

VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI - DOPLNĚK 16

SCHVALOVÁNÍ A PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ KVALIFIKOVANOU OSOBOU

VYDÁNÍ PROSINEC 2003

Platnost od 1.1.2004

Předmluva

Tento doplněk k Pokynům pro správnou výrobní praxi odkazuje na některá ustanovení evropské legislativy, která jsou sice převzata do novelizovaného znění zákona o léčivech, ale jejichž platnost je stanovena ke dni vstupu dohody o přistoupení k EU v platnost. Tato ustanovení a odkazy jsou v textu vyznačeny kurzívou. Jde zejména o požadavek, aby dovozce ze třetí země byl držitelem povolení výroby, a o požadavky na zkoušení a propouštění léčivých přípravků dovážených z tzv. třetích zemí. Nezbytné odkazy na příslušné české právní předpisy jsou doplněny formou poznámek pod čarou. Pro přiblížení textu současným podmínkám v ČR jsou formou poznámek pod čarou doplňována i další vysvětlení či upřesnění.

Ustanovení tohoto pokynu, která se váží na ustanovení zákona o léčivech platná ke dni vstupu dohody o přistoupení k EU v platnost budou vyžadována počínaje uvedeným dnem s výjimkou žádostí o povolení nebo o měnu povolení výroby léčivých přípravků v rozsahu dovoz ze třetích zemí, podaných před tímto datem. U těchto žádostí bude splnění požadavků SVP posuzováno podle tohoto pokynu v plném rozsahu.

1. Rozsah

- 1.1 Tento doplněk k Pokynům pro správnou výrobní praxi (dále „Pokyny“) poskytuje doporučení pro schvalování šarží registrovaných léčivých přípravků kvalifikovanou osobou a jejich propouštění v ČR a v rámci Evropského společenství (ES) a Evropského hospodářského prostoru (EHP)¹ či léčivých přípravků vyráběných na vývoz. Příslušné legislativní požadavky jsou stanoveny v čl. 22 směrnice Rady 75/319/EHS, resp. čl. 30 směrnice Rady 81/851/EHS².
- 1.2 Tento doplněk se vztahuje především na ty případy, kde jsou různé stupně výroby nebo zkoušení šarže prováděny na různých místech nebo různými výrobci a kde je šarže meziprojektu nebo nerozplněná výrobní šarže rozdělena do více než jedné šarže konečného přípravku. Dále se zabývá propouštěním šarží, které byly dovezeny do ES/EHP jak ze zemí, kde existuje dohoda o vzájemném uznávání mezi Společenstvím a třetí zemí, tak ze zemí, kde taková dohoda neexistuje³. Tyto pokyny se mohou týkat i výroby léčivých přípravků pro klinické hodnocení s výjimkou těch případů, kdy platí odlišná právní ustanovení či konkrétnější pokyny uvedené v doplňku 13 k Pokynům pro správnou výrobní praxi.
- 1.3 Tento doplněk samozřejmě nepopisuje všechny možné situace, které jsou právně přípustné. Nevěnuje se ani oficiálnímu propouštění šarží státním kontrolním orgánem, které může být vyžadováno pro určité krevní a imunologické přípravky v souladu s čl. 3 směrnice 89/342/EHS a směrnice 89/381/EHS⁴.
- 1.4 Základní požadavky pro propouštění šarže přípravku jsou stanoveny příslušnou registrační dokumentací. Žádné ustanovení tohoto pokynu nemá být považováno za ustanovení nahrazující platnost těchto základních požadavků.

2. Zásady

¹ Mezi země EHP jsou řazeny Norsko, Island a Lichtenštejnsko.

² V ČR jsou příslušná ustanovení uvedena v § 41d zákona č. 79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

³ EU uzavírá jednak dohody MRA (Mutual Recognition Agreement) se zeměmi, které se nepřipravují na vstup do EU (zatím je uzavřena funkční dohoda s Austrálií a Novým Zélandem, Kanadou a Švýcarskem) a jednak dohody PECA (Protocol on European Conformity Assessment) s přidružujícími se zeměmi (zatím existují funkční dohody s ČR a Maďarskem).

⁴ Legislativní základ i postup, jakým SÚKL propouští vybrané léčivé přípravky, je popsán v pokynu UST-21-Hlášení vybraných léčivých přípravků, který byl vydán ve Věstníku SÚKL 8/2003.

- 2.1 Každá šarže konečného přípravku musí být schválena kvalifikovanou osobou *na území ES/EHP* předtím, než je propuštěna k prodeji nebo výdeji v *ES/EHP* či k vývozu⁵.
- 2.2 Cílem kontroly propouštění šarží tímto způsobem je:
- zajistit, aby šarže byla vyrobena a zkontrolována v souladu s požadavky dané registrace, s požadavky, zásadami a pokyny správné výrobní praxe *ES nebo správné výrobní praxe třetí země, která je uznána jako ekvivalentní v dohodě o vzájemném uznávání*⁴, a se všemi dalšími relevantními právními požadavky předtím, než bude propuštěna na trh, a
 - zajistit, aby v případě, že je třeba prošetřit závadu nebo stáhnout šarži z trhu, bylo možno snadno identifikovat kvalifikovanou osobu, která šarži schválila, i příslušné záznamy.

3. Úvod

- 3.1 Výroba šarže léčivého přípravku, včetně kontrolních zkoušek jakosti, probíhá ve stupních, které mohou být prováděny na různých místech a různými výrobci. Každý stupeň by měl být prováděn v souladu s příslušnou registrační dokumentací, správnou výrobní praxí a příslušnými zákony daného členského státu⁶, což má posoudit kvalifikovaná osoba, která schválí šarži konečného přípravku před propuštěním na trh.
- 3.2 V průmyslových podmínkách ovšem není obvykle možné, aby jedna kvalifikovaná osoba byla úzce spjata s každým výrobním stupněm. Kvalifikovaná osoba, která schválí šarži konečného přípravku, se tudíž musí částečně spoléhat na rady a rozhodnutí dalších pracovníků. Předtím by se ovšem měla přesvědčit, že jejich spolehlivost je dobře podložena, ať osobní znalostí či potvrzením jinou kvalifikovanou osobou v rámci odsouhlaseného systému jakosti.
- 3.3 I když některé stupně výroby probíhají ve třetí zemi, stále platí požadavek, aby výroba a zkoušení odpovídaly schválené registrační dokumentaci, aby výrobce měl povolení podle zákonů dané země a aby výroba odpovídala správné výrobní praxi, která je přinejmenším ekvivalentní správné výrobní praxi ES.
- 3.4 Některé pojmy použité v tomto doplňku mají zvláštní význam, který je uveden dále v části Definice pojmů.

4. Obecně

- 4.1 Různé stupně výroby, dovozu, kontroly jakosti a skladování jedné šarže konečného přípravku mohou před jejím propuštěním probíhat na různých místech. Každé místo by mělo být schváleno v rámci jednoho nebo více povolení výroby a mělo by mít k dispozici služby alespoň jedné kvalifikované osoby. Správná výroba konkrétní šarže přípravku, bez ohledu na to, na kolika místech probíhá, by ovšