

VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI – DOPLNĚK 16, verze 2

CERTIFIKACE KVALIFIKOVANOU OSOBOU A PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Tento pokyn je překladem Eudralex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Product for Human and Veterinary Use, Part 1, Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release, ve znění platném k 15.4.2016. Kde je to vhodné, byly doplněny odkazy na českou legislativu.

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-32 Doplněk 16 verze 1.

Právní základ pro vydávání podrobných pokynů: Článek 47 směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů, a článek 51 směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků. Tento dokument poskytuje návod pro výklad zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi (SVP) pro léčivé přípravky podle směrnice 2003/94/ES pro humánní léčivé přípravky a směrnice 91/412/EHS pro veterinární léčivé přípravky.

Status dokumentu: Revize

Důvody změn: Tento doplněk byl revidován za účelem zohlednění globalizace farmaceutických dodavatelských řetězců a zavedení nových strategií kontroly jakosti. Revize proběhla s ohledem na Směrnici 2011/62/EU, kterou se mění Směrnice 2001/83/ES, pokud jde o zabránění vstupu padělaných léčivých přípravků do legálního dodavatelského řetězce. Tato verze rovněž implementuje dokumenty ICH Q8, Q9 a Q10 a interpretační dokumenty, jako je interpretační dokument pro povolení k výrobě a dovozu (MIA). Dále byly vyjasněny některé oblasti, kde interpretace ze strany členských států nebyla konsistentní.

Termín pro uvedení v platnost: 15. dubna 2016.

Rozsah

Tato doplněk poskytuje pokyny k certifikaci kvalifikovanou osobou (QP) a k propouštění šarží léčivých přípravků pro humánní nebo veterinární použití v rámci Evropské unie (EU), pro něž bylo vydáno rozhodnutí o registraci (MA) nebo které byly vyrobeny pro vývoz. Zásady těchto pokynů se dále vztahují na hodnocené léčivé přípravky (HLP) pro humánní použití, přičemž se uplatní veškeré rozdíly v právních ustanoveních a konkrétnějších pokynech zveřejněných Evropskou komisí.

Příslušná legislativní ustanovení jsou uvedena v článku 51 Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, a v článku 55 Směrnice 2001/82/ES¹. Jsou zohledněny podmínky uvedené v článku 51(2) Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, a v článku 55(2) Směrnice 2001/82/ES², např. dohody o vzájemném uznávání (Mutual Recognition Agreements, MRA).

Tento doplněk se nezabývá „propouštěním šarží úřední kontrolní laboratoří“ (OCABR), které může být specifikováno pro určité krevní a imunologické produkty v souladu s články 109, 110, 113 a 114 Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, a články 81 a 82 Směrnice 2001/82/ES³. Nicméně tento doplněk se vztahuje na certifikace a následné propouštění takovýchto šarží kvalifikovanou osobou.

Základní podmínky propouštění šarží přípravku jsou stanoveny v registrační dokumentaci přípravku. Žádné ustanovení tohoto doplňku nemá být považováno za ustanovení nahrazující platnost těchto základních požadavků.

¹ § 66 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“)

² § 66 odst. 2 zákona o léčivech

³ § 102 zákona o léčivech

Obecné zásady

Konečnou odpovědnost za funkci léčivého přípravku po celou dobu jeho použitelnosti, jeho bezpečnost, jakost a účinnost nese držitel rozhodnutí o registraci (MAH).

Nicméně kvalifikovaná osoba odpovídá za zajištění toho, aby každá jednotlivá šarže byla vyrobena a zkontrolována v souladu s platnými zákony daného členského státu, kde probíhá certifikace, a to v souladu s požadavky stanovenými v registraci (MA) a se správnou výrobní praxí (SVP).

Proces propouštění šarží sestává z následujícího:

- i. Kontrola výroby a zkoušení šarže v souladu se stanovenými postupy propouštění.
- ii. Certifikace šarže konečného přípravku provedená kvalifikovanou osobou značící, že šarže odpovídá SVP a požadavkům příslušné registrace. Ta představuje kvalitativní propuštění šarže.
- iii. Přesun k prodejním zásobám a/nebo vývoz šarže konečného přípravku, který má zohlednit certifikaci provedenou kvalifikovanou osobou. Jestliže se tento přesun uskuteční na jiném místě, než byla provedena certifikace, potom je třeba toto uspořádání zdokumentovat v písemné dohodě mezi těmito místy.

Účelem kontroly propouštění šarží je zejména ujistit se, že:

- i. šarže byla vyrobena a zkontrolována v souladu s požadavky příslušné registrace,
- ii. šarže byla vyrobena a zkontrolována v souladu se zásadami a pokyny SVP,
- iii. byly zohledněny veškeré další relevantní právní požadavky,
- iv. v případě, kdy je nutno prošetřit závadu jakosti podle kapitoly 8 EudraLex, svazek 4, část I⁴ nebo stáhnout šarži, bude zajištěno, aby byly jednoduše identifikovatelné veškeré kvalifikované osoby podílející se na certifikaci nebo confirmaci⁵ a byly dohledatelné veškeré relevantní záznamy.

1. POSTUP CERTIFIKACE

1.1. Každou šarži konečného přípravku musí certifikovat⁶ kvalifikovaná osoba v rámci EU předtím, než dojde k propuštění k prodeji nebo dodávce v EU nebo pro vývoz. Certifikaci může provádět výhradně kvalifikovaná osoba výrobce a/nebo dovozce, který je uveden v registrační dokumentaci.

1.2. Jakákoliv kvalifikovaná osoba, která se podílí na certifikaci nebo confirmaci šarže, musí disponovat důkladnými znalostmi kroků, za něž nese odpovědnost. Kvalifikovaná osoba má být schopna prokázat svoje průběžné vzdělávání v oblasti typu přípravku, výrobních postupů, technického pokroku a změn v SVP.

1.3. Různých fází výroby, dovozu, zkoušení a uchovávání šarže před provedením certifikace se může účastnit několik míst. Bez ohledu na to, kolik míst se výše uvedeného účastní, kvalifikovaná osoba

⁴ VYR-32, Kapitola 8

⁵ Informace potřebné pro confirmaci (potvrzení), pokud se odpovědnosti kvalifikované osoby převádějí mezi místy, jsou uvedeny v dodatku I k tomuto doplňku.

⁶ Obsah atestu šarže léčivého přípravku je uveden v dodatku II k tomuto doplňku

provádějící certifikaci konečného přípravku musí zaručit, že veškeré nezbytné kroky byly provedeny v rámci uznávaného farmaceutického systému jakosti, aby se zajistil soulad šarže s SVP, registrací a dalšími právními povinnostmi v členském státu, kde certifikace probíhá.

1.4. V případě výrobních kroků prováděných v místech v EU musí mít každé výrobní místo alespoň jednu kvalifikovanou osobu.

1.4.1 V případě, že místo provádí pouze částečné výrobní operace ve vztahu k šarži, musí kvalifikovaná osoba tohoto místa alespoň potvrdit, že operace provedené v tomto místě proběhly v souladu s SVP a s podmínkami písemné dohody, kterou se stanoví operace, za něž místo odpovídá. Jestliže kvalifikovaná osoba odpovídá za poskytování konfirmace o shodě těchto operací s příslušnou registrací, potom má mít tato kvalifikovaná osoba přístup k potřebným údajům této registrace.

1.4.2 Kvalifikovaná osoba, která provádí certifikaci šarže konečného přípravku, může převzít plnou odpovědnost za všechny fáze výroby šarže, nebo tuto odpovědnost sdílet s dalšími kvalifikovanými osobami, které poskytly konfirmaci pro konkrétní kroky výroby a kontroly šarže. Může se jednat o další kvalifikované osoby, které pracují v rámci téhož držitele povolení k výrobě (MIA) nebo kvalifikované osoby pracující v rámci jiných držitelů povolení k výrobě.

1.4.3 Jakákoliv sdílení odpovědností mezi kvalifikovanými osobami ve vztahu ke shodě šarže mají být definována v dokumentu, který formálně schválí všechny strany. V tomto dokumentu je třeba rozepsat odpovědnosti za posouzení dopadů jakýchkoliv odchylek na shodu šarže s SVP a s registrací.

1.5 V případě léčivých přípravků vyráběných mimo území EU představují konečné fáze výroby, které předcházejí přesunu šarže do prodejných zásob, fyzický dovoz a certifikace.

1.5.1 Proces certifikace, který je popsán v části 1 tohoto doplňku, se vztahuje na veškeré léčivé přípravky, jež mají být propuštěny na trhy v EU, nebo určené pro vývoz, a to bez ohledu na složitost dodavatelského řetězce a globálních lokalit zúčastněných výrobních míst.

1.5.2 V souladu se zásadami popsanými v části 1.4 tohoto doplňku kvalifikovaná osoba, která certifikuje šarži konečného léčivého přípravku, může zohlednit konfirmace vystavené dalšími kvalifikovanými osobami a s těmito osobami sdílet odpovědnosti ve vztahu k jakýmkoliv výrobním nebo dovozním operacím probíhajícím v dalších místech v EU a dalším držitelům povolení k výrobě stanoveným v příslušné registraci.

1.5.3 Před certifikací šarže musí kvalifikovaná osoba zohlednit podmínky uchovávání a přepravy šarže a vzorku, je-li zasílán samostatně.

1.5.4 Kvalifikovaná osoba, která certifikuje konečný přípravek, odpovídá za zajištění toho, že každá šarže konečného léčivého přípravku byla vyrobena v souladu s SVP a registrací. Neexistuje-li platná MRA nebo podobná dohoda mezi EU a zemí vývozu, odpovídá kvalifikovaná osoba dále za zajištění toho, že šarže konečného léčivého přípravku byla v členském státě podrobena kompletní kvalitativní analýze, kvantitativní analýze alespoň všech léčivých látek a veškerým dalším zkouškám, které jsou nezbytné pro zajištění jakosti léčivých přípravků v souladu s požadavky registrace.

1.5.5 Odběr vzorků dováženého přípravku musí být plně reprezentativní pro danou šarži. Vzorky mohou být odebrány buď po dodání do EU, nebo je lze odebrat v místě výroby ve třetí zemi, a to podle technicky podloženého postupu, který je zdokumentován v rámci firemního systému jakosti. Odpovědnosti ve vztahu k odběru vzorků je třeba definovat v písemné dohodě uzavřené těmito místy. Veškeré vzorky odebrané mimo EU je nutno přepravovat za přepravních podmínek odpovídajících šarži, kterou reprezentují.

1.5.6 V případě, že se odběr vzorků uskutečňuje v místě výroby ve třetí zemi, musí technické odůvodnění zahrnovat formální proces řízení rizik pro jakost, aby bylo možno identifikovat a řídit veškerá rizika související s tímto přístupem. Toto musí být plně zdokumentováno a je nutno zahrnout následující prvky:

- i. Audit výrobní činnosti zahrnující veškeré činnosti odběru vzorků v místě nacházejícím se ve třetí zemi a hodnocení následných přepravních kroků šarže i vzorků, s cílem zajistit, aby vzorky byly pro dováženou šarži reprezentativní.
- ii. Komplexní vědecká studie, včetně údajů podporujících veškeré závěry, že vzorky odebrané ve třetí zemi jsou pro šarži po dovozu reprezentativní. Tato studie má obsahovat alespoň následující:
 - Popis postupu odběru vzorků ve třetí zemi
 - Popis přepravních podmínek vzorku a dovážené šarže. Veškeré rozdíly je třeba zdůvodnit
 - Srovnávací analýzu vzorků odebraných ve třetí zemi a vzorků odebraných po dovozu
 - Zohlednění časového intervalu mezi odběrem vzorků a dovozem šarže a vytvoření údajů podporujících příslušné stanovené limity
- iii. Zajištění náhodné periodické analýzy vzorků odebraných po dovozu na podporu trvalé spolehlivosti vzorků odebraných ve třetí zemi
- iv. Přezkum veškerých neočekávaných výsledků nebo potvrzených výsledků nesplňujících specifikace. Tyto mohou mít dopad na spolehlivost odběru vzorků provedeného v místě výroby ve třetí zemi a je třeba je ohlásit orgánu dozoru příslušnému k místu výroby, kde probíhá certifikace. Takovýto výskyt je nutno považovat za potencionální závadu jakosti a prošetřit jej v souladu s pokyny uvedenými v kapitole 8 EudraLex, svazek 4, část I.

1.5.7 Různé dovážené šarže konečných přípravků mohou pocházet z téže šarže nerozplněného přípravku. Kvalifikované osoby, které certifikují různé šarže konečného přípravku, mohou své rozhodování založit na testování kontroly jakosti první dovážené konečné šarže za předpokladu, že bylo zdokumentováno odůvodnění vycházející ze zásad řízení rizik pro jakost. To by mělo zohlednit ustanovení odstavce 1.5.6 ve vztahu ke spolehlivosti jakýchkoliv vzorků odebraných ve třetích zemích. Je třeba, aby k dispozici byly důkazy zajišťující, že neporušenost a totožnost dovážené šarže konečného přípravku byla stanovena prostřednictvím zdokumentovaného ověření minimálně následujícího:

- i. Byly splněny příslušné požadavky, jimiž se řídí uchovávání nerozplněného přípravku před balením.
- ii. Šarže konečného přípravku byla uchovávána a přepravována v souladu s požadovanými podmínkami.
- iii. Zásilka zůstala zabezpečená a neexistuje žádný důkaz jejího porušení během uchovávání a přepravy.
- iv. Byla stanovena správná identifikace přípravku.

- v. Testovaný vzorek (vzorky) jsou reprezentativní pro všechny šarže konečného přípravku vyrobené z šarže nerozplněného přípravku.

1.6 Kvalifikovaná osoba musí osobně zajistit, aby před certifikací šarže pro propuštění na trh nebo k vývozu byly splněny následující funkční povinnosti:

- i. Certifikace je povolena podle podmínek povolení k výrobě a dovozu.
- ii. Byly splněny veškeré další povinnosti a požadavky národní legislativy.
- iii. Certifikace je zaznamenána v registru nebo v rovnocenném dokumentu.

1.7 Dále kvalifikovaná osoba nese odpovědnost za zajištění toho, aby byly splněny body 1.7.1 až 1.7.21. Těmito úkoly lze pověřit příslušně vyškolené pracovníky nebo třetí strany. Uznává se, že kvalifikovaná osoba se bude muset spolehnout na systém farmaceutické jakosti, přičemž má disponovat průběžným ujištěním, že tato důvěra je dostatečně podložena.

1.7.1 Veškeré činnosti související s výrobou a zkoušením léčivého přípravku byly provedeny v souladu se zásadami a pokyny SVP.

1.7.2 Celý dodavatelský řetězec léčivé látky a léčivého přípravku až do fáze certifikace je doložen a kvalifikovaná osoba jej má k dispozici. To zahrnuje místa výroby výchozích surovin a obalových materiálů léčivého přípravku a jakékoliv další materiály, které se považují za kritické prostřednictvím posouzení rizik ve výrobním procesu. Dokument má být optimálně ve formátu komplexního diagramu, v němž je zahrnuta každá strana, včetně subdodavatelů kritických kroků, jako je sterilizace komponent a zařízení pro aseptické zpracování.

1.7.3 Proběhly veškeré audity míst podílejících se na výrobě a zkoušení léčivých přípravků a na výrobě léčivé látky a zprávy z auditů jsou k dispozici kvalifikované osobě provádějící certifikaci.

1.7.4 Všechna místa výroby, analýzy a certifikace splňují podmínky registrace pro zamýšlené území.

1.7.5 Všechny výrobní a testovací činnosti odpovídají těm, jež jsou uvedeny v registraci.

1.7.6 Zdroj a specifikace výchozích surovin a obalových materiálů použitých v šarži odpovídají registrační dokumentaci. Systémy řízení jakosti dodavatelů jsou zavedeny a zajišťují, aby byly dodávány pouze materiály požadované jakosti.

1.7.7 V případě léčivých přípravků, které spadají do působnosti Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, nebo Směrnice 2001/82/ES, byly léčivé látky vyrobeny v souladu s SVP a, je-li požadováno, distribuovány v souladu se správnou distribuční praxí (SDP) pro léčivé látky.

1.7.8 Dovoz léčivých látek používaných ve výrobě léčivých přípravků pro humánní použití má splňovat požadavky článku 46(b) Směrnice 2001/83/ES⁷, ve znění pozdějších předpisů.

1.7.9 V případě léčivých přípravků, které spadají do působnosti Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, byly pomocné látky vyrobeny v souladu s prokázanou SVP podle článku 46 (f) této směrnice⁸.

1.7.10 Tam, kde to připadá v úvahu, odpovídá status TSE (transmisivní spongiformní encefalopatie) u všech materiálů použitých při výrobě šarže podmínkám stanoveným v registraci.

