace

1	Přehled pokynů a doporučení pro oblast výroby léčiv - legislativní požadavky a jejich interpretace v praxi
2	Smluvní podmínky mezi držitelem registrace humánního léčivého přípravku a držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků
3	Získání povolení pro vykonávání činnosti
4	Úvod k ICH Q9
5	Požadavky na kvalifikace a validace v režimu SVP

ICH Q9 – Řízení rizik pro jakost

Volume 4 Good manufacturing practice - **Kap.1 Farmaceutický systém jakosti**

- Výrobce musí vyrábět léčivé přípravky tak, aby zajistil, že jsou vhodné pro zamýšlený účel, odpovídají požadavkům registrace nebo povolení klinického hodnocení a nevystavují pacienty riziku vyplývajícímu z nedostatečné bezpečnosti, jakosti či účinnosti.
- Za dosažení tohoto cíle nese odpovědnost vyšší vedení a podílejí se na něm mnohá oddělení na všech úrovních společnosti, její dodavatelé a distributoři.
- Ke spolehlivému dosažení tohoto cíle jakosti musí existovat komplexně navržený a správně zavedený farmaceutický systém jakosti zahrnující správnou výrobní praxi a **řízení rizik pro jakost**.
- Řízení rizik pro jakost je systematický proces pro hodnocení, kontrolu, komunikaci a přezkoumání rizik pro jakost léčivých přípravků. Může být použito jak prospektivně, tak retrospektivně.

ICH Q9 – Řízení rizik pro jakost

Pokyn ICH Q9

- použitelný pro jakoukoliv etapu životního cyklu a pro libovolný typ produktů včetně substancí (API) a biotechnologických produktů:

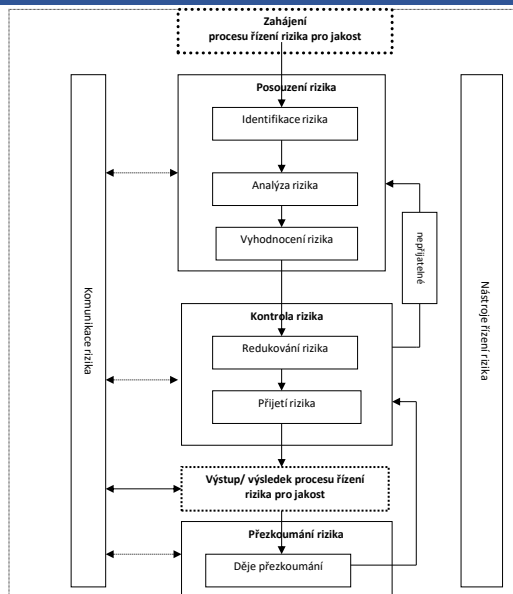
- ✓ vývoj
- ✓ výroba
- ✓ balení
- ✓ distribuce
- ✓ inspekce
- ✓ validace

ICH Q9 – Řízení rizik pro jakost

Celý proces zahrnuje několik oblastí:

- odpovědnosti
- zahájení procesu řízení rizik
- posouzení rizika
 - identifikace
 - analýza
 - vyhodnocení
- kontrola rizika
 - snížení rizik
 - přijetí rizik
- komunikace rizika
- přehled (revize, přezkoumání) rizika

ICH Q9 – Řízení rizik pro jakost



ICH Q9 – Řízení rizik pro jakost

- Řízení rizik má být součástí procesu zabezpečování jakosti.
- Má být nastaven mechanismus pro přezkoumávání nebo monitorování řízení rizik.
- Výstupy procesu řízení rizik mají být přezkoumávány z pohledu nejnovějších znalostí a zkušeností.
- Přezkoumání má být logickým pokračováním procesu přijetí rizika, ať už se jedná o události
 - plánované (např. přehled o produktu, inspekce, audity, kontrola změn)
 - neplánované (např. vyšetřování odchylek a selhání, stažení výrobku)
- Frekvence přezkoumání má být založena na úrovni rizika.
- Přezkoumávání řízení rizik by mělo zahrnovat zvážení rozhodnutí o přijetí rizika.

