|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| O:\- O R G A N I Z A Č N Í   N O R M Y\PODKLADY PRO ON - logo\logo FNOL pro Sm.jpg | **FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC****Klinika nukleární medicíny****Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc** + 420 588 441 111, e-mail: info@fnol.cz |  |
|  |
| **SITE MASTER FILE** |
| **Dokument o místě výroby** |
|  |
| **1. vydání ze dne:** |  | **Skartační znak: A** |
| verze: |  |  |
| **Účinnost od:** |  | **Stupeň důvěrnosti: N1** |
|  |
|  | **Jméno** | **Funkce** | **Datum** | **Podpis** |
| **Vypracoval** |  |  |  |  |
| **Kontroloval** |  |  |  |  |
| **Schválil** |  |  |  |  |

obsah

# Všeobecné informace o výrobci

Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL) je jedním z největších lůžkových zařízení v České republice a je součástí sítě devíti fakultních nemocnic přímo řízených Ministerstvem zdravotnictví ČR a je největším zdravotnickým zařízením v Olomouckém kraji. Součástí FNOL je Klinika nukleární medicíny (KNM), která provádí nejen standardní diagnostická scintigrafická vyšetření, ale jeho součástí je rovněž pracoviště PET/CT vybavené dvěma kamerami, které umožňují lepší využití širšího spektra radiofarmak. Na pracovišti KNM byly v roce 2023 vybudovány prostory, které jsou určeny pro výrobu nových radiofarmak nejen pro účely klinických studií.

## Kontaktní informace výrobce

|  |  |
| --- | --- |
| Název: | Fakultní nemocnice Olomouc |
| Sídlo: | Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc |
| IČ: | 00098892 |
| Statutární zástupce: | prof. MUDr. Roman Havlík, PhD. (ředitel nemocnice) |
| Kontakty (telefon, e-mail, web): | +420 588 441 111, info@fnol.cz, www.fnol.cz |

## Kontaktní informace místa výroby

|  |  |
| --- | --- |
| Název: | Klinika nukleární medicíny (budova X2) |
| Sídlo: | *doplnit adresu pracoviště* |
| Identifikační číslo (GPS souřadnice): | 49.584479, 17.238586 |
| Kontakty (telefon, e-mail, web): | +420 588 443 650, knm@fnol.cz, https://knm.fnol.cz/ |
| Zástupce (odpovědná osoba): | PharmDr. Lubor Urbánek, Ph.D.  |
| Kontakty (telefon, e-mail): | +420 588 444 270, lubor.urbanek@fnol.cz |
| Nepřetržitý kontakt pro řešení závad jakosti | +420 777 975 793 |

## Farmaceutické výrobní činnosti, které budou vykonávány v daném pracovním místě na základě povolení k výrobě

### **Platná povolení k výrobě nebo k činnosti laboratoře**

Klinika nukleární medicíny prozatím nedisponuje povolením k výrobě ani k činnosti kontrolní laboratoře, proto není příloha 1 dotazníku součástí tohoto SMF. KNM je však držitelem platného oprávnění SÚJB pro nakládání se zdrojem ionizujícího záření ve smyslu jejich používání pro diagnostické a terapeutické účely v nukleární medicíně.

### **Stručný popis výroby**

V rámci zamýšlených výrobních činností výrobce neplánuje dovoz, vývoz ani distribuci hodnocených léčivých přípravků vyrobených v souladu s pokyny Správné výrobní praxe. Všechny léčivé přípravky vyrobené v místě jsou určeny k okamžitému podání pacientovi ve FNOL, proto operace vývozu ani distribuce vzhledem k povaze radiofarmak nejsou možné.

Zjednodušené procesní schéma popisující jednotlivé výrobní kroky je uvedeno v obrázku č. 1 na straně 4.

Výroba léčivého přípravku je na KNM iniciována objednávkou (žádankou) ze strany zadavatele klinického hodnocení. Na základě této objednávky jsou propuštěny veškeré potřebné a schválené vstupní suroviny, včetně obalových materiálů. Dle příslušné výrobní instrukce je vyrobena šarže příslušného léčivého přípravku (radiofarmaka), která je současně asepticky zabalena do primárního obalu. Všechny výrobní operace probíhají také v souladu s Atomovým zákonem č. 263/2016 Sb., v platném znění a s vyhláškou č. 307/2002 Sb. o radiační ochraně, v platném znění. Po balení je léčivý přípravek přesunut na oddělení kontroly kvality, kde probíhá výstupní analýza léčivého přípravku. Porovnáním získaných analytických údajů s propouštěcí specifikací je léčivý přípravek propuštěn a následně podán pacientovi ve FNOL. V případě, že analytická data prokázala výsledek odlišný od propouštěcí specifikace je léčivý přípravek zamítnut a likvidován definovaným a bezpečným postupem.

Obr. č. 1: Zjednodušené schéma výrobního procesu v místě výroby



### **Přehled vyráběných produktů**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **název přípravku** | **léková forma** | **název léčivé látky** |
|  | *sterilní injekční roztok* | *68Ga-deferoxamin* |
|  |  |  |

### **Seznam inspekcí SVP v místě výroby během posledních 5 let**

KNM doposud není držitelem certifikátu Správné výrobní praxe a prozatím žádná inspekce ze strany státních autorit nebyla provedena, proto nebude přiložena příloha 3 dotazníku.

### **Jiné výrobní aktivity prováděné v místě výroby**

V rámci výroby bude zařazena kontrola kvality, která bude prováděna v laboratoři výstupní kontroly. Na základě těchto analytických výsledků budou vystavovány certifikáty kvality pro jednotlivé šarže vyrobeného léčivého přípravku.

# Systém řízení jakosti výrobce

## Systém řízení jakosti

Vrcholovým dokumentem systému řízení kvality je Politika kvality, kterou vedení výroby pravidelně aktualizuje v souladu s cíli kvality a zjištěnými riziky. Pro aktualizaci politiky kvality vedení využívá předem definovaných cílů kvality, jejichž dosažení je monitorováno pomocí indikátorů kvality, kterou jsou stanovovány v souladu s metodou SMART. Indikátory kvality jsou vyhodnocovány v ročním intervalu a jsou součástí přezkoumání systému managementu. Do přezkoumání je zařazeno také přezkoumání kvality produktu, tzv. Product Quality Review (PQR), které hodnotí kvalitu všech vyrobených šarží daného produktu v kalendářním roce. V rámci systému řízení kvality je také využívána analýza rizik, jejíž výsledky dlouhodobě přispívají ke zlepšování celého systému kvality.

Veškeré činnosti související s výrobou jsou prováděny dle definovaných pracovních postupů a o všech činnostech jsou prováděny záznamy, které jsou dokladem o provedených činnostech, včetně času, místa a identifikace pracovníka, který činnost vykonal. Součástí systému řízení kvality jsou jednotlivé dokumentační vrstvy, které jsou uvedeny v následujícím schématu. Systém řízení jakosti je nastaven dle pokynů vydaných SÚKL jako VYR-32 kapitola 1, v platném znění.

Obr. č. 2: Schéma dokumentačních vrstev

Pracovní postupy defunují pravidla pro procesy výběru a schvalování dodavatelů vstupních surovin a obalových materiálů, včetně jejich kontroly kvality při přijetí na sklad a před uvolněním do výroby. Jsou stanoveny postupy pro vlastní výrobu léčivého přípravku, balení do primárního obalu, jeho kontrolu kvality a následné propuštění k použití u pacienta. Povaha radiofarmak vyráběných na KNM neumožňuje jejich delší skladování nebo následnou distribuci mimo FNOL. Všechny výrobní postupy, včetně zařízení používaných ve výrobě a následné kontrole kvality jsou validovány. Validační politika a všechny související procesy jsou blíže popsány v kapitole 6.2.

Mimo hlavní procesy výroby jsou v řízené dokumentaci popsány také postupy pro čištění a dezinfekci výrobních zařízení a prostor, včetně pravidelné údržby a tam, kde je to nutné pravidelného servisu, případně validací. Bližší popis procesů vztahující se k prostorám a zařízení je uveden v kapitole 4. Metodickým pokynem je také definován postup pro výběr nových pracovníků, včetně popisu jejich zaškolení a následného adaptačního programu, který musí absolvovat před samostaným vykonáváním svěřených pracovních povinností, definovaných v pracovní náplni. Personální záležitosti jsou blíže popsány v kapitole 3 tohoto SMF.

V případě, že vyvstane potřeba v některém ze stávajících procesů, produktů nebo výrobním postupu provést změnu je postupováno v souladu s pokynem pro změnové řízení v rámci kterého je změna nejprve jasně definována, následně vyhodnocena s ohledem na jednotlivé zdroje, poté schválena vedením a následně zavedena do praxe. O takových změnách se vedou záznamy, dle požadavků zmiňovaného pracovního postupu.

Systém řízení kvality je pravidelně kontrolován a prověřován nejen ze strany státních autorit, ale zároveň probíhají dle stanoveného programu interní audity jednotlivých oblastí tak, aby byla zabráněno vzniku případných rizik, která by mohla vést k ohrožení kvality vyráběného léčivého přípravku.

* Stručný popis výroby, dovozu, vývozu, distribuce a dalších činností:
* Výroba léčivých přípravků:

Výrobní prostory jsou umístěny v 2. nadzemním patře budovy X2 na Klinice nukleární medicíny (KNM) ve FN Olomouc. Tvoří je několik na sebe navazujících místností se samostatným vchodem a regulovaným přístupem. Prostory jsou navrženy, vybaveny a udržovány tak, aby splňovaly podmínky pro výrobu radiofarmak. Veškeré činnosti se vstupními materiály a konečnými produkty probíhají podle písemných postupů. Konečné produkty musí splňovat specifikaci a vyhovět všem požadavkům na jakost.

# Systém řízení jakosti výrobce

## Farmaceutický systém jakosti

* + Popis systémů řízení jakosti a odkaz na použité normy

Systém řízení jakosti je součástí systému organizačních norem FNOL. Základní pravidla provozu pracoviště definuje Provozní řád Řd-004-22 (KNM). Farmaceutický systém jakosti je vybudován v souladu s pokynem VYR-32, Kapitola 1 v platném znění. KNM využívá pro tvorbu řízené dokumentace směrnic a metodických pokynů vydávaných ve FN Olomouc. Základním řídícím dokumentem popisujícím vznik veškeré dokumentace systému řízení kvality je metodický pokyn MP-G001-01 Řízení dokumentů a záznamů na pracovištích se zavedeným systémem managementu kvality. Základním dokumentem popisujícím systém jakosti je Příručka kvality. Další vrstvy dokumentů jsou uvedeny v následujícím schématu.

Dokumentační vrstvy systému managementu

* + Odpovědnosti vztahující se k udržování systému jakosti

Organizační schéma FNOL (anebo pouze KNM FNOL?) a popisy pracovních funkcí vedoucích pracovníků společnosti jsou uvedeny v dokumentu … . Níže jsou uvedeny základní odpovědnosti pracovníků, v rámci udržování systému jakosti.

Vedoucí jištění kvality (QA) KNM

* řízení systému jakosti výroby radiofarmak na KNM
* kontrola dodržování zásad Správné výrobní praxe
* komunikace s výrobci a dodavateli surovin, zajištění aktuální dokumentace k nakupovaným surovinám a obalům
* propouštění léčivých přípravků (radiofarmak) v souladu se zásadami Správné výrobní praxe
* certifikace šarží léčivého přípravku v souladu s VYR 32 Pokyny pro SVP – Doplněk 16, verze 2 a platnou registrační dokumentací.

Vedoucí kontroly jakosti (QC) KNM

* kontrola jakosti prováděná v Kontrolní analytické laboratoři KNM, v souladu s SVP a platnou řízenou dokumentací (kontrola kvality vstupních surovin a konečných produktů)
* kontrola výsledků analýz prováděných ve smluvní laboratoři
* odběr a skladování referenčních vzorků farmaceutických surovin, léčivých přípravků;
* provádění stabilitních studií

Kvalifikovaná osoba (QP) KNM

* kontrola dodržování zásad Správné výrobní praxe
* propouštění léčivých a pomocných látek a léčivých přípravků v souladu se zásadami Správné výrobní praxe
* certifikace šarží léčivého přípravku v souladu s VYR 32 Pokyny pro SVP – Doplněk 16, verze 2 a platnou registrační dokumentací

Vedoucí výroby radiofarmak KNM

* nákup farmaceutických surovin od kvalifikovaných dodavatelů dle platných specifikací
* nákup obalových materiálů
* realizace výrobních procesů v souladu s řízenou dokumentací a pravidly SVP, dodržování schválených technologických postupů
* označování výrobků a vytváření průvodní dokumentace
* dohlížení na správné vyplňování záznamové dokumentace
* evidence odchylek vzniklých při výrobě
* udržování čistoty v ČP a ostatních prostorách výroby
* preventivní údržba budov a zařízení výrobních prostor

Přednosta kliniky KNM

* řízení a dohled na chod kliniky
* řízení kooperace jednotlivých skupin pracovníků KNM (lékař, farmaceut, fyzik, radiologický asistent, laborant) za účelem bezpečné přípravy a výroby kvalitních radiofarmak, jejich správné aplikace a vyhodnocování výsledků
* zajištění dodržování zásad bezpečnosti práce
* definice strategických cílů KNM
* zásadní rozhodování související s celkovým chodem kliniky
* aktivní podíl na fungování farmaceutického systému jakosti

Ředitel FNOL

* ????
* ?????
	+ Informace o činnostech, které byly akreditovány a certifikovány včetně data a rozsahu akreditace/certifikace a včetně uvedení jména certifikačního orgánu.

?????

## Postup propouštění hotových produktů

* + Popis kvalifikačních předpokladů kvalifikované osoby

Každý výrobce léčivých přípravků je povinen zajistit trvale a nepřetržitě služby nejméně jedné kvalifikované osoby, která splňuje požadavky stanovené v §65 zákona 378/2007 Sb. o léčivech v platném znění.

Kvalifikovaná osoba (QP) – PharmDr. Lubor Urbánek, Ph.D.

* + v roce 2004 ukončení magisterského studia na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové (získání titulu doktor farmacie)
	+ v roce 2009 ukončení doktorského studia na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové (získání titulu Ph.D. – program - Farmaceutická analýza)
	+ praxe v oboru 6 let
	+ Obecný popis postupu certifikace a propouštění šarží

Proces výroby radiofarmaka je plánován dle dodaných žádanek od indikujících lékařů v souladu s volným vyšetřovacím časem na kamerách PET/CT a s ohledem na prioritu ostatních vyšetření. Výroba radiofarmaka je zahájena podle schváleného plánu vyšetření.

Ihned po ukončení výroby šarže radiofarmaka jsou Vedoucím výroby RF kontrolovány a odsouhlaseny záznamy o vyrobené šarži LP ve výrobní dokumentaci (Protokol o výrobě šarže RF). Vedoucím kontroly jakosti je vystaven Certifikát o ověření jakosti přípravku (CoA) pro finální produkt a Kvalifikovanou osobou je radiofarmakum propuštěno podpisem Propouštěcího protokolu.

Propuštěné radiofarmakum je v primárním obalu uloženo do stíněného kontejneru a s veškerou dokumentací (včetně Průvodního listu otevřeného zářiče – PLOZ) je výtahem odesláno do Laboratoře přípravy radiofarmak, kde je za podmínek dodržení pravidel radiační ochrany rozpleněno do injekčních stříkaček. Poté je RF okamžitě předáno k aplikaci. Postup certifikace a propouštění šarží kvalifikovanou osobou je popsán v dokumentu SOP-??? Schvalování a propouštění šarží. Postup přeplňování RF je uveden v SOP-??? Xxxxxx. Výrobní dokumentace je archivována v místnosti XXX dle dokumentu SOP-???.

