






Změny a odchylky ve výrobě



📍 ÚSKVL, Brno, 21. - 22. 4. 2026

MVDr. Martin Jůza

Legislativní podklad EU a ČR

-  **Nařízení** Evropského parlamentu a Rady (EU) **2019/6** ze dne 11. prosince 2018 o **veterinárních léčivých přípravcích** a o zrušení směrnice 2001/82/ES
-  **Prováděcí nařízení** Komise (EU) **2025/2091** ze dne ze dne 17. října 2025, kterým se stanoví **správná výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky** v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6
-  **Prováděcí nařízení** Komise (EU) **2025/2154** ze dne 17. října 2025, kterým se stanoví **správná výrobní praxe pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích** v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6
-  **Zákon č. 378/2007 Sb. Zákon o léčivech** a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)
-  **Vyhláška MZe č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv**

Oznámení o zahájení kontroly správné výrobní praxe

Tímto Vás vyzýváme k předložení následující dokumentace:

- Aktualizovaný Dotazník pro výrobce léčivých přípravků/SMF v platné verzi a tyto přílohy:
- seznam aktuálně vyráběných veterinárních léčivých přípravků (dále jen „VLP“)
- organizační schéma společnosti s vyznačením útvarů v režimu SVP, u útvarů v režimu SVP jmenovitě odpovědné osoby,
- seznam hlavního výrobního a laboratorního vybavení, popř. přehledné plány prostor a zařízení
- přehled výroby a kontroly, zajišťované externě (smluvní partner a jím vykonávané činnosti).
- **Přehled** kvalitativních reklamací, **odchylek a změnových řízení od minulé kontroly, pokud nastaly.**
- Seznam dodavatelů surovin a externích činností (služeb) (příklady externí činnosti – údržba, kvalifikace, zajištění IT, monitoring prostor).
- Seznam zadavatelů, pro něž je výroba a kontrola v režimu SVP prováděna, jestliže ve smluvních vztazích vystupujete jako zhotovitel.
- Seznam předpisové, záznamové a externí dokumentace pro SVP, jestliže není obsažen v Dotazníku pro výrobce léčiv/SMF.
- Přehled plnění CAPA k nálezům z předchozí inspekce.

📌 **Prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2091 , kterým se stanoví správná výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky**

📌 **Kapitola II – FARMACEUTICKÝ SYSTÉM KVALITY , čl. 5 Požadavky na farmaceutický systém jakosti, odst. 5**

Farmaceutický systém jakosti musí zajišťovat, aby:

- **byla uplatňována opatření pro prospektivní hodnocení plánovaných změn a jejich schválení před jejich zavedením, s přihlédnutím k platným regulačním požadavkům, i pro následné hodnocení zavedených změn (systém řízení změn);**
- **byly zavedeny procesy k zajištění náležitého řízení externě zajišťovaných činností;**
- **znalosti o přípravku a jeho výrobě byly řádně řízeny v průběhu celého životního cyklu veterinárního léčivého přípravku, a zejména v souvislosti s převodem činností a zaváděním změn výrobního procesu nebo kontrolních postupů;**

🕒 **Prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2091 , kterým se stanoví správná výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky**

🕒 **Kapitola II – FARMACEUTICKÝ SYSTÉM KVALITY , čl. 6 Přezkoumání jakosti přípravku, odst. 1**

Přezkoumání jakosti přípravku se musí provádět a dokumentovat každoročně pro každý veterinární léčivý přípravek, přičemž se berou v úvahu předchozí přezkoumání, a musí zahrnovat alespoň:

a) přezkoumání materiálů používaných ve výrobním procesu, zejména materiálů z nových zdrojů;

b) přezkoumání dohledatelnosti léčivých látek v dodavatelském řetězci;

c) přezkoumání výsledků kritických průběžných výrobních kontrol a zkoušek konečných přípravků;

d) přezkoumání všech šarží, které nevyhovely stanovené specifikaci (stanoveným specifikacím), a jejich prošetření;

e) přezkoumání významných odchylek nebo neshod, jejich prošetření a účinnosti přijatých následných nápravných a preventivních opatření;

f) přezkoumání změn provedených ve výrobním procesu nebo v analytických metodách;

g) přezkoumání předložených, povolených nebo zamítnutých změn registrace ovlivňujících jakost a přezkoumání povinností po uvedení na trh ovlivňujících jakost, včetně povinností týkajících se veterinárních léčivých přípravků určených výhradně na vývoz;

h) přezkoumání výsledků programu sledování stability a veškerých nežádoucích trendů;

i) přezkoumání s jakostí souvisejících případů vracení, reklamací a stahování a šetření provedených v danou dobu;

📄 **Prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2091 , kterým se stanoví správná výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky**

📄 **Kapitola V – DOKUMENTACE, čl. 21 Specifikace a pokyny, odst. 3**

Dokumenty obsahující specifikace a pokyny, včetně jejich změn, musí být schváleny, podepsány a datovány oprávněnými osobami a musí být určeno datum jejich platnosti. Musí být přijaty kroky zajišťující, že bude použita pouze aktuální verze dokumentu.

🕒 **Prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2091 , kterým se stanoví správná výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky**

🕒 **Kapitola V - DOKUMENTACE, čl. 23 Specifikace a pokyny, odst. 1**

Politiky a postupy uplatňované na ochranu jakosti přípravku musí být řádně zdokumentovány, mimo jiné:

j) prošetřování odchylek a neshod;

k) postupy pro vyřizování s jakostí souvisejících případů reklamací a stahování nebo vracení přípravků;

l) postupy pro nakládání se změnami výrobního procesu (systém řízení změn);

🕒 **Kapitola VI – VÝROBA, čl. 26 Obecné požadavky na výrobu, odst. 2 a 3**

Výrobní operace (včetně balicích operací) a kontroly musí probíhat ve shodě s jednoznačně vymezenými postupy navrženými tak, aby byla zajištěna jakost přípravku a soulad s požadavky stanovenými v příslušném povolení k výrobě a registraci.

Výrobní kroky, které by mohly ovlivnit jakost nebo reprodukovatelnost výroby, včetně jejich závažných změn, musí být validovány. Výrobní procesy musí být v pravidelně

revalidovány, aby se zajistilo, že stále zaručují dosahování požadovaných výsledků. Validace procesů musí splňovat požadavky stanovené v příloze V.

Výrobní postupy musí být řádně zdokumentovány a pravidelně přezkoumávány a musí být podle potřeby vylepšovány. Před provedením jakýchkoli změn se musí zvážit účinky změn výrobního procesu na jakost konečného přípravku a ve vztahu k potřebě zajistit konzistentní výrobu. Před získáním relevantního schválení od příslušných orgánů nesmí být provedena žádná změna specifikací a procesů popsanych v dokumentaci, jež je podkladem registrace, s výjimkou změn, které nevyžadují posouzení, v souladu s článkem 61 nařízení (EU) 2019/6.

📄 **Prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2091 , kterým se stanoví správná výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky**

📄 **Příloha V – KVALIFIKACE A VALIDACE**

Veškeré plánované změny zařízení, prostor, médií, systémů nebo výrobního procesu, které mohou ovlivnit jakost veterinárního léčivého přípravku, musí být formálně zdokumentovány a musí být posouzen jejich dopad na validovaný stav nebo kontrolní strategii.

📌 **Prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2154, kterým se stanoví správná výrobní praxe pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích**

📌 **KAPITOLA II – SYSTÉM ŘÍZENÍ JAKOSTI, čl. 6 Odpovědnosti jednotky jakosti, odst. 2**

Jednotka jakosti je odpovědná jak za jištění jakosti, tak za kontrolu jakosti.

