

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-27 verze 4 s platností od 01.08.2018

Pokyn je vydáván na základě a v souladu s ustanovením § 63 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů. Pokyn má doporučující charakter.

I. OBECNÉ INFORMACE**1. Úvod**

Povolování výroby léčivých přípravků a činnosti kontrolní laboratoře se řídí zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“). Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) podle § 13 odst. 2 písm. a) zákona o léčivech vydává uvedená povolení a následně rozhoduje o jejich změně nebo zrušení. Bližší podmínky povolování stanoví vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv (dále jen „vyhláška“). Vydávání příslušných povolení probíhá formou správního řízení, které se řídí ustanoveními zákona o léčivech a zákonem č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“).

Činnosti, které podléhají povolení, jsou uvedeny v § 62 odst. 1 a 2 a § 69 odst. 1 a 2 zákona o léčivech. Dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí je možný pouze na základě povolení k výrobě léčivých přípravků v rozsahu dovoz ze třetích zemí.

2. Povolení k výrobě léčivých přípravků nebo povolení k činnosti kontrolní laboratoře

Níže uvedený postup platí pro nové subjekty, kterým dosud nebylo povolení vydáno, pro žadatele o změnu povolení, případně žadatele o zrušení povolení.

2.1 Podání žádosti o povolení k výrobě léčivých přípravků nebo povolení k činnosti kontrolní laboratoře

- Žádost o povolení k výrobě léčivých přípravků má náležitosti uvedené v § 63 odst. 1 písm. a) – d) zákona o léčivech a v § 43 odst. 1 – 2 vyhlášky, v případě dovozu ze třetích zemí i § 43 odst. 5 a 6 vyhlášky
- žádost o povolení činnosti kontrolní laboratoře má náležitosti uvedené v § 63 odst. 1 písm. c) zákona o léčivech a v § 44 odst. 1 – 2 vyhlášky.

Pro podání žádosti jsou zpracovány formuláře, které jsou uvedeny v části 2 tohoto pokynu. **Rozsah formulářů a příloh tohoto pokynu vychází z náležitostí a příloh stanovených zákonem o léčivech a vyhláškou.**

Žádost musí být podepsána osobou oprávněnou za žadatele jednat (např. statutární zástupce/osoba vybavená plnou mocí/zmocněnec podle § 33 a dalších správního řádu).

2.2. Upřesnění k některým předkládaným dokumentům

2.2.1. Výpis z obchodního rejstříku (popř. zřizovací listina, statut vydaný orgánem státní správy) je v případě subjektu se sídlem v jiném členském státě požadován v originále nebo ověřené kopii (§ 43 odst. 2 písm. a) vyhlášky/ § 44 odst. 2 písm. a) vyhlášky).

2.2.2. Dokument uvádějící údaje o splnění požadavků správné výrobní praxe (§ 43 odst. 2 písm. c) vyhlášky/§ 44 odst. 2 písm. c) vyhlášky) se zpracuje podle dokumentu Dotazník pro výrobce léčivých přípravků/Site Master File (dále jen „dotazník“, formulář 10 k tomuto pokynu). Do dotazníku se vyplní údaje týkající se žadatele (nikoli údaje o smluvních partnerech). Do dotazníku je třeba uvádět konkrétní údaje, nestačí odkazy na dokumentaci (např. SOP).

K přípravě Dotazníku/ Site Master File Je možné využít i dokument „Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File“ zveřejněný na Eudralex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part III (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf). Site Master File je možné předložit i v angličtině.

2.2.3. Smlouva o rozdělení odpovědností při výrobě (§ 63 odst. 2 zákona) je **v případě smluvní výroby/kontroly jakosti/dovozu ze třetích zemí** údajem o splnění požadavků správné výrobní praxe (bod 2.2.2). Řeší rozdělení odpovědností v rámci správné výrobní praxe, včetně činnosti kvalifikované osoby, má obsahovat zejména rozdělení odpovědností za jednotlivé výrobní a kontrolní kroky, tak jak budou uvedeny v registrační dokumentaci, nebo žádosti o registraci.

Smlouva má být v souladu s požadavky pokynu VYR-32, Kapitola 7 (Eudralex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part I, Chapter 7 – Outsourced Activities).

2.2.4. Seznam léčivých přípravků (§ 43 odst. 1 písm. d) a odst. 6 písm. b) vyhlášky – jen u výrobce léčivých přípravků/dovozce ze třetích zemí). Rozsah je uveden ve formuláři 9 k tomuto pokynu.