⁷ § 70 zákona o léčivech

⁸ § 64 písm. m) zákona o léčivech

- 1.7.11 Veškeré záznamy jsou kompletní a potvrzené příslušnými pracovníky. Veškeré požadované mezioperační zkoušky a kontroly byly provedeny.
- 1.7.12 Všechny výrobní a zkušební postupy zůstávají ve validovaném stavu. Pracovníci jsou dostatečně vyškoleni a disponují odpovídající kvalifikací.
- 1.7.13 Výsledky zkoušení konečného přípravku odpovídají specifikaci konečného přípravku, jak je popsána v registraci, nebo, v případě schválení, programu zkoušení pro propouštění v reálném čase (Real Time Release Testing Programme).
- 1.7.14 Byly zohledněny veškeré registrační závazky po uvedení přípravku na trh, které se vztahují k výrobě nebo zkoušení. Průběžné údaje o stabilitě nadále podporují certifikaci.
- 1.7.15 Byl vyhodnocen dopad veškerých změn výroby nebo zkoušení a uskutečnily se veškeré doplňující kontroly a zkoušky.
- 1.7.16 Byla dokončena veškerá šetření týkající se certifikované šarže (včetně šetření výsledků nevyhovujících specifikacím a neodpovídajících trendům), a to v míře dostatečné pro podporu certifikace.
- 1.7.17 Žádné aktuálně řešené reklamace, šetření ani stahování nejsou v rozporu s podmínkami certifikace dané šarže.
- 1.7.18 Byly uzavřeny požadované technické dohody.
- 1.7.19 Program vnitřních inspekcí je aktivní a aktuální.
- 1.7.20 Jsou zavedeny příslušné podmínky pro distribuci a přepravu.
- 1.7.21 V případě léčivých přípravků pro humánní použití, které jsou určeny pro uvedení na trh v Unii, jsou na obale uvedeny ochranné prvky podle článku 54(o) Směrnice 2001/83/ES⁹, ve znění pozdějších předpisů, je-li to vyžadováno.
- 1.8 Na určité přípravky se mohou vztahovat zvláštní pokyny, jako např. EudraLex, svazek 4, Doplněk 2: Výroba biologických léčivých látek a léčivých přípravků pro humánní použití a Doplněk 3: Výroba radiofarmak.
- 1.9 V případě souběžného dovozu a souběžné distribuce musí být veškeré operace přebalování prováděné u šarže, která již byla propuštěna, schváleny kompetentní autoritou pro zamýšlený trh.
- 1.9.1 Před certifikací přebalené šarže má kvalifikovaná osoba potvrdit shodu s národními požadavky, jimiž se řídí souběžný dovoz, a s pravidly EU pro souběžnou distribuci.
- 1.9.2 Kvalifikovaná osoba držitele povolení k výrobě a dovozu, který je stanoven jako odpovědný za certifikaci šarže v povolení přebalovaného konečného přípravku, potvrzuje, že přebalení proběhlo v souladu s příslušným povolením, které se vztahuje na přebalený přípravek, a SVP.
- 1.10 Záznam certifikace kvalifikovanou osobou
- 1.10.1 Certifikaci léčivého přípravku zaznamenává kvalifikovaná osoba v registru nebo rovnocenném dokumentu stanoveném k tomuto účelu. Záznam má vykazovat, že každá výrobní šarže splňuje ustanovení článku 51 Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, nebo článku 55 Směrnice

⁹ § 37 odst. 7 zákona o léčivech

2001/82/ES. Záznam musí být průběžně aktualizován podle prováděných činností a musí být nadále k dispozici zástupcům příslušného orgánu, a to po období uvedené v ustanoveních daného členského státu, vždy však nejméně po dobu pěti let.

1.10.2 Aby šarži bylo možno vyjmout z dalších kontrol, když vstupuje do dalšího členského státu, musí být pro šarži k dispozici protokol o kontrole podle článku 51 Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, nebo článku 55 Směrnice 2001/82/ES nebo jiný doklad o propuštění na příslušný trh, vycházející z odpovídajícího systému.

2. SPOLÉHÁNÍ SE NA POSOUZENÍ SVP TŘETÍMI STRANAMI, NAPŘ. AUDITY

V některých případech bude kvalifikovaná osoba spoléhat na správnou funkci farmaceutického systému jakosti v místech, která se podílejí na výrobě přípravku, a toto může vycházet z auditů provedených třetími stranami.

2.1 Spoléhání se na posouzení třetími stranami, např. audity, má probíhat v souladu s kapitolou 7 Pokynů k SVP (GMP Guide), aby bylo možno odpovídajícím způsobem definovat, odsouhlasit a kontrolovat jakoukoliv externě zadávanou činnost.

2.2 Zvláštní pozornost je třeba věnovat schválení zpráv z auditů:

- i. Zpráva z auditu má zohledňovat obecné požadavky SVP, jako je například systém řízení jakosti, veškeré relevantní výrobní postupy a postupy kontroly jakosti vztahující se k dodávanému přípravku, např. výroba léčivé látky, zkoušení kontroly jakosti, vnitřní obaly apod. Všechny oblasti zkoumané auditem mají být přesně popsány, takže se vytvoří podrobná zpráva z daného auditu.
- ii. Je třeba stanovit, zda výroba a kontrola jakosti léčivé látky a léčivého přípravku odpovídá SVP nebo v případě výroby ve třetích zemích SVP minimálně ekvivalentní požadavkům stanoveným článkem 46 Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, nebo článkem 50 Směrnice 2001/82/ES¹⁰.
- iii. V případě externě zadávaných činností je třeba ověřit shodu s registrací.
- iv. Kvalifikovaná osoba zajistí, aby bylo vyhotoveno písemné závěrečné hodnocení a schválení zpráv z auditů prováděných třetí stranou. Je třeba, aby kvalifikovaná osoba měla přístup k veškeré dokumentaci, která podporuje přezkum výsledků auditu a pokračující spoléhání se na externě zadávanou činnost.
- v. Externě zadávané činnosti s kritickým dopadem na jakost přípravku je třeba definovat v souladu se zásadami řízení rizik pro jakost, jež jsou uvedeny v části III EudraLex, svazek 4. V souladu s nimi by se má kvalifikovaná osoba obeznámit s výsledkem auditu s kritickým dopadem na jakost přípravku předtím, než provede certifikaci příslušných šarží.
- vi. Opakované audity je třeba provádět v souladu se zásadami řízení rizik pro jakost.

3. ŘEŠENÍ NEOČEKÁVANÝCH ODCHYLEK

¹⁰ § 64 písm. j), k) a l) zákona o léčivech

Za předpokladu, že byly splněny zaregistrované specifikace léčivých látek, pomocných látek, obalových materiálů a léčivých přípravků, může kvalifikovaná osoba uvažovat o potvrzení shody nebo certifikaci šarže, kde došlo k neočekávané odchylce výrobního procesu a/nebo metod analytických kontrol od údajů uvedených v registraci a/nebo SVP. Odchylku je nutno důkladně prošetřit a zajistit nápravu hlavní příčiny. To může vyžadovat předložení žádosti o změnu registrace pro další výrobu přípravku.

3.1 Dopad odchylky je nutno posoudit v souladu s procesem řízení rizik pro jakost, a to pomocí odpovídajícího přístupu, jak je např. uvedeno v části III pokynů k SVP (GMP Guide). Proces řízení rizik pro jakost má zahrnovat následující:

- i. Vyhodnocení potencionálního dopadu odchylky na jakost, bezpečnost nebo účinnost příslušné šarže (šarží) a závěr ve smyslu, že tento dopad je zanedbatelný.
- ii. Zvážení potřeby zahrnout postiženou šarži (šarže) do průběžného programu stability.
- iii. V případě biologických léčivých přípravků zvážení toho, že jakékoliv odchylky od schváleného postupu mohou mít neočekávaný dopad na bezpečnost a účinnost.

S ohledem na to, že odpovědnosti může sdílet několik kvalifikovaných osob podílejících se na výrobě a kontrole šarže, kvalifikovaná osoba, která provádí certifikaci šarže léčivého přípravku, si musí být vědoma veškerých odchylek, které by mohly mít dopad na shodu s SVP a/nebo shodu s registrací, a tyto odchylky zohlednit.

4. PROPUŠTĚNÍ ŠARŽE

4.1 Šarže léčivých přípravků lze propustit k prodeji nebo dodávce na trh teprve po certifikaci kvalifikovanou osobou, jak je uvedeno výše. Dokud šarže není certifikována, je třeba, aby zůstala v místě výroby nebo byla přepravována v karanténě na jiné místo, které bylo k tomuto účelu schváleno příslušným orgánem.

4.2 Je třeba zavést bezpečnostní opatření, jimiž se zajistí, že necertifikované šarže nebudou přesunuty k prodejním zásobám; tato opatření mohou být fyzické povahy, např. uplatnění segregace a značení, nebo elektronické povahy, jako je např. používání validovaných počítačových systémů. Když dochází k přesunu necertifikovaných šarží z jednoho schváleného místa do druhého, je třeba zachovat bezpečnostní opatření bránící předčasnému propuštění.

4.3 Kroky nezbytné pro oznámení certifikace kvalifikovanou osobou místu, kde má proběhnout přesun k prodejním zásobám, je třeba definovat v rámci technické dohody. Takovéto oznámení kvalifikované osoby místu musí být formální a jednoznačné a musí splňovat požadavky kapitoly 4 EudraLex, svazek 4, část I.

Určité výrazy a fráze v tomto doplňku jsou používány v konkrétním smyslu, který je uveden níže. Dále je třeba odkázat na rejstřík v hlavní části Pokynů.

5. REJSTŘÍK

Certifikace šarže konečného přípravku. Certifikace kvalifikovanou osobou v registru nebo rovnocenném dokumentu podle článku 51 Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, a článku 55 Směrnice 2001/82/ES; představuje kvalitativní propuštění šarže předtím, než je šarže propuštěna k prodeji nebo distribuci.

Konfirmace. Podepsané prohlášení kvalifikované osoby, že proces nebo zkouška proběhl/a v souladu s SVP a příslušnou registrací nebo povolením klinického hodnocení, složkou specifikací přípravku a/nebo

technickou dohodou, jak přichází v úvahu a jak bylo písemně ujednáno s kvalifikovanou osobou odpovědnou za certifikaci šarže konečného přípravku před propuštěním. Kvalifikovaná osoba, která vystavuje confirmaci, přebírá odpovědnost za tyto potvrzované činnosti.

Šarže konečného přípravku. S odkazem na kontrolu nebo zkoušku konečného přípravku je šarže konečného přípravku popsána v příloze I, části I, bodu 3.2.2.5 Směrnice 2001/83/ES a v příloze I, části 2, odstavce E Směrnice 2001/82/ES. V kontextu tohoto doplňku tento pojem označuje především šarži přípravku v konečném balení pro propuštění na trh.

Dovozce. Držitel povolení vyžadovaného článkem 40(3) Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, a článkem 44(3) Směrnice 2001/82/ES¹¹ k dovozu léčivých přípravků ze třetích zemí.

Kvalifikovaná osoba (QP). Osoba stanovená článkem 48 Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, a článkem 52 Směrnice 2001/82/ES¹².

¹¹ § 66 odst. 1 zákona o léčivech

¹² § 64 písm. a) zákona o léčivech

Dodatek I

Obsah confirmace částečné výroby léčivého přípravku

[HLAVIČKOVÝ PAPÍR VÝROBCE, KTERÝ VÝROBNÍ ČINNOST PROVEDL]

1. Název přípravku a popis výrobní fáze (např. paracetamol 500 mg tablety, primární balení do blistrů).
2. Číslo šarže.
3. Název a adresa místa provádějícího částečnou výrobu.
4. Odkaz na technickou dohodu o jakosti (v souladu s kapitolou 7 Pokynů).
5. Prohlášení o potvrzení.

Tímto potvrzuji, že výrobní fáze uvedené v technické dohodě o jakosti byly provedeny plně ve shodě s požadavky EU na správnou výrobní praxi (SVP) a s podmínkami popsány v dohodě pro zajištění shody s požadavky registrace požadovanými [zadavatel/výrobce certifikující a propouštějící šarži].

6. Jméno kvalifikované osoby potvrzující částečnou výrobu.
7. Podpis kvalifikované osoby potvrzující částečnou výrobu.
8. Datum podpisu.

Dodatek II

Obsah certifikátu šarže léčivého přípravku

[HLAVIČKOVÝ PAPÍR VÝROBCE, KTERÝ PROVÁDÍ CERTIFIKACI A PROPUŠTĚNÍ ŠARŽE]

1. Název, síla, léková forma a velikost balení (stejný text jako na obalu konečného přípravku).
2. Číslo šarže léčivého přípravku.
3. Název cílové země (zemí) šarže, alespoň pokud se jedná o rámec EU.
4. Prohlášení o certifikaci.

Tímto osvědčuji, že veškeré výrobní fáze této šarže konečného přípravku proběhly plně ve shodě s požadavky EU na správnou výrobní praxi (SVP) a [jedná-li se o rámec EU] s požadavky registrace v cílové zemi (zemích).

5. Jméno kvalifikované osoby provádějící certifikaci šarže.
6. Podpis kvalifikované osoby provádějící certifikaci šarže.
7. Datum podpisu.