

VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI – DOPLNĚK 21

DOVOZ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Tento pokyn je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 21, Importation of medicinal products, ve znění platném k 21.08.2022.

EudraLex

Pravidla, jimiž se řídí léčivé přípravky v Evropské unii
Svazek 4 Pokyny EU pro správnou výrobní praxi humánních a veterinárních
léčivých přípravků

Doplněk 21: Dovoz léčivých přípravků

Právní základ pro zveřejnění podrobných pokynů: článek 47 směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků a nařízení 2019/6 o veterinárních léčivých přípravcích. Tento dokument obsahuje návod pro výklad zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi (SVP) léčivých přípravků stanovených směrnicí 2003/94/ES pro humánní léčivé přípravky a směrnicí 91/412/EHS pro veterinární léčivé přípravky a dále nařízením 536/2014 o klinických hodnoceních, doplněným nařízením Komise v přenesené pravomoci 2017/1569.

Status dokumentu: nový doplněk.

Důvody změn: Neuplatňují se.

Termín pro uvedení v platnost: 21. srpna 2022 (6 měsíců po zveřejnění).

1. Rozsah

Tento doplněk shrnuje požadavky SVP vztahující se na držitele povolení k výrobě/dovozu léčivých přípravků při dovozu léčivých přípravků (humánních, hodnocených a veterinárních) ze zemí mimo EU/EHP. Na další prováděné aktivity SVP se rovněž příslušně vztahují pokyny v hlavních kapitolách a ostatních doplňcích „Pokynů pro správnou výrobní praxi pro léčivé přípravky“ (dále jen „Pokyny SVP v EU“) a je třeba se jimi řídit jakožto dalším vodítkem. Na léčivé přípravky, které vstupují na trh EU/EHP pouze za účelem vývozu a které se nijak nezpracovávají ani nepropouštějí k uvedení na trh v EU/EHP, se tento doplněk nevztahuje.

2. Zásady

- 2.1. Termínem dovoz se pro účely tohoto doplňku rozumí úkon fyzického přivezení léčivého přípravku z území mimo EHP/EU; fiskální transakce nejsou součástí tohoto doplňku. Certifikace, případně konfirmace šarže léčivého přípravku kvalifikovanou osobou (QP) probíhá pouze po fyzickém dovozu a celním odbavení do celního území státu EU/EHP. Dovezené nerozplněné přípravky a

meziprodukty mohou být předmětem dalších výrobních operací v souladu s rozhodnutím o registraci nebo povolením klinického hodnocení před certifikací, případně konfirmací kvalifikovanou osobou. Místa, která jsou považována za místa s konkrétními dovozními povinnostmi ve vztahu k léčivému přípravku, nerozplněnému přípravku nebo meziprojektu, jsou tato:

- a) Místo fyzického dovozu.
- b) Místo certifikace dovezených léčivých přípravků kvalifikovanou osobou nebo konfirmace kvalifikovanou osobou pro nerozplněné přípravky či meziprojektu, jež jsou předmětem dalšího zpracování, jak přichází v úvahu.

Výše uvedené dovozní povinnosti musí vykonávat subjekty k tomu řádně oprávněné povolením k výrobě/dovozu.

- 2.2. Všechny fáze výroby dovážených léčivých přípravků, které se provádějí ve třetích zemích, mají být prováděny v souladu s Pokyny SVP v EU nebo rovnocennými standardy a v souladu s rozhodnutím o registraci (MA), povolením klinického hodnocení (CTA) a příslušnou dohodou o jakosti, přichází-li v úvahu.
- 2.3. V případě přípravků registrovaných v EU/EHP, celková odpovědnost za uvádění na trh spočívá na držiteli rozhodnutí o registraci (MAH).
- 2.4. Kvalifikovaná osoba certifikující šarži musí zajistit, aby všechny humánní či veterinární léčivé přípravky nebo hodnocené léčivé přípravky, jež jsou dováženy do EU ze třetí země, byly vyrobeny v souladu s Pokyny SVP v EU nebo uznávanými rovnocennými standardy, a že přípravky, pro něž bylo vydáno rozhodnutí o registraci, byly zkušeny při dovozu do EU, pokud neplatí odpovídající dohody mezi EU a danou třetí zemí (např. dohoda o vzájemném uznávání (MRA) nebo dohody o posuzování shody a akceptaci průmyslových výrobků (ACAA)). Další pokyny jsou uvedeny v doplňku 16 Pokynů SVP v EU a v podrobných pokynech k SVP hodnocených léčivých přípravků (HLP).
- 2.5. Zkoušení ve státě EU/EHP má zahrnout veškeré zkoušky potřebné pro prokázání souladu léčivého přípravku se specifikacemi, jež stanoví rozhodnutí o registraci.
- 2.6. Místa provádějící výrobní a dovozní činnosti mají mít uzavřenou písemnou smlouvu s držitelem rozhodnutí o registraci nebo se zadavatelem, jak přichází v úvahu, v souladu s kapitolou 7 Pokynů SVP v EU.

3. Farmaceutický systém jakosti

- 3.1. Místa provádějící dovozní činnosti mají mít v souladu s kapitolou 1 Pokynů SVP zaveden farmaceutický systém jakosti v rozsahu odpovídajícím prováděným činnostem.
- 3.2. Místa odpovědná za certifikaci kvalifikovanou osobou mají provádět přezkoumání jakosti produktu (Product Quality Review, PQR) u dovážených přípravků, včetně přípravků dovážených za účelem dalšího zpracování před vývozem, s výjimkou hodnocených léčivých přípravků.
 - V souvislosti s přípravou PQR podle kapitoly 1 Pokynů SVP v EU mají k být dispozici uzavřené písemné smlouvy, v nichž budou definovány příslušné odpovědnosti držitele rozhodnutí o registraci, dovozce, místa odpovědného za certifikaci kvalifikovanou osobou a výrobců ze třetích zemí, jak připadá v úvahu.
 - Kromě požadavků na PQR popsaných v kapitole 1 Pokynů SVP v EU, tam, kde se vzorkování dováženého přípravku provádí ve třetí zemi v souladu s doplňkem 16 Pokynů SVP v EU, má PQR obsahovat posouzení spolehlivosti této praxe vzorkování. PQR má rovněž zahrnovat přezkoumání odchylek v souvislosti s přepravou, a to až do okamžiku

certifikace šarže. Konkrétní požadavky na vzorkování a přepravu dovážených přípravků jsou podrobněji popsány v doplňku 16 Pokynů SVP v EU.

- Tam, kde se vzorkování dováženého přípravku provádí ve třetí zemi v souladu s doplňkem 16 Pokynů SVP v EU, má PQR kromě požadavků popsaných v kapitole 1 Pokynů SVP v EU obsahovat posouzení spolehlivosti postupu vzorkování. PQR má rovněž zahrnovat přezkoumání odchylek v souvislosti s přepravou, a to až do okamžiku certifikace šarže. Konkrétní požadavky na vzorkování a přepravu dovážených přípravků jsou podrobněji popsány v doplňku 16 Pokynů SVP v EU.
- V rámci tohoto přezkoumání se mají porovnávat analytické výsledky zkoušek po dovozu s výsledky v analytickém certifikátu (CoA) vytvořeném výrobcem ze třetí země. Veškeré nesrovnalosti nebo odchylky od trendů (OOT) se mají zdokumentovat a prošetřit.

4. Prostory a zařízení

- 4.1. Místa podílející se na dovozních činnostech mají disponovat odpovídajícími prostory a zařízením, aby se zajistilo, že příslušné činnosti budou prováděny v souladu s Pokyny SVP v EU.
- 4.2. Dovážené léčivé přípravky se mají po příjmu uchovávat v karanténě až do jejich propuštění k dalšímu zpracování nebo následné certifikace či případné confirmace kvalifikovanou osobou, jak stanoví doplněk 16 Pokynů SVP v EU. Pro přípravky v karanténě mají být oddělené prostory. Jakýkoliv systém, jenž by nahrazoval fyzickou karanténu, má zajistit rovnocennou úroveň zabezpečení.