Odpovědnosti jednotky jakosti musí zahrnovat mimo jiné tyto úkoly:

a) propouštění či zamítání léčivých látek a jejich meziproduktů;

b) zavedení systému pro propouštění či zamítání surovin, meziproduktů, materiálů určených k balení a značení;

c) přezkoumání záznamů o výrobě šarže a laboratorní kontrole z hlediska kritických parametrů procesu před propuštěním léčivé látky;

d) schvalování:

i) specifikací a řídicích pokynů pro výrobu;

ii) postupů majících vliv na jakost léčivých látek nebo jejich meziproduktů;

iii) smluvních výrobců meziproduktů a léčivých látek;

iv) změn, které by mohly mít vliv na jakost léčivé látky nebo jejich meziproduktů;

- ④ **Prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2154, kterým se stanoví správná výrobní praxe pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích**

④ **KAPITOLA XIII – ŘÍZENÍ ZMĚN, čl. 59**

Obecné požadavky na řízení změn

Musí být zaveden formální systém řízení změn pro vyhodnocování veškerých změn, které mohou ovlivnit výrobu a kontrolu meziprojektu nebo léčivé látky.

Písemnými postupy musí být popsány identifikace, dokumentace, příslušné přezkoumání a schvalování změn u surovin, specifikací, analytických metod, prostor, podpůrných systémů, zařízení (včetně počítačového hardwaru a softwaru), kroků zpracování a u materiálů určených ke značení a balení.

Veškeré návrhy na změny týkající se správné výrobní praxe musí být navrženy, přezkoumány a schváleny příslušnou organizační jednotkou a přezkoumány a schváleny jednotkou jakosti.

Musí být vyhodnocen možný dopad navrhovaných změn na jakost léčivých látek nebo jejich meziprojektů. Klasifikační postup může napomoci stanovení úrovně zkoušení, validace a dokumentace potřebné k odůvodnění změn validovaného procesu. **Změny se musí klasifikovat podle jejich povahy a rozsahu a podle účinků, které mohou v procesu způsobit.**

- ④ **Prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2154, kterým se stanoví správná výrobní praxe pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích**

④ **KAPITOLA XIII – ŘÍZENÍ ZMĚN, čl. 59**

Obecné požadavky na řízení změn

Na základě odborného posouzení musí být stanoveno, jaké dodatečné zkoušky a validační studie jsou vhodné pro ověření změny ve validovaném procesu.

V případě zavedení schválených změn musí být veškerá dokumentace, v níž se změny projeví, zrevidována a zaktualizována.

Po zavedení změny musí proběhnout posouzení prvních šarží vyrobených nebo zkoušených v rámci změny.

Musí být posouzena možnost, zda kritické změny ovlivní stanovená data

přezkoušení či expirace. V případě nutnosti se vzorky léčivých látek nebo jejich meziproductů vyrobené modifikovaným procesem musí zařadit do zrychleného programu stability a přiřadit do průběžného programu stability.

Výrobci veterinárního léčivého přípravku musí být vyrozuměni o změnách oproti zavedeným výrobním postupům a postupům výrobní kontroly, které mohou mít vliv na jakost léčivé látky použité ve veterinárním léčivém přípravku.

Ⓢ **Prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2154, kterým se stanoví správná výrobní praxe pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích**

Ⓢ **KAPITOLA II – SYSTÉM ŘÍZENÍ JAKOSTI, čl. 8 Přezkoumání jakosti produktu**

Přezkoumání jakosti produktu se musí provádět a dokumentovat každoročně pro každou léčivou látku, přičemž se berou v úvahu předchozí přezkoumání, a musí zahrnovat alespoň:

a) přezkoumání výsledků kritických průběžných výrobních kontrol a kritických zkoušek léčivých látek;

b) přezkoumání všech šarží, které nevyhověly stanoveným specifikacím;

c) přezkoumání všech kritických odchylek nebo neshod a souvisejících šetření;

d) přezkoumání všech změn provedených ve výrobním procesu nebo v analytických metodách;

e) přezkoumání výsledků programu sledování stability;

f) přezkoumání veškerých s jakostí souvisejících případů vracení, reklamací a stahování;

g) přezkoumání přiměřenosti nápravných opatření.

📄 **Prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2154**, kterým se stanoví **správná výrobní praxe pro léčivé látky** používané jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích

📄 **KAPITOLA V – ZAŘÍZENÍ, čl. 20**

Systémy řízené počítačem

Pro provoz a údržbu systémů řízených počítačem musí být k dispozici písemné postupy.

Pokud jsou kritická data zadávána ručně, provede dodatečnou kontrolu přesnosti zadání druhý operátor nebo samotný systém.

Události související se systémy řízenými počítačem, které by mohly ovlivnit jakost léčivých látek nebo jejich meziproduktů nebo spolehlivost záznamů či výsledků zkoušek, musí být zaznamenány a prošetřeny.

Změny v systému řízeném počítačem musí být prováděny v souladu s postupem v rámci systému řízení změn a musí být formálně schváleny, zdokumentovány a případně otestovány. O všech změnách systému řízeného počítačem, včetně úprav a zdokonalení hardwaru, softwaru a jakékoli jiné kritické komponenty systému, musí být vedeny záznamy. Tyto záznamy musí prokázat, že je zachován validovaný stav daného systému řízeného počítačem.

④ **Prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2154**, kterým se stanoví **správná výrobní praxe pro léčivé látky** používané jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích

④ **KAPITOLA XI – LABORATORNÍ KONTROLY, čl. 45**

Veškeré specifikace, plány odběru vzorků a zkušební postupy musí být odborně zdůvodněny a musí vhodně zajišťovat shodu surovin, meziproductů, léčivých látek, štítků a obalových materiálů se stanovenými normami jakosti a čistoty.

Specifikace a zkušební postupy musí být v souladu s registrací. Mohou existovat i specifikace doplňující specifikace uvedené v registraci.








Specifikace, plány odběru vzorků a zkušební postupy, včetně jejich změn, musí být navrženy příslušnou organizační jednotkou a zrevidovány a schváleny jednotkou jakosti.

Změnové řízení












- ❑ Musí být řízené a je v gesci jednotky jištění jakosti
- ❑ Musí být strukturované – strukturovaný formulář - fáze iniciace – návrh na změnu může podat každý pracovník ve společnosti – otevřený systém; fáze kategorizace; fáze přípravy; fáze schvalovací; fáze vyhodnocovací
- ❑ Musí být plánované - časová osa jednotlivých úkolů (minimálně u rozsáhlých a významných změn)
- ❑ Musí být kategorizované (Minor / Major / Critical)
- ❑ Minimálně rozsáhlejší a významnější změny musí být doprovázené hodnocením rizik
- ❑ Musí být schválené a vyhodnocené
- ❑ Mají být určeny role procesu – kdo a co může (iniciátor, posuzovatel, schvalovatel změny – multidisciplinární tým)
- ❑ Musí být hodnocena účinnost změny
- ❑ Musí být správně zaznamenány
- ❑ Má být vedena databáze změn dle pravidel data integrity – Excel není vhodný
- ❑ Měla by být hodnocena vhodnost změnového systému jako takového – posouzení rizik, jak je daný systém změnového řízení ve společnosti nastaven

Změnové řízení – obsah







Základní formulář pro vedení změn

-  Číslo změny, název změny, kdo je iniciátorem, datum podání
-  Čeho se změna týká a popis změny oproti původnímu stavu
-  Definice úkolů + informace o splnění (řešitel a termín)
-  Schvalovatel změny - zda bude změna vůbec schválena, zda jsou požadované úkoly splněny, zda některé úkoly vyžadují další akci
-  Komunikace se smluvními partnery
-  Schválení změny s datem, jménem schvalovatele a podpisem
-  Vyhodnocení účinnosti změny s datem, jménem schvalovatele a podpisem