* + Role kvalifikované osoby při propouštění hotových výrobků a posuzování shody s registrační dokumentací léčivého přípravku
	+ propuštění vstupních surovin dle platného lékopisu a platné specifikace
	+ kontrola záznamové dokumentace každé šarže konečného produktu, zda byla vyrobena
	v souladu se schválenou výrobní dokumentací a v souladu s pravidly SVP
	+ kontrola shody s platnou registrační dokumentací
	+ kontrola certifikátu každé šarže konečného produktu – zda výsledky zkoušek jsou v souladu
	se schválenou specifikací
	+ posouzení změn zaznamenaných v průběhu výroby a kontroly výroby a jejich možného ovlivnění jakosti vyrobené šarže konečného produktu;
	+ certifikace šarží léčivého přípravku v souladu VYR 32 Pokyny pro SVP – Doplněk 16 – vystavení Propouštěcího listu (Certifikát šarže léčivého přípravku).

###  Role kvalifikované osoby při propouštění hotových výrobků a posuzování shody s registrační dokumentací léčivého přípravku

* propuštění vstupních surovin (léčivých a pomocných látek) dle platného lékopisu a platné specifikace;
* kontrola záznamové dokumentace každé šarže konečného produktu, zda byla vyrobena
v souladu se schválenou výrobní dokumentací a v souladu s pravidly SVP
* kontrola shody s platnou registrační dokumentací;
* kontrola certifikátu každé šarže konečného produktu – zda výsledky zkoušek jsou v souladu
se schválenou specifikací;
* posouzení změn zaznamenaných v průběhu výroby a kontroly výroby a jejich možného ovlivnění jakosti vyrobené šarže konečného produktu;
* certifikace šarží léčivého přípravku v souladu VYR 32 Pokyny pro SVP – Doplněk 16 – vystavení Propouštěcího listu (Certifikát šarže léčivého přípravku).

### Dohody mezi kvalifikovanými osobami

Při existenci více kvalifikovaných osob v jednom místě výroby je jejich zastupitelnost ukotvena v platném Organizačním řádu a v popisu pracovní činnosti. Mezi kvalifikovanými osobami QP1 a QP2 existuje vzájemná zastupitelnost.

### Kontrolní strategie v případě, že jsou aplikovány procesní analytické technologie PAT) nebo propouštění v reálném čase (RTR) nebo parametrické propouštění

Ve společnosti FAGRON a.s. nejsou tyto technologie využívány.

## Řízení dodavatelů a smluvních partnerů

### Stručný popis dodavatelského řetězce

**Pravidla pro hodnocení dodavatelů jsou popsána v dokumentu FSCE-POL-0012 Systém schvalování dodavatelů (ISM 018).** Prvotní podnět pro výběr nového výrobce nebo produktu vychází z iniciativy manažera jakosti (z důvodu nového požadavku na jakost suroviny) nebo manažera nákupu (za účelem lepší ceny či dostupnosti). V rámci globální kvalifikační politiky rozlišujeme čtyři třídy kvality:

* API (Active pharmaceutical ingredient) = léčivá látka
* EXCIPIENT = pomocná látka
* FOOD = potravinářská kvalita
* COSMETICS = kosmetická kvalita

Pro každou třídu kvality je předepsaný soubor povinných dokumentů, který musí být od výrobce vyžádán. Po získání kompletní dokumentace jsou dokumenty vyhodnoceny týmem GQM (Global Quality Management Team = tým zodpovědný za kvalifikaci dodavatelů na globální úrovni) nebo lokálními pracovníky QA/QC. Výstupem z kvalifikace je schválení kombinace třídy kvality látky, primárního výrobce látky a distributora. Schválené kvalifikace spolu se všemi dokumenty jsou uloženy v databázi QIS (Quality Information System), která je přístupná všem osobám zapojeným do procesu kvalifikace surovin, nákupu, kontroly kvality a jištění jakosti. Seznam schválených dodavatelů léčivých látek je navíc uveden v lokálním dokumentu Systém schvalování dodavatelů (FSCE-POL-0012).