5. Dokumentace

- 5.1. V době certifikace nebo confirmace šarže kvalifikovanou osobou musí mít držitel povolení k výrobě/dovozu odpovědný za certifikaci, případně confirmaci šarže kvalifikovanou osobou, k dispozici kompletní dokumentaci šarže. Ostatní držitelé povolení k výrobě/dovozu zapojení do procesu dovozu mají mít přístup k dokumentaci šarže tak, jak je to nutné vzhledem k činnostem, za něž dané místo odpovídá, a jak je uvedeno v písemných dohodách uzavřených mezi stranami účastnicími se procesu dovozu.
 - 5.1.1. Místo odpovědné za certifikaci, případně confirmaci kvalifikovanou osobou, má mít přístup k těm dokumentům, jež slouží jako podklady pro certifikaci šarže, jak stanoví doplněk 16 Pokynů SVP v EU. Četnost přezkoumání kompletní dokumentace šarže v místě odpovědném za certifikaci nebo confirmaci daného přípravku kvalifikovanou osobou je třeba zdůvodnit na základě posouzení rizik a definovat ve farmaceutickém systému jakosti. Má být k dispozici dokumentace, aby bylo možno prokázat, že kvalifikovaná osoba šarži certifikovala nebo confirmovala v souladu s rozhodnutím o registraci nebo povolením klinického hodnocení a s veškerými dalšími regulačními omezeními, jež se mohou na daný případ vztahovat (např. případy, kdy certifikát SVP vydaný autoritou EU omezuje činnosti na konkrétní výrobní jednotky/budovy výrobního místa ve třetí zemi).
 - 5.1.2. Dokumentace v místě fyzického dovozu má zahrnovat minimálně podrobné údaje o přepravě a příjemce přípravku (viz též doplněk 16 Pokynů SVP v EU).
 - 5.1.3. V místě odpovědném za certifikaci nebo confirmaci kvalifikovanou osobou má být k dispozici pro inspekci relevantní dokumentace objednávky a dodání a v ní má být jednoznačně uvedeno:
 - místo, odkud byl přípravek expedován (původ přípravku),

- místo fyzického dovozu,
 - podrobné údaje o přepravě (včetně přepravní trasy a teplotních záznamů) a celní dokumentace, jako je např. výčet položek zásilky, přepravní listiny nebo celní dovozní prohlášení, jak připadá v úvahu.
- 5.2. Dokumentace musí být uchovávána v souladu s požadavky stanovenými kapitolou 4 Pokynů SVP v EU. Místo odpovědné za certifikaci kvalifikovanou osobou má zajistit, že výrobní místo ve třetí zemi má stanovený postup uchovávání záznamů odpovídající požadavkům EU.
- 5.3. Dokumentace šarže, včetně certifikace šarže, poskytnutá výrobním místem ve třetí zemi, má být ve formátu srozumitelném pro dovozce. Pro zajištění srozumitelnosti může nastat nutnost dodat dokumenty v několika jazycích.
- 5.4. Mají existovat písemné důkazy dosvědčující, že místo provádějící certifikaci kvalifikovanou osobou kvalifikovalo výrobce ze třetí země a pravidelně sleduje jeho činnost formou periodických auditů na místě, které vykonává buď místo provádějící certifikaci kvalifikovanou osobou, nebo třetí strana v jeho zastoupení, a to v souladu s doplňkem 16 Pokynů SVP v EU, aby se zajistilo, že dovážené přípravky jsou vyráběny v souladu s pravidly EU pro SVP nebo rovnocennými požadavky a rozhodnutím o registraci nebo povolením klinického hodnocení.
- 5.5. V případě, že byly šarže rozděleny a jednotlivá množství dovezena odděleně, má být v místě odpovědném za certifikaci kvalifikovanou osobou k dispozici dokumentace potvrzující bilanci těchto množství. Certifikující kvalifikovaná osoba nese odpovědnost za to, že jsou prošetřeny veškeré nesrovnalosti.

6. Činnosti

- 6.1. Místo odpovídající za certifikaci kvalifikovanou osobou má zajistit, aby byl zaveden průběžný program stability, jak vyžaduje kapitola 6 Pokynů SVP v EU. Průběžný program stability může být prováděn v místě ve třetí zemi jako externě zajišťovaná činnost za předpokladu, že kvalifikovaná osoba bude mít veškeré nezbytné informace zajišťující trvalou jakost přípravků. Podrobnosti k průběžnému programu stability, jako jsou protokoly, výsledky a zprávy, mají být k dispozici pro inspekci v místě odpovědném za certifikaci kvalifikovanou osobou.
- 6.2. Kvalifikovaná osoba certifikující šarži odpovídá za zajištění toho, aby byl obal přípravku vybaven ochrannými prvky tam, kde jsou vyžadovány.
- 6.3. Certifikující kvalifikovaná osoba rovněž odpovídá za zajištění toho, aby referenční a retenční vzorky byly odebrány v souladu s požadavky doplňku 19 Pokynů SVP v EU a příslušnými podrobnými pokyny k SVP hodnocených léčivých přípravků.

7. Reklamáce, závady v jakosti a stahování přípravků

- 7.1. Mezi místem provádějícím činnosti dovozu, výrobcem ve třetí zemi a držitelem rozhodnutí o registraci nebo zadavatelem mají být sjednána odpovídající opatření pro řešení reklamací, závad v jakosti a stahování přípravků, jak vyžaduje kapitola 8 Pokynů SVP v EU. Tato opatření mají být definována ve smluvních ujednáních.