Změnové řízení – příklad úkolů

-  URS – Specifikace uživatelských požadavků (to, co chceme)
-  Zpracování RA celého projektu
-  Existence technické dokumentace projektu
-  Informace klíčovým zákazníkům
-  DQ – kvalifikace návrhu – průkaz souladu návrhu s požadavky SVP (provázanost URS, DQ a RA)
-  Vlastní realizace projektu včetně dohledu nad jednotlivými fázemi projektu
-  Kvalifikace - IQ, OQ, PQ; Validation Master Plan
-  Schválení dokončení projektu (včetně vrcholového managementu společnosti) – převzetí
-  Revize dotčené řízené dokumentace včetně SMF
-  Důkladné proškolení pracovníků
-  Uskutečnění pre-iniciačního interního auditu – interní audit před použitím, potvrzení souladu s požadavky SVP

Změnové řízení

-  Řízený předpisový dokument (SOP) s jasným popisem postupu řešení změn
-  Existující Seznam změnových řízení (splňující požadavky data integrity - přesnost, konzistenci a spolehlivost dat v celém jejich životním cyklu – od vytvoření až po smazání. Zajišťuje, aby data zůstala důvěryhodná, platná a bez neoprávněných manipulací nebo náhodných změn) – seznam pravidel ALCOA+ (přiraditelná, čitelná, současná, originální, správná, kompletní, konzistentní, trvalá, dostupná)
Klíčové aspekty integrity dat
Přesnost: Data neobsahují chyby a správně zobrazují pravdu.
Úplnost: Všechna potřebná data jsou přítomna a zohledněna.
Konzistence: Data jsou konzistentní napříč všemi systémy a aplikacemi.
Spolehlivost: Data zůstávají důvěryhodná a stabilní v průběhu času.
-  Kategorizace změnové řízení Minor / Major / Critical (na základě QRM)
-  Začlenění QA, QP
-  Vyhodnocení účinnosti změny – u rozsáhlejších změn u Major, Critical
-  Elektronický systém – vždy validovaný

Odchylky

- ❖ Musí být řízené a v gesci jednotky jištění jakosti – QA (od fáze kategorizace odchylky)
- ❖ Musí být strukturované - strukturovaný formulář
- ❖ Musí být kategorizované (Minor / Major / Critical)
- ❖ Významné a kritické odchylky doprovázeny hodnocením rizik
- ❖ Musí být schválené a vyhodnocené
- ❖ Mají být určeny role pracovníků v procesu – iniciátor, posuzovatel, schvalovatel změny - multidisciplinární tým
- ❖ Musí být určena kořenová příčina odchylky (minimálně možná k.p.)
- ❖ Musí být správně zaznamenány
- ❖ Musí být vedena databáze odchylek dle pravidel data integrity
- ❖ Musí být hodnocena účinnost nastavených CAPAs

Odchylky - obsah

Základní formulář pro vedení odchylek

- ✔ Číslo odchylky, název, iniciátor – identifikace odchylky, postup zavedení do systému (sám či prostřednictvím svého nadřízeného), datum podání
- ✔ Čeho se odchylka týká a podrobný popis odchylky
- ✔ Kategorizace dle závažnosti (Minor / Major / Critical)
- ✔ Často bývá součástí odchylky reklamace (číslo, odběratel, popis reklamace kvalitativní či kvantitativní, název VLP, reg. číslo, šarže, expirace, důkladný popis reklamace)
- ✔ Stanovená šetření (včetně řešitele a termínů) a jejich výstup
- ✔ Vhodná součást odchylkového systému - dopad na validace, dopad na kalibrace, dopad na, související dokumenty, fotodokumentace
- ✔ Stanovení kořenové příčiny – proč a co se stalo
- ✔ Nastavená CAPA (včetně řešitele a termínů) - aby se už nestalo
- ✔ Schvalovací proces (s datem, jménem schvalovatele a podpisem)
 - zda jsou šetření ukončena
 - informace smluvní partnerům, autoritám
 - zda se jedná o neshodný výrobek