Pro výrobu registrovaných LP lze použít pouze léčivé látky v kvalitě API a pomocné látky v kvalitě EXCIPIENT. V případě změny výrobce vstupní suroviny do registrovaného LP je zahájeno změnové řízení.

### Program externích auditů

Systém provádění externích auditů je popsán v dokumentu FSCE-POL-0003 Externí audity (ISM 003). Externí audity jsou prováděny za účelem kontroly smluvních dodavatelů (služeb, surovin, obalů apod.). Cílem externích auditů je odhalování nedostatků a navrhování potřebných nápravných opatření a kontroly jejich plnění a posouzení, zda jsou všechny výše uvedené oblasti (výroba, kontrola a distribuce) v souladu se zásadami zabezpečování jakosti. Externí audity jsou prováděny podle stanoveného „Plánu externích auditů“, který vypracovává manažer QA ve spolupráci s QP, která plán nakonec schválí. Plán je vypracován na začátku kalendářního roku. Při jeho sestavování je také přihlédnuto k výsledkům z předešlých auditů, změnám ve společnostech, požadavkům mateřské společnosti FAGRON a.s. apod. Po provedeném externím auditu je vedoucím auditorem vypracována písemná „Zpráva z externího auditu“, která obsahuje všechna zjištění učiněná během auditu, popř. i návrhy nápravných opatření. Tato zpráva je schválena auditory společnosti FAGRON a.s. i zástupci auditované společnosti a uložena na oddělení QA.

### Stručný popis postupu kvalifikace smluvních partnerů pro výrobu a kontrolu jakosti, výrobců léčivých látek a dodavatelů kritických materiálů

Smluvní partneři pro výrobu:

Výběr smluvních partnerů pro výrobu závisí na typu procesu v systému SVP, do kterého bude smluvní partner zapojen. Smluvní partner musí splňovat teoretické i praktické předpoklady pro vykonávanou službu. Spolupráce se smluvním partnerem je zahájena až po uzavření Smlouvy o dílo. Je hodnocen dle plánu externích auditů a v rámci hodnocení dodavatelů služeb.

Smluvní partneři pro kontrolu jakosti:

Základní podmínkou pro výběr smluvní kontrolní laboratoře je platný certifikát SVP pro oblast kontroly jakosti ve výrobě léčiv. Smluvně prováděné analýzy musejí být začleněny do systému jakosti dané laboratoře. Spolupráce se smluvní laboratoří je zahájena až po uzavření Smlouvy o kontrolní činnosti. Podmínkou kvalifikace laboratoře je i provádění externích auditů, které jsou zahrnuty do Plánu externích auditů na daný rok.

Smluvní partneři pro výrobu léčivých látek a dodavatelů kritických materiálů: nejsou.

Seznam dodavatelů externích činností je uveden v příloze OST 040.08.

### Opatření přijatá k zajištění, že vyráběné produkty vyhovují pokynům pro zabránění přenosu TSE

* Kvalifikace vstupních surovin/ dodavatelů – prohlášení TSE/BSE od výrobce suroviny je povinný dokument pro kvalifikaci léčivých a pomocných látek a jejich následné použití ve výrobě. Požadované údaje mohou být nahrazeny Certifikátem shody s platným lékopisným článkem (CEP), vystaveným evropskou autoritou European Directorate for Quality of Medicines, EDQM.
* Nákup: pracovník nákupu smí nakoupit surovinu pouze od schváleného dodavatele. Obalové materiály vyrobené z živočišných zdrojů musejí být doloženy certifikátem TSE/BSE od výrobce.
* Kontrola jakosti: při propouštění suroviny oddělením QC a QA je zkontrolována platná kvalifikace této suroviny. Kopie certifikátu TSE/BSE je přiložena k propouštěcí dokumentaci dané látky. Parametr „TSE/BSE“ je také uveden na Certifikátu o ověření jakosti dané šarže suroviny.
* Výroba: V rámci výrobních procesů nevzniká žádné nové riziko kontaminace TSE/BSE agens.
* Problematiku TSE popisují dokumenty
	+ FSCE-SOP-0256 Minimalizace rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie humánními a veterinárními léčivými přípravky (SOP AM/134L) a
	+ FSCE-SOP-0041 Opatření k minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encelopatie humánními a veterinárními léčivým přípravky (SOP 088)