Legislativní úvod ve výrobě léčiv – obsah prezentace

1	Přehled pokynů a doporučení pro oblast výroby léčiv - legislativní požadavky a jejich interpretace v praxi
2	Smluvní podmínky mezi držitelem registrace humánního léčivého přípravku a držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků
3	Získání povolení pro vykonávání činnosti
4	Úvod k ICH Q9
5	Požadavky na kvalifikace a validace v režimu SVP

Požadavky na kvalifikace a validace

Volume 4 Good manufacturing practice - **Kap.15 Kvalifikace a validace**

- Tento doplněk popisuje principy kvalifikace a validace, které se vztahují na prostory, zařízení, média a procesy používané k výrobě léčivých přípravků, a lze ji použít i jako volitelné vodítko pro léčivé látky bez zavedení dalších požadavků do EudraLex, svazek 4, části II.
- SVP požaduje, aby výrobci kontrolovali kritické aspekty svých konkrétních operací prostřednictvím kvalifikace a validace v celém životním cyklu přípravku a procesu.
- Veškeré plánované změny prostor, zařízení, médií a procesů, které mohou ovlivnit jakost přípravku, je třeba formálně zdokumentovat a posoudit dopad na validovaný stav nebo kontrolní strategii.
- Dále je třeba validovat i počítačové systémy používané ve výrobě léčivých přípravků v souladu s požadavky stanovenými doplňkem 11.

Požadavky na kvalifikace a validace

Volume 4 Good manufacturing practice - **Kap.15 Kvalifikace a validace**

- Veškeré činnosti kvalifikace a validace mají být plánované a mají zohledňovat životní cyklus prostor, zařízení, médií, procesů a přípravku.
- Činnosti kvalifikace a validace mohou provádět pouze patřičně vyškolení pracovníci, kteří budou dodržovat schválené postupy.
- Klíčové prvky programu kvalifikace a validace daného pracoviště musejí být jasně definovány a zdokumentovány v řídicím plánu validace (Validation Master Plan, (VMP) nebo v odpovídajícím dokumentu.
- Při činnostech kvalifikace a validace se uplatňuje přístup řízení rizik jakosti.
- Způsob, jakým se posouzení rizik používá pro podporu činností kvalifikace a validace, je třeba jednoznačně zdokumentovat.
- Do prací kvalifikace a validace se zapracují příslušné kontroly, aby se zajistila integrita všech získávaných údajů.

Požadavky na kvalifikace a validace

FÁZE KVALIFIKACE PRO ZAŘÍZENÍ, PROSTORY, MÉDIA A SYSTÉMY

- **Specifikace uživatelských požadavků (User Requirements Specification, URS)**
 - Soubor vlastnických, uživatelských a technických požadavků nezbytných a dostatečných pro vytvoření proveditelného návrhu splňujícího účel systému.
- **Kvalifikace návrhu (Design qualification, DQ)**
 - Zdokumentované ověření toho, že návrh prostor, systémů a zařízení vyhovuje zamýšlenému účelu.
- **Funkční zkoušky na straně dodavatele/pracoviště (Factory acceptance testing,(FAT) /Site acceptance testing (SAT)**
 - Zařízení může v případě potřeby hodnotit dodavatel před dodáním nebo při instalaci na místě.
- **Instalační kvalifikace (Installation qualification, IQ)**
 - Zdokumentované ověření toho, že prostory, systémy a zařízení, tak jak jsou instalovány nebo upraveny, vyhovují schválenému návrhu a doporučením výrobce.
- **Operační kvalifikace (Operational qualification, OQ)**
 - Zdokumentované ověření toho, že prostory, systémy a zařízení v podobě, v níž jsou instalovány nebo upraveny, pracují tak, jak je zamýšleno, a to v celém předpokládaném operačním rozsahu.

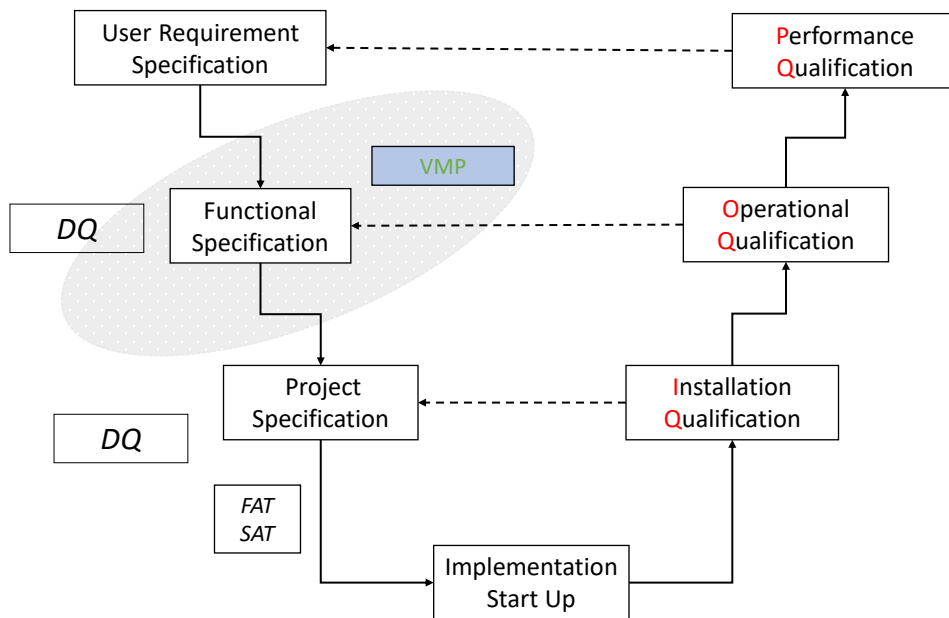
Požadavky na kvalifikace a validace

FÁZE KVALIFIKACE PRO ZAŘÍZENÍ, PROSTORY, MÉDIA A SYSTÉMY

▪ Procesní kvalifikace (Performance qualification, PQ)

- Zdokumentované ověření toho, že systémy a zařízení mohou účinně a reprodukovatelně pracovat podle schváleného výrobního postupu a specifikací přípravku.
- PQ má běžně následovat po úspěšném dokončení IQ a OQ.
- V některých případech však může být vhodné její provedení ve spojení s OQ nebo s validací procesů.
- PQ má zahrnovat, mimo jiné, zkoušky s použitím výrobních materiálů, kvalifikovaných náhražek nebo simulovaného produktu, o nichž je prokázáno, že za běžných provozních podmínek se chovají stejně jako velikosti šarže nejhoršího případu.
- Četnost odběru vzorků uplatňovaná pro potvrzení procesu kontroly má být zdůvodněna.
- Zkoušky mají pokrývat provozní rozmezí zamýšleného procesu, pokud není z fází vývoje k dispozici zdokumentovaný průkaz potvrzující provozní rozmezí.

Požadavky na kvalifikace a validace



50

Požadavky na kvalifikace a validace

REKVALIFIKACE

- Zařízení, prostory, média a systémy je třeba hodnotit v odpovídající četnosti, aby se potvrdilo, že jsou neustále pod kontrolou.
- V případech, kdy je rekvalifikace nutná a provádí se v určitém časovém období, je třeba toto období odůvodnit a stanovit kritéria hodnocení.
- Dále je nutno posoudit možnost drobných změn během času.

Požadavky na kvalifikace a validace

VALIDACE PROCESŮ

- Validace procesu stanoví, zda proces může důsledně splňovat všechny atributy jakosti a procesní parametry, které se považují za významné pro zajištění validovaného stavu a přijatelnou jakost přípravku.
- Základ, podle něhož byly procesní parametry a atributy jakosti klasifikovány jako kritické či nekritické, je třeba jednoznačně zdokumentovat, přičemž se zohlední výsledky posouzení rizik veškerých činností.
- Validace procesů u nových přípravků musí pokrývat všechny síly, které mají být uvedeny na trh, a všechna místa výroby. Postup „bracketing“ může být odůvodněný u nových přípravků na základě rozsáhlých znalostí o procesu z vývojové fáze ve spojitosti s příslušným probíhajícím programem ověřování.
- Obvykle mají být šarže vyráběné pro validaci procesu o téže velikosti jako šarže zamýšlené komerční výroby, přičemž použití jakýchkoliv jiných velikostí šarží musí být odůvodněné
- Zařízení, prostory, média a systémy používané pro validaci procesů mají být kvalifikované. Metody zkoušení je třeba validovat pro daný účel jejich použití.

Požadavky na kvalifikace a validace

OVĚŘENÍ DOPRAVY

- Konečné léčivé přípravky, hodnocené léčivé přípravky, nerozplněné přípravky a vzorky se musejí z místa výroby přepravovat v souladu s podmínkami stanovenými v rozhodnutí o registraci, schválenými údaji na obalu, souborem specifikací přípravku nebo tak, jak odůvodní výrobce.
- Je třeba provést posouzení rizik, aby se zvažil vliv proměnných v procesu přepravy kromě těch podmínek, které podléhají nepřetržité kontrole a sledování, např. zpoždění během přepravy, selhání monitorovacích přístrojů, doplnění tekutého dusíku, citlivost přípravku a další relevantní faktory.

VALIDACE ZKUŠEBNÍCH METOD

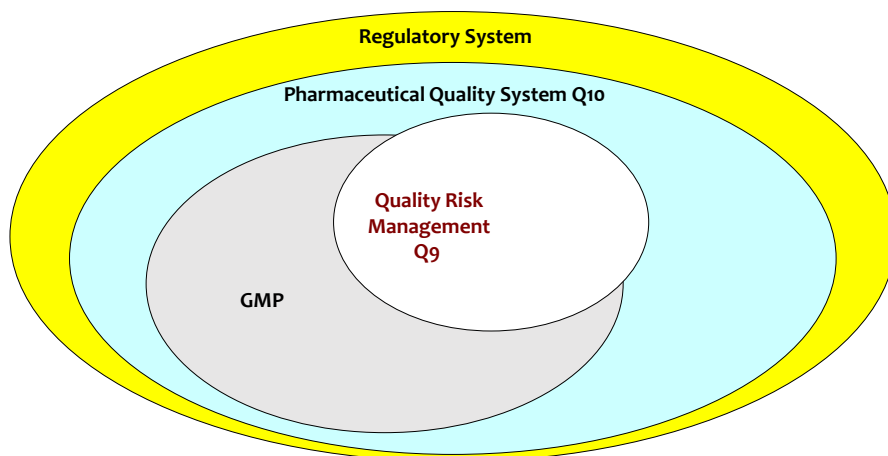
- Veškeré analytické zkušební metody používané při kvalifikaci, validaci nebo postupech čištění je třeba podle potřeby validovat s odpovídajícím limitem detekce a kvantifikace
- Tam, kde se provádí mikrobiální zkoušení přípravku, je nutno metodu validovat, aby se potvrdilo, že přípravek neovlivňuje oživení mikroorganismů.
- Tam, kde se provádí mikrobiální zkoušení povrchů v čistých místnostech, je třeba zkušební metodu podrobit validaci, aby se potvrdilo, že dezinfekční přípravky neovlivňují schopnost oživení mikroorganismů.

Požadavky na kvalifikace a validace

VALIDACE ČIŠTĚNÍ

- Validaci čištění je nutno provádět, aby se potvrdila účinnost jakéhokoliv postupu čištění, a to pro veškerá zařízení přicházející do kontaktu s přípravkem.
- Simulační činidla lze používat, je-li to řádně vědecky zdůvodněno.
- Tam, kde jsou seskupeny podobné typy zařízení, očekává se odůvodnění konkrétního zařízení vybraného pro validaci čištění.
- Optická kontrola čistoty tvoří důležitou součást akceptačních kritérií pro validaci čištění. Obecně není přijatelné použití pouze tohoto samotného kritéria.
- Za přijatelný přístup se nepovažuje ani opakované čištění a přezkušování, dokud nejsou získány přijatelné výsledky reziduí.
- Limity pro přenos reziduí přípravku mají vycházet z toxikologického vyhodnocení^[1]. Odůvodnění zvolených limitů má být zdokumentováno v posouzení rizik, které zahrne veškeré podpůrné odkazy.
- Limity je třeba stanovit pro odstranění veškerých použitých čisticích prostředků. Akceptační kritéria mají zohledňovat potencionální kumulativní účinek různých položek v průběhu procesu, v němž se zařízení používá.

Závěr



Děkuji Vám za pozornost
Otázky?



topgmpconsult@gmail.com

www.topgmp.com

