

DOPLNĚK 16 – SCHVALOVÁNÍ KVALIFIKOVANOU OSOBOU A PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽE

1. Rozsah

- 1.1 Tento doplněk ke Směrnici Správné výrobní praxe pro léčiva ukládá pokyny ke schvalování šarží registrovaných léčivých přípravků kvalifikovanou osobou a jejich propouštění v rámci Evropského společenství (European Community - EC) a Evropského hospodářského prostoru (Europea Economic Area - EEA) nebo vyráběných na export. Příslušné legislativní požadavky jsou zahrnuty v článku 22 Směrnice Rady 75/319/EEC nebo článku 30 Směrnice Rady 81/851/EEC.
- 1.2 Doplněk pokrývá především ty případy, kde šarže podléhá různým stupňům výroby nebo kontroly prováděných v různých místech nebo různými výrobci a kde je šarže meziprojektu nebo produktu, který není ještě zabalen do finálního obalu (bulk production batch), rozdělena na více než jednu šarží konečného produktu. Také pokrývá propouštění šarží, které byly importovány do zemí EC/EEA ať již je nebo není uzavřena dohoda o vzájemném uznávání mezi Společenstvím a třetí zemí. Směrnice může být také aplikována na výrobu léčivých přípravků pro klinické hodnocení podléhající určitým odlišnostem v právním ustanovení a detailnějším pokynům v Doplňku 13 k této směrnici.
- 1.3 Tento doplněk samozřejmě nepopisuje všechna možná opatření, která jsou právně přijatelná. Ani nepostihuje úřední propouštění šarží kontrolním úřadem, které může být stanoveno pro některé krevní nebo imunobiologické přípravky v souladu s článkem 3 Směrnice 89/342/EEC a 89/831/EEC.
- 1.4 Základní požadavky pro propouštění šarže produktu jsou definována v jeho Rozhodnutí o registraci. Nic z tohoto Doplňku by nemělo být nadřazeno těmto ustanovením.

2. Zásady

- 2.1 Každá šarže konečného produktu musí být certifikována (schválena) kvalifikovanou osobou v EC/EEA před tím než bude propuštěna k prodeji nebo dodána do zemí EC/EEA nebo k exportu.
- 2.2 Účelem kontroly propouštění šarže touto cestou je:
 - zajistit, že šarže byla vyráběna a kontrolována v souladu s požadavky Rozhodnutí o registraci, principy a zásady EC Správné výrobní praxe nebo Správné výrobní praxe jednotlivých třetích zemí, které byly uznány jako ekvivalentní dohodou o vzájemném uznávání a dalšími případnými právními požadavky před tím než je uvedena na trh, a
 - pro případ potřeby vyšetření závady nebo stáhnutí šarže zajistit, aby byly kvalifikovaná osoba, která certifikovala šarží a odpovídající záznamy identifikovatelné.

3. Úvod

- 3.1 Výroba šarže léčiva, včetně testování kontroly jakosti, probíhá ve stupních, které mohou být prováděny v různých místech a různými výrobci. Každý krok musí být veden v souladu s odpovídajícím Rozhodnutím o registraci, Správnou výrobní praxí a legislativou dotyčného členského státu a musí být vzata ke zvažení kvalifikovanou osobou, která certifikuje šarži konečného produktu před uvedením na trh.
- 3.2 Avšak při výrobě není obvykle možné, aby jedna kvalifikovaná osoba byla úzce zainteresovaná v každém kroku výroby. Kvalifikovaná osoba, která certifikuje šarži konečného produktu, tedy může potřebovat, aby se v části mohla spolehnout na radu a rozhodnutí jiných. Předtím než tak udělá musí zajistit, aby tato důvěra byla vhodně založena buď na osobních znalostech nebo na potvrzení od jiných kvalifikovaných osob v rámci odsouhlaseného systému.
- 3.3 Pokud některé kroky výroby připadnou na třetí zemi, je stále požadováno, že výroba a kontrola jsou v souladu s Rozhodnutím o registraci, že výrobce je držitelem Povolení k výrobě dle právních předpisů dotyčné země a že výroba probíhá v souladu se Správnou výrobní praxí, která je přinejmenším ekvivalentní správné výrobní praxi EC.
- 3.4 Určitá slova používaná v tomto Doplňku mají zvláštní význam jak je definováno ve významovém slovníku.

4. Obecně

- 4.1 Jedna šarže konečného produktu může mít různé stupně výroby, dovozu, kontroly a skladování před propuštěním prováděné na různých místech. Každé místo musí být schváleno jedním nebo více výrobními povoleními a musí mít ustanovenu nejméně jednu kvalifikovanou osobu. Avšak správná výroba jednotlivé šarže bez ohledu na to v kolika výrobních místech probíhá musí být celkově pod dohledem té kvalifikované osoby, která certifikuje šarži finálního produktu před propuštěním.
- 4.2 Různé šarže výrobku mohou být vyrobeny nebo dovezeny a propuštěny na různých místech v zemích EC/EEA. Například Rozhodnutí o registraci v Evropském Společenství může jmenovat místa propouštění šarže ve více než jednom členském státu a národní Rozhodnutí o registraci může také jmenovat více než jedno místo propouštění. V této situaci držitel Rozhodnutí o registraci a pracovníci v každém místě oprávněném k propouštění šarží produktu musí být schopni určit místo, ve kterém byla propouštěna jednotlivá šarže a kvalifikovanou osobu, která byla odpovědná za certifikaci této šarže.
- 4.3 Kvalifikovaná osoba, která certifikuje šarži finálního výrobku před propuštěním tak může udělat na základě jeho osobních znalostí všech použitých zařízení a postupů, odborném posouzení zainteresovaných osob a posouzení systému jakosti, ve kterém pracují. Eventuelně se může spolehnout na potvrzení jedné nebo více kvalifikovaných osob, že se jednotlivé výrobní kroky shodují se systémem jakosti, který přijal. Toto potvrzení jinými kvalifikovanými osobami musí být zdokumentováno a musí být jasně určeny činnosti, které byly potvrzeny. Systematická opatření k dosažení tohoto cíle musí být určeny písemnou dohodou.
- 4.4 Dohoda výše zmíněná je požadována vždy pokud se chce kvalifikovaná osoba spolehnout na potvrzení jinou kvalifikovanou osobou. Dohoda musí být v obecném souladu s kapitolou 7 této směrnice. Kvalifikovaná osoba, která certifikuje šarži finálního produktu, musí zajistit, že postup stanovený dohodou bude ověřen. Forma takové dohody musí být vhodná ke spolupráci mezi stranami; například standardní

operační postup ve společnosti nebo formální smlouva mezi společnostmi nebo dokonce i v rámci jedné skupiny.

- 4.5 Dohoda musí zahrnovat povinnosti ze strany dodavatele meziprojektu nebo bulk produktu (nerozplněného produktu), aby ohlásil příjemci jakékoliv odchylky, výsledky neodpovídající specifikacím, nesoulad se SVP, šetření, reklamace a jiné záležitosti, které musí být vzaty v úvahu kvalifikovanou osobou, která je odpovědná za certifikaci šarže finálního produktu.
- 4.6 Kde je používán počítačový systém pro zaznamenávání certifikace a propouštění šarže, musí být záznamy vedeny dle Doplnku 11 této směrnice.
- 4.7 Certifikace šarže finálního produktu ve shodě s odpovídajícím Rozhodnutím o registraci kvalifikovanou osobou v EC/EEA nemusí být opakována u stejné šarže, pokud šarže zůstala v zemích EC/EEA.
- 4.8 Ať jsou dělána jakákoliv specifická opatření pro certifikaci a propouštění šarže, musí být vždy možné určit a stáhnout bez prodlení všechny produkty, které by mohli být považovány za rizikové z hlediska chyby v jakosti šarže.

5. Zkoušení šarže a propouštění produktů vyrobených v EC/EEA

5.1 Pokud celá výroba probíhá v jednom schváleném místě

Pokud jsou všechny výrobní a kontrolní kroky prováděny v jednom místě mohou být vedením určitých prověrek a kontrol pověřeny jiné osoby, ale kvalifikovaná osoba v tomto místě, která schvaluje šarži konečného produktu zůstává osobně odpovědná za tyto kroky v definovaném systému jakosti. Ale může eventuelně přihlídnout k potvrzení jednotlivých mezikroků jinými kvalifikovanými osobami v místě, které jsou odpovědné za tyto stupně.

5.2 Různé stupně výroby jsou prováděny na různých místech ve stejném podniku

Pokud jsou různé stupně výroby šarže prováděny v různých místech ve stejném podniku (která mohou nebo nemusí být pokryta stejným výrobním povolením) musí být kvalifikovaná osoba odpovědná za každý stupeň. Certifikace šarže finálního produktu musí být prováděna kvalifikovanou osobou držitele výrobního povolení odpovědného za uvolňování šarže na trh, která může převzít osobní odpovědnost za všechny stupně nebo může počítat s potvrzením předchozích kroků odpovídajícími kvalifikovanými osobami odpovědnými za tyto kroky.

5.3 Některé mezistupně výroby jsou prováděny smluvně jinou společností

Jeden nebo více stupňů výroby nebo kontroly může být prováděno smluvně jinou společností, která je držitelem výrobního povolení. Kvalifikovaná osoba zadavatele smlouvy může počítat s potvrzením příslušného kroku kvalifikovanou osobou příjemce smlouvy, ale je odpovědná za zajištění, že tato práce je provedena v souladu s podmínkami písemné dohody. Šarže konečného produktu musí být certifikována kvalifikovanou osobou držitele výrobního povolení odpovědného za uvádění šarže na trh.

5.4 Bulk šarže je kompletována na různých místech do několika šarží konečného produktu, které jsou propouštěny pod jedním Rozhodnutím o registraci. Toto může nastat například, podle národního Rozhodnutí o registraci, pokud místa kompletace jsou

všechna v jednom členském státu nebo podle Rozhodnutí o registraci Evropského společenství pokud místa kompletace jsou ve více než v jednom členském státu.

- 5.4.1 Jednou možností je pro kvalifikovanou osobu držitele výrobního povolení vyrábějícího bulk šarži certifikovat všechny šarže konečného produktu před propuštěním na trh. Při tomto počínání může jednak odpovídat osobně za všechny výrobní stupně nebo počítat s potvrzením o kompletování kvalifikovanou osobou v místě kompletování.
- 5.4.2 Jinou možností je, aby byla certifikace každé šarže konečného produktu před uvolněním na trh provedena kvalifikovanou osobou výrobce, který provedl konečnou operaci kompletace. V tomto případě může buď osobně odpovídat za všechny výrobní kroky nebo může počítat s potvrzením o výrobě bulk šarže kvalifikovanou osobou výrobce bulk šarže.
- 5.4.3 Ve všech případech kompletace na různých místech dle jednotného Rozhodnutí o registraci, zde musí být jedna osoba, normálně kvalifikovaná osoba výrobce bulk šarže, která má celkovou odpovědnost za všechny propuštěné šarže konečného produktu, které pocházejí z jedné bulk šarže. Povinností této osoby je být si vědom všech problémů kvality zaznamenaných při každé šarži finálního produktu a koordinovat všechny potřebné činnosti vycházející z problémů bulk šarže.
- 5.4.4 Pokud není počet šarží bulk a šarží finálního produktu stejný, musí zde být dokumentována souvislost mezi těmito dvěma čísly, tak aby byla stanovitelná bilance.

5.5 Bulk šarže je kompletována na různých místech do několika šarží konečného produktu, které jsou propouštěny pod různým Rozhodnutím o registraci. Toto může nastat například, když nadnárodní společnost vlastní národní Rozhodnutí o registraci pro produkt v několika státech nebo když výrobce generika nakupuje bulk produkty a kompletuje a propouští je k prodeji na základě jeho vlastního Rozhodnutí o registraci.

- 5.5.1 Kvalifikovaná osoba výrobce provádějícího kompletaci, která certifikuje šarži finálního produktu musí buď nést osobní odpovědnost za všechny výrobní kroky nebo může počítat s potvrzením o výrobě bulk šarže kvalifikovanou osobou výrobce bulk šarže.
- 5.5.2 Každý problém identifikovaný u šarží konečného produktu, který mohl vzniknout ve výrobě bulk šarže musí být oznámen kvalifikované osobě odpovědné za schválení bulk šarže, která pak musí přijmout všechny potřebné činnosti co se týče všech šarží konečného produktu vyrobených z podezřelé bulk šarže. Tato opatření musí být určena v písemné dohodě.

5.6 Šarže konečného produktu je nakupována a propouštěna na trh držitelem výrobního povolení v souladu s jeho vlastním Rozhodnutím o registraci. K tomuto může dojít například, když společnost dodávající generika je držitelem Rozhodnutí o registraci pro výrobky vyráběné jinou společností, nakupuje finální výrobky, které nebyly certifikovány dle jeho Rozhodnutí o registraci a propouští je na základě jeho vlastního výrobního povolení v souladu s jeho vlastním Rozhodnutím o registraci.

V této situaci kvalifikovaná osoba nakupujícího musí certifikovat šarži konečného produktu před propuštěním. V tomto případě může vzít buď osobní odpovědnost za všechny výrobní kroky nebo může počítat s potvrzením o šarži kvalifikovanou osobou prodávajícího výrobce.

5.7 Laboratoř kontroly kvality a výrobní místo jsou schváleny pod různým výrobním povolením

Kvalifikovaná osoba certifikující šarži konečného produktu může buď vzít osobní odpovědnost za laboratorní zkoušení nebo může počítat s potvrzením jiné kvalifikované osoby o zkoušení a výsledcích. Jiná laboratoř a kvalifikovaná osoba nemusí být ve stejném členském státě jako držitel výrobního povolení uvolňující šarži. Pokud není toto potvrzení, musí mít sama kvalifikovaná osoba osobní znalosti laboratoře a jejich postupů týkajících se konečných produktů, které budou certifikovány.

6. Zkoušení šarže a propouštění produktů dovážených ze třetí země

6.1 Obecně:

- 6.1.1 Dovážení konečných výrobků musí být prováděno dovozcem, tak jak je definováno ve významovém slovníku k této příloze.
- 6.1.2 Každá šarže dováženého konečného produktu musí být certifikována kvalifikovanou osobou dovozce před propuštěním k prodeji v EC/EEA.
- 6.1.3 Pokud není uzavřena dohoda o vzájemném uznávání mezi Společenstvím a třetí zemí (viz část 7), musí být zkoušeny vzorky z každé šarže v zemích EC/EEA před vydáním certifikátu konečného produktu kvalifikovanou osobou. Dovážení a zkoušení nemusí být nutně prováděny ve stejném členském státě.
- 6.1.4 Tato sekce směrnice může být také aplikována, kde je vhodné, k dovozu dílčích produktů.

6.2 Kompletní šarže nebo první část šarže léčivého přípravku je dovezena

Šarže nebo část šarže by měla být certifikována kvalifikovanou osobou dovozce před propuštěním. Tato kvalifikovaná osoba může počítat s potvrzením o kontrole, vzorkování nebo testování dovážené šarže kvalifikovanou osobou jiného držitele výrobního povolení (v zemích EC/EEA).

6.3 Část šarže konečného produktu je dovezena po té co byla část stejné šarže importována do stejného nebo jiného místa.

- 6.3.1 Kvalifikovaná osoba dovozce, který obdržel následující část šarže může počítat se zkoušením a certifikací kvalifikovanou osobou první části šarže. V tomto případě musí kvalifikovaná osoba zajistit, na základě evidence, že tyto dvě části skutečně pocházejí ze stejné šarže, že následující část byla transportována za dodržení stejných podmínek jako první část a že vzorky, které byly testovány jsou reprezentativní pro celou šarži.
- 6.3.2 Se situací v bodě 6.3.1 se nejčastěji setkáváme, když výrobce ze třetí země a dovozce v EC/EEA náleží do stejné organizace operující v rámci podnikového společného systému jistění jakosti. Jestliže kvalifikovaná osoba nemůže zajistit, že podmínky v bodě 6.3.1 jsou splněny, s každou částí šarže musí být zacházeno jako se samostatnou šarží.
- 6.3.3 Pokud jsou různé části šarže propouštěny na základě stejného Rozhodnutí o registraci, jedna osoba, obvykle kvalifikovaná osoba dovozce první části šarže musí vzít celkovou odpovědnost za zajištění, že záznamy o dovozu všech částí

šarže jsou uchovávány a že distribuce všech částí šarže je dohledatelná v zemích EC/EEA. Musí si být vědoma všech problémů jakosti zaznamenaných v každé části šarže a musí koordinovat všechny potřebné činnosti týkající se těchto problémů a jejich řešení.

Toto musí být zajištěno písemnou dohodou mezi všemi zúčastněnými dovozci.

6.4 Místo odběru vzorků pro zkoušení v EC/EEA

- 6.4.1 Vzorky musí reprezentovat šarži a být zkoušeny v EC/EEA. Za účelem reprezentování šarže by mohlo být vhodnější odebrat některé vzorky během zpracování ve třetí zemi. Například vzorky na zkoušení sterility je nejlépe odebírat během plnicí operace. Ale za účelem reprezentovat šarži po skladování a transportu by měly být některé vzorky také odebrány po příjmu šarže do zemí EC/EEA.
- 6.4.2 Pokud jsou některé vzorky odebrány ve třetí zemi, musí být buď odeslány s a za stejných podmínek jako šarže, kterou reprezentují anebo pokud jsou posílány odděleně musí být dokázáno, že vzorky stále reprezentují šarži, například definováním a monitorováním podmínek skladování a expedice. Pokud si kvalifikovaná osoba přeje spoléhat se na zkoušení vzorků ve třetí zemi, musí to být zdůvodněno znalostí technických postupů.

7. Zkoušení šarže a propouštění přípravků dovezených ze třetí země, se kterou má EC uzavřenu dohodu o vzájemném uznávání (MRA)

- 7.1 Pokud není jinak specifikováno v dohodě, MRA neodstraňuje požadavek na kvalifikovanou osobu v EC/EEA, aby certifikovala šarži před tím než je propuštěna k prodeji nebo dodání do EC/EEA. Avšak na základě podrobných ustanovení dané dohody, se může kvalifikovaná osoba dovozce spolehnout na potvrzení výrobce, že šarže byla vyráběna a zkoušena v souladu s jeho Rozhodnutím o registraci a SVP třetí země a není třeba opakovat plné testování. Kvalifikovaná osoba může certifikovat šarži k propuštění, pokud považuje toto potvrzení za uspokojivé a pokud šarže byla transportována za dodržení požadovaných podmínek a byla přijata a skladována v EC/EEA dovozcem jak je definováno v části 8.
- 7.2 Další postupy, včetně těch na obdržení a certifikaci části šarží v různých časech a/nebo v různých místech musí být stejné jako v části 6.

8. Pravidelné povinnosti kvalifikované osoby

- 8.1 Před certifikací šarže dříve než ji kvalifikovaná osoba propustí musí zajistit s ohledem na výše uvedenou směrnici, že byly splněny nejméně následující požadavky:
- šarže a její výroba souhlasí s ustanoveními Rozhodnutí o registraci (včetně povolení požadovaném pro import, kde je významné);
 - výroba byla prováděna v souladu se Správnou výrobní praxí nebo, v případě šarže importované ze třetí země, v souladu se standardy Správné výrobní praxe, které jsou nejméně ekvivalentní EC GMP;
 - hlavní výrobní a kontrolní postupy a procesy byly validovány; zpráva o skutečných výrobních podmínkách a výrobních záznamech byla obdržena;
 - všechny odchylky nebo změny plánované ve výrobě nebo kontrole jakosti byly schváleny odpovědnou osobou v souladu s definovaným systémem. Všechny

- změny vyžadující změnu výrobního povolení nebo Rozhodnutí o registraci musí být oznámeny a schváleny odpovídajícím orgánem;
- e) všechny potřebné zkoušky a testy byly provedeny, včetně všech dodatečných vzorkování, inspekcí, testů a kontrol zahájených z důvodu odchylek nebo plánovaných změn;
 - f) všechna potřebná výrobní dokumentace a dokumentace kontroly jakosti byla kompletní a potvrzena zaměstnancem, který je k tomu oprávněn;
 - g) všechny audity byly provedeny tak jak je požadováno systémem jištění jakosti
 - h) kvalifikovaná osoba musí navíc vzít v úvahu všechny další faktory, kterých si je vědoma a které jsou důležité pro kvalitu šarže

Kvalifikovaná osoba může mít další povinnosti v souladu s národní legislativou nebo administrativními postupy.

- 8.2 Kvalifikovaná osoba, která potvrdí soulad mezistupně výroby, jak je popsáno v bodě 4.3, má stejné povinnosti jak je uvedeno výše ve vztahu k tomuto stupni pokud není určeno jinak v písemné dohodě mezi kvalifikovanými osobami.
- 8.3 Kvalifikovaná osoba musí udržovat své znalosti a zkušenosti moderní ve světle technického a vědeckého pokroku a změn v řízení jakosti týkajících se produktů o jejichž certifikaci je žádána.
- 8.4 Jestliže je kvalifikovaná osoba vyzvána, aby certifikovala šarži typu produktu se kterým není obeznámena, například protože výrobce pro kterého pracuje představí novou řadu produktů nebo protože začíná pracovat pro jiného výrobce, musí nejprve zajistit, že získal odpovídající znalosti a zkušenosti potřebné ke splnění této povinnosti.

V souladu s národními požadavky kvalifikovaná osoba může být povinna, aby oznámila takové změny úřadům a může být předmětem obnoveného povolení.

9. Významový slovník

Určitá slova a fráze v této příloze jsou užívána s jednotnými významy zde definovanými. Odkazy mohou být také dány na významový slovník hlavní části směrnice.

Bulk production batch (bulk šarže, nerozplněná šarže): šarže produktu, velikosti popsané v žádosti o Rozhodnutí o registraci, buď připravená k rozplnění a zabalení do primárních obalů nebo u sterilních přípravků rozplněná v primárních obalech připravená k zabalení do konečných obalů. (Bulk production batch se může například skládat z velkého objemu roztoku, pevných lékových forem jako jsou tablety nebo tobolky nebo z naplněných ampulí).

Certifikace šarže konečného produktu: certifikace kvalifikovanou osobou potvrzené v registru nebo jiném ekvivalentním dokumentu, jak je určeno v článku 22 směrnice 75/319/EEC a článku 30 směrnice 81/851/EEC před tím než je šarže uvolněna k prodeji nebo distribuci.

Confirmation (potvrzení): podepsané prohlášení, že postup nebo zkouška byly prováděny v souladu se SVP a odpovídajícím Rozhodnutím o registraci, jak je sjednáno písemně s kvalifikovanou osobou odpovědnou za certifikaci šarže konečného produktu před propuštěním. Potvrdit a potvrzený mají stejný význam.

Šarže konečného (finálního) produktu: pokud jde o kontrolu konečného produktu, šarže finálního produktu je definována v Dílu 2, části E1 příloh ke směrnicím 75/318/EEC a 81/852/EEC. V kontextu s touto přílohou termín přesně označuje šarži produktu v jeho konečném balení pro uvedení na trh.

Dovozce: držitel povolení požadovaného článkem 16.3 směrnice 75/319/EEC nebo článkem 24.3 směrnice 81/851/EEC pro dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí.

Dohoda o vzájemném uznávání (MRA): určitá dohoda mezi společenstvím a exportující třetí zemí zmíněné v článku 22.1 směrnice 75/319/EEC a článku 30 směrnice 81/851/EEC.

Kvalifikovaná osoba (QP): osoba určená v článku 21 směrnice 75/319/EEC nebo článku 29 směrnice 81/851/EEC.