### Opatření přijatá v případě podezření na padělky nebo při identifikaci padělaných výrobků, bulků, léčivých nebo pomocných látek

Řešení padělků je popsáno v dokumentu FSCE-POL-0006 Reklamační řád (ISM 007). Pokud dojde ke zjištění, že daný produkt je padělek, informují pracovníci společnosti ihned manažera QC, který zajistí uložení tohoto zboží odděleně od dalšího zboží do vyhrazeného skladu (sklad „zamítnuté zboží“) tak, aby nedošlo k dalšímu nakládání s tímto zbožím. Následně informuje generálního manažera společnosti, QP a příslušnou státní autoritu (SÚKL, ÚSKVBL apod.).

Léčivé přípravky vyráběné společností Fagron a.s. podléhají režimu výdeje bez lékařského předpisu, nejsou zapsány na speciální seznam (tzv. Black list) a tudíž nespadají do oblasti působnosti Nařízení 2016/161, kterým se doplňuje směrnice 2001/83/ES, která stanovuje podrobná pravidla pro ochranné prvky uvedená na obalu humánních léčiv.

### Použití externí vědecké, analytické a další technické pomoci ve vztahu k výrobě a analýze

Společnost FAGRON a.s. využívá služeb řady smluvních laboratoří. Jedná se o činnosti, na které nemá společnost přístrojové nebo laboratorní vybavení (např. mikrobiologické zkoušky, HPLC, GC, AAS, IPC atd.).

### Seznam smluvních výrobců a laboratoří

Seznam smluvních výrobců a laboratoří je uveden v příloze OST 040.03.

### Rozdělení odpovědností mezi smluvními partnery v případě smluvní výroby a kontroly

Společnost FAGRON a.s. provádí smluvní výrobu pro společnost GALMED a.s. (se sídlem v Ostravě – Radvanicích, Těšínská 1349/296, 716 00) na základě „Smlouvy o provedení smluvní výroby sepsané podle zákona 89/2012 Sb.“. Předmětem smlouvy je výroba léčivých přípravků „Bromhexin Galmed 8“ a „Bromhexin Galmed 12“ podle schválené registrační dokumentace. Odpovědnosti jednotlivých smluvních partnerů jsou specifikovány ve výše uvedené smlouvě. U přípravku “Bromhexin Galmed 8” byla ke dni 30.11.2019 ukončena registrace.

Druhá smluvní výroba byla zajišťována pro společnost GALVEX spol. s r.o. (se sídlem v Bánské Bystrici, Jegorovova 37, 974 01, Slovensko) na základě „Zmluvy o dielo. Předmětem smlouvy byla výroba léčivého přípravku „Octanový krém“ podle schválené registrační dokumentace. Tato smlouva byla ukončena k 6.10.2021.

Další smluvní výrobou je zajištění výroby pro Fagron Sp. Z o.o. (se sídlem v Krakówě, ul. Pasternik 26, Polsko) na základě “Quality Agreement”. Předmětem smlouvy je mimo dalších produktů výroba, balení, kontrola kvality a propouštění šarží registrovaného produktu Pasta cynkowa (Zinci oxidi pasta) dle schválené registrační dokumentace.