2.2.5. Doklad o tom, že žadatel má k dispozici pro požadovanou činnost vhodné a dostatečné prostory (§ 63 odst. 1 písm. c) zákona o léčivech) je výpis z katastru nemovitostí nebo nájemní smlouva na užívání prostor.

2.2.6. Doklad o zaplacení správního poplatku za podání žádosti a doklad za provedení náhrady výdajů posouzení žádosti lze získat postupem uvedeným v pokynu SÚKL UST-29, který je v aktuální verzi dostupný na internetových stránkách Ústavu.

2.2.7. Doklad o splnění podmínek SVP pro smluvního výrobce nebo kontrolní laboratoře mimo území ČR – platný certifikát SVP vydaný národní autoritou členského státu EU nebo partnera MRA pro smluvní místo výroby a kontroly (kopie dokladu nebo odkaz na EudraGMDP databázi).

2.3. Posouzení žádosti a vypořádání nedostatků v žádosti

Ústav rozhodne o žádosti o povolení k výrobě léčivých přípravků/činnosti kontrolní laboratoře ve lhůtě stanovenou zákonem o léčivech (§ 63 odst. 4 zákona o léčivech).

Ústav je podle § 63 odst. 2 zákona o léčivech oprávněn požadovat od žadatele další informace a doklady týkající se údajů uvedených v žádosti a řízení přerušit. Jestliže žadatel nedodá požadované doplnění ve lhůtě stanovené zákonem o léčivech, může Ústav řízení zastavit (§ 63 odst. 3 zákona o léčivech).

2.4. Kontrola na místě

Povolení k výrobě/činnosti kontrolní laboratoře se vydá po ověření předpokladů žadatele plnit povinnosti uvedené v § 64 zákona o léčivech na místě předpokládané výroby/činnosti (§ 63 odst. 4 zákona o léčivech).

2.5. Vydání rozhodnutí o povolení k výrobě léčivých přípravků/činnosti kontrolní laboratoře

Rozsah údajů uvedených v povolení je uveden v § 63 odst. 5 zákona o léčivech. Povolení k výrobě/k činnosti kontrolní laboratoře obsahuje:

- identifikaci organizace (název, sídlo, IČ),
- adresu/y místa/míst výroby (pouze povolení k výrobě léčivých přípravků),
- adresu/y místa/míst kontroly jakosti,
- rozsah povolené výroby/kontroly jakosti (povolení k výrobě/k činnosti kontrolní laboratoře – příloha č. 1 a č. 2),

- adresu/y smluvních míst výroby (pouze povolení k výrobě léčivých přípravků – příloha 3) a kontroly jakosti (povolení k výrobě/k činnosti kontrolní laboratoře – příloha č. 4)
- jména a příjmení kvalifikovaných osob (pouze povolení k výrobě léčivých přípravků – příloha č. 5),
- případné povinnosti uložené žadateli (§ 63 odst. 5 zákona o léčivech).

3. Změny údajů uvedených v žádosti o povolení k výrobě/k činnosti kontrolní laboratoře

3.1 Údaje podléhající povolení změny

Držitel povolení k výrobě/činnosti kontrolní laboratoře je povinen předem požádat Ústav o změnu povolení v případě zamýšlených změn oproti podmínkám, za nichž bylo povolení vydáno (§ 63 odst. 6 zákona o léčivech/ §69 odst. 4 zákona o léčivech). Žádosti o změnu podléhají změny údajů uvedené v § 43 odst. 3 vyhlášky/ §44 odst. 4 vyhlášky.

3.2 Změny s kontrolou na místě a bez kontroly

Výše uvedené změny se dělí na dvě základní skupiny, které se liší postupem i výší úhrady spojené s žádostí.

3.2.1 Změny, u kterých není obvykle nezbytné provedení kontroly:

- změna jména držitele, adresy sídla a administrativní změna adresy místa výroby/kontroly,
- změna kvalifikovaných osob držitele, včetně ustanovení nové kvalifikované osoby nebo ukončení činnosti stávající kvalifikované osoby (pouze u povolení k výrobě léčivých přípravků),
- změna fyzické nebo právnické osoby, která na základě smlouvy provádí nebo bude provádět část výroby nebo kontroly jakosti.

3.2.2 Změny, u kterých bude obvykle provedena kontrola před schválením změny:

- změna rozsahu povolené výroby/kontroly držitele,
- změna místa/míst výroby a kontroly jakosti držitele.

3.3 Náležitosti žádosti o změnu povolení k výrobě/k činnosti kontrolní laboratoře

Žádost o povolení změn údajů uvedených v žádosti o povolení k výrobě obsahuje údaje uvedené v § 43 odst. 4/§44 odst. 4 vyhlášky. V žádosti se vyznačí změny, o jejichž povolení je žádáno.