Odchylky

- ④ Šetření odchylky a určení kořenové příčiny je zásadní
 - využití vhodné metodiky šetření včetně určení vyšetřovatele a termínu
- ④ **Šetření odchylky**
 - bez metodiky – definice cíle, vyšetřovatele a termínu doporučeno u odchylek typu Minor
 - použití hodnocení rizik – zcela určitě u významnějších odchylek
 - jiné metodiky (korporátní doporučení)

Odchylky

1. Hodnocení rizik vhodnou metodikou (např. FMEA, HACCP, 5 WHY analýzy – šetření diferencí a disproporcí

2. HERCA analýza

HERCA - Human Error Root Cause Analysis

- použití tehdy, když je jako příčina uvažován lidský faktor

První fáze

- **Vnitřní vlivy** na chování pracovníků
- **Vnější vlivy** na chování pracovníků

Provedení šetření spočívající v získání odpovědí na otázky z oblastí, které přímo ovlivňují práci personálu.

Odchylky

Oblasti vnějších vlivů - prostředí: Jde o oblast, která ovlivňuje činnost personálu ze 75 %

Data, informace, zpětná vazba

- Jsou pracovní instrukce srozumitelné?
- Byl dostupný a přiměřený dohled nad personálem při práci?

Zdroje, nástroje a podpora

- Je proces / vybavení vhodné pro danou činnost?
- Stala se odchylka v určeném pracovním prostředí pro danou činnost?

Důsledky, stimuly a odměny

- Je definována odpovědnost za nesprávné chování (nedodržování postupů)?
- Podporují nastavené stimuly správnou realizaci činností?

Odchylky

Oblasti vnitřních vlivů – individualita pracovníka: Jde o oblast, která ovlivňuje činnost personálu z 25 %

Zručnost a vědomosti

Výběr a individuální kapacita

Motivy a preference

- Má pracovník odpovídající znalosti a zručnost?
- Má pracovník dostatečné zkušenosti a byl proškolen?
- Je činnost proveditelná vzhledem k mentálním a fyzickým schopnostem jedince?
- Je činnost proveditelná vzhledem k psychickému a emocionálnímu stavu jedince?
- Je systém motivace navržen tak, aby podporoval správně realizovanou činnost pracovníkem?
- Má pracovník vůli pracovat správně a podat dobrý výkon?

Druhá fáze HERCA analýzy je rozdělena do dvou částí, které ovlivňují činnost personálu – jde o rozšířené, podrobnější otázky, které navazují na otázky z první fáze.

Odchylky

Proces řízení rizik pro jakost má zahrnovat následující:

Vyhodnocení potencionálního dopadu odchylky na jakost, bezpečnost nebo účinnost a odpovědět, zda dopad je zanedbatelný nebo závažný, a zda je nutné odchylku dále řešit, nebo ji lze uzavřít v dané fázi.

Odchylky

- ✔ Řízený předpisový dokument (SOP) s jasným popisem postupu řešení odchylek
- ✔ Existující Seznam odchylek - databáze (splňující požadavky data integrity - přesnost, konzistenci a spolehlivost dat v celém jejich životním cyklu – od vytvoření až po smazání. Zajišťuje, aby data zůstala důvěryhodná, platná a bez neoprávněných manipulací nebo náhodných změn) – seznam pravidel ALCOA+ (přiřaditelná, čitelná, současná, originální, správná, kompletní, konzistentní, trvalá, dostupná)
- ✔ Kategorizace odchylek Minor / Major / Critical (na základě QRM)
- ✔ Začlenění QA, QP
- ✔ Informace smluvním partnerům ohledně odchylky, informace v čase – komunikace musí být nastavena v předpisové dokumentaci
- ✔ Stanovení kořenové příčiny odchylky
- ✔ Určení nápravných a preventivních opatření - CAPAs
- ✔ Elektronický systém – vždy validovaný

Děkuji za Vaši pozornost.



juza@uskvbl.cz