## Řízení rizik pro jakost (QRM)

### Stručný popis metod QRM používaných výrobcem

Metodika QRM je popsána v dokumentu FSCE-RA-0001 Řízení rizik pro jakost (ISM 004). Jsou využívány tyto metody a techniky:

* **Analýza možných vad a jejich důsledků** (FMEA, Failure Mode Effects Analysis) - systematická metoda sloužící k odhalení, popsání, vyhodnocení a odstranění známých nebo možných selhání, problémů a chyb v procesech (např.: výrob, distribuce, skladování apod.) a jejich pravděpodobný dopad na výsledky nebo vlastnosti léčivých přípravků. Metoda je založená na znalostech přípravků a procesů.
* **Analýza PHA (Preliminary Hazard Analysis)** – metoda založená na uplatňování dřívějších zkušeností nebo znalostí nebezpečí a na odhadování pravděpodobnosti výskytu nebezpečí. Hlavní přínos metody je kvantitativní vyhodnocení míry rizika každého předpokládaného nebezpečí, resp. jeho následku. Metoda je jednodušší než FMEA a lze ji s výhodou využít např. při posuzování zavádění nového produktu nebo procesu, při nákupu nového zařízení, posuzování změn v procesech nebo po rekonstrukci zařízení či při stanovení frekvence rekvalifikací výrobních zařízení.
* **Empirická metoda analýzy rizik** – tato metoda se používá pro hodnocení specifických případů, kde by bylo použití jiných metod problematické. Je založena na využití praktických zkušeností a spočívá ve slovním hodnocení daného procesu a posuzování jeho možných rizik a jejich dopadu na hodnocený proces.
* **Vývojové diagramy** – patří mezi základní techniky uplatňované při všech metodách analýzy rizik.

### Rozsah a zaměření QRM

Popis činností QRM, které jsou prováděny na lokální úrovni:

Řízení rizik pro jednotlivé procesy vykonávané ve společnosti je popsáno v dokumentech:

* FSCE-RA-0002 Analýza rizik: skladování (SOP 006)
* FSCE-RA-0003 Analýza rizik: výroba tekutých přípravků (SOP 007)
* FSCE-RA-0004 Analýza rizik: výroba polotuhých přípravků (SOP 013)
* FSCE-RA-0005 Analýza rizik: výroba rostlinných extraktů (SOP 014)
* FSCE-RA-0006 Analýza rizik: Distribuce (SOP 015)
* FSCE-RA-0008 Analýza rizik: kontrola jakosti (SOP 029)
* FSCE-RA-0009 Analýza rizik: systém schvalování dodavatelů (SOP 054)
* FSCE-RA-0010 Analýza rizik – kvalifikace a validace (SOP 072)
* FSCE-RA-0011 Analýza rizik – vzorkování API (SOP 073)
* FSCE-RA-0016 Analýza rizik: PC systémy ve společnosti FAGRON a.s.
* FSCE-RA-0014 Čištění výrobních zařízení, pomocných zařízení a pomůcek.
* FSCE-RA-0012 Určení frekvence rekvalifikace výr. zařízení a přístrojů za pomocí předběžné analýzy nebezpečí
* FSCE-RA-0015 Výběr nejhoršího případu pro validaci čištění, TZV. "worst case".

Jedenkrát ročně je prováděno vyhodnocování analýzy rizik a o vyhodnocení je sepsána závěrečná zpráva.

Popis všech činností, které jsou prováděny na korporátní úrovni:

Činnosti prováděné na korporátní úrovni jsou totožné s činnostmi na úrovni lokální.

## Přezkoumání jakosti produktu (PQR)

### Stručný popis používané metodiky

Kvalifikovaná osoba provádí na základě FSCE-SOP-0011 Přezkoumání jakosti produktu (SOP 056) jednou ročně přezkoumání jakosti všech registrovaných léčivých přípravků. PQR zahrnuje ověření platnosti stávajícího výrobního postupu, ověření vhodnosti aktuálních specifikací pro výchozí suroviny a pro konečný přípravek dle ČL ve smyslu platných pokynů pro SVP - kapitola 1: Farmaceutický systém jakosti.