V případě změny v povolení k výrobě/k činnosti kontrolní laboratoře je nutné vždy doložit všechny náležitosti a přílohy uvedené v § 43/§44 odst. 1 a 2 vyhlášky. Při opakovaných žádostech o změnu v povolení k výrobě/k činnosti kontrolní laboratoře je možné rozsah náležitostí a příloh konzultovat s Ústavem před podáním žádosti.

3.4 Vyřízení žádosti o změnu v povolení k činnosti

Podání žádosti, posouzení žádosti a další řízení probíhá obdobně jako při řízení o povolení výroby léčivých přípravků/činnosti kontrolní laboratoře. Lhůta pro rozhodnutí o schválení změn je stanovena zákonem o léčivech (§ 63 odst. 6 zákona o léčivech).

4. Zrušení povolení na žádost

4.1 Podání žádosti o zrušení povolení k výrobě/k činnosti kontrolní laboratoře

Povolení k výrobě/ k činnosti kontrolní laboratoře Ústav zruší na žádost toho, komu bylo vydáno (§ 63 odst. 8 zákona o léčivech). Podání musí splňovat požadavky, uvedené v § 37 odst. 2 správního řádu, musí tedy obsahovat informace:

- kdo žádá (jméno, příjmení, místo podnikání a identifikační číslo fyzické osoby nebo obchodní jméno právnické osoby, její sídlo a identifikační číslo),

- čeho se žádost týká (druh a rozsah výroby, č.j./sp.zn. povolení k výrobě/k činnosti kontrolní laboratoře),
- co se navrhuje (zrušení povolení k výrobě/ činnosti kontrolní laboratoře, případně datum ukončení činnosti).

Žádost musí být podepsána osobou oprávněnou za žadatele jednat (např. statutární zástupce/osoba vybavená plnou mocí/zmocněnec podle §33 a dalších správního řádu). Řízení probíhá podle §37 odst. 3 a dalších správního řádu.

4.2 Vyřízení žádosti o zrušení povolení k výrobě/k činnosti kontrolní laboratoře

Ústav zruší povolení k výrobě/k činnosti kontrolní laboratoře ve lhůtě uvedené v §71 odst. 3 správního řádu, případně k datu, které navrhne žadatel. Za zrušení povolení k výrobě/k činnosti kontrolní laboratoře na žádost se správní poplatek ani náhrady výdajů za posouzení žádosti neplatí.

5. Upřesňující informace pro dovozce léčivých přípravků ze třetích zemí

Léčivými přípravky dovezenými ze třetích zemí jsou léčivé přípravky, jejichž úplná výroba proběhla ve třetí zemi, nebo jejichž výroba proběhla na území EU/EHP jen částečně a byla pak ukončena ve třetí zemi, ze které byly do EU/EHP dopraveny, nebo jejichž výroba proběhla na území EU/EHP úplně, ale potom byly léčivé přípravky do třetí země dopraveny, v této zemi skladovány a znovu do EU/EHP dopraveny. Léčivými přípravky dovezenými ze třetích zemí nejsou léčivé přípravky, které byly přes třetí země pouze transportovány a nebyly v nich skladovány.

Třetími zeměmi se rozumí všechny státy s výjimkou členských států Evropské unie a států přidružených v Evropském hospodářském prostoru (EHP - Norsko, Island, Lichtenštejnsko).

Postupy při dovozu jsou odlišné podle toho, zda stát, na jehož území probíhá výroba léčivých přípravků

- 1) má uzavřenu s EU platnou dohodu o vzájemném uznávání (Mutual Recognition Agreement, dále jen „MRA“) – seznam třetích zemí a rozsah MRA lze najít na webu Evropské lékové agentury http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001843.jsp&mid=WC0b01ac058005f8ac
- 2) nemá uzavřenu s EU dohodu o vzájemném uznávání – všechny ostatní země.

Léčivé přípravky dovezené ze třetích zemí musí být před propuštěním kvalifikovanou osobou dovozce skladovány dovozcem, a to i v případě, jestliže dovozce propouští pro jinou zemi EU/EHP. Dovoze v ČR může mít k tomuto účelu vlastní skladové prostory nebo může využít prostor, které si zajistil smluvně u jiného výrobce/dovozece. Tyto prostory se mohou nacházet i v jiném státu EU.

Dovozece je povinen zajistit, aby:

1. léčivé přípravky ze třetích zemí byly vyrobeny výrobcí, jimž bylo uděleno povolení k výrobě vydané příslušnou národní autoritou (§ 64 písm. w) zákona o léčivech),
2. výrobci ve třetích zemích se řídili standardy správné výrobní praxe, které jsou alespoň rovnocenné standardům stanoveným zákonem o léčivech (§ 64 písm. w) zákona o léčivech),
3. kvalifikovaná osoba dovozce je povinna zajistit, že léčivé přípravky ze třetích zemí byly na území EU/EHP podrobeny kontrole jakosti v souladu s podmínkami registrace (§66 odst. 1 písm. b) zákona o léčivech). Léčivé přípravky dovezené ze třetích zemí, které uzavřely s EU dohodu o vzájemném uznávání, nemusí být na území EU/EHP takovéto kontrole podrobeny. Kontrole rovněž nemusí být podrobeny dovážené hodnocené léčivé přípravky.

Z ustanovení uvedených v § 66 zákona o léčivech plyne, že šarže přípravků pocházejících ze třetích zemí má certifikovat kvalifikovaná osoba držitele povolení k výrobě v rozsahu dovoz léčivých přípravků, buď na území České republiky, nebo kteréhokoliv z ostatních členských států EU či Evropského hospodářského

prostoru, a takové propuštění pak platí pro celé území EU/EHP, tj. kontrola jakosti se neopakuje při přesunu mezi členskými státy.

Je-li dovážěn ze třetích zemí neregistrovaný léčivý přípravek pro specifické léčebné programy podle § 49 zákona, dovoz realizuje osoba s povolením k výrobě v rozsahu dovoz ze třetích zemí platným pro danou lékovou formu takového léčivého přípravku. Kvalifikovaná osoba tohoto dovozce propustí šarži dovezeného neregistrovaného léčivého přípravku, pokud se všemi dostupnými prostředky ujistila, že byla vyrobena a zkontrolována v souladu s požadavky správné výrobní praxe alespoň rovnocennými požadavkům stanoveným předpisy EU/EHP; v těchto případech se analytická kontrola nevyžaduje.

II. FORMULÁŘE

Formulář 1	Žádost o povolení k výrobě
Formulář 2	Žádost o změnu povolení k výrobě
Formulář 3	Žádost o povolení činnosti kontrolní laboratoře
Formulář 4	Žádost o změnu povolení k činnosti kontrolní laboratoře
Formulář 5	Druh a rozsah výroby
Formulář 6	Základní přehled o dosaženém vzdělání a teoretických a praktických zkušenostech navrhované kvalifikované osoby
Formulář 7	Smluvní místa výroby
Formulář 8	Smluvní místa kontroly jakosti
Formulář 9	Seznam léčivých přípravků
Formulář 10	Dotazník pro výrobce léčivých přípravků/Site Master File

III. PRAKTICKÉ INFORMACE K PODÁNÍ ŽÁDOSTI O POVOLENÍ K ČINNOSTI/ZMĚNU V POVOLENÍ

- 1) Všechny dokumenty k žádosti zasílejte najednou a pouze jednou.
- 2) V případě, že za subjekt nejedná statutární zástupce, musí být doložena plná moc pro pověřenou osobu. Vzor plné moci je uveden na webu Ústavu (<http://www.sukl.cz/sukl/vzory-plne-moci>).
- 3) Vždy předkládejte veškeré náležitosti žádosti uvedené v legislativě.
- 4) Všude, kde je vyžadován podpis, musí být uveden. Smlouvy musí být podepsány všemi smluvními stranami a datovány.
- 5) Dbejte, aby zaslané informace nebyly vzájemně rozporné (např. adresy smluvních partnerů uvedené v žádosti a přiložených certifikátech nebo smlouvách).
- 6) Zasílejte žádosti v písemné podobě nebo pomocí datové schránky, na dokumenty zaslané e-mailem v pdf formátu nelze brát zřetel.
- 7) Při přípravě kontroly na místě dbejte, aby bylo možno posoudit stav připravenosti k činnosti, o kterou bylo požádáno. Kontrola na místě není konzultace! Požádat o konzultaci lze před podáním žádosti postupem uvedeným na webu Ústavu (<http://www.sukl.cz/sukl/jak-postupovat-pri-zadosti-o-konzultaci>).
- 8) Jestliže se domníváte, že na kontrolu na místě nejste z vážného důvodu připraveni, můžete požádat o přerušování správního řízení (dle správního řádu).
- 9) V případě chybné platby lze požádat o vrácení náhrady výdajů (úplné nebo částečné) dle pokynu UST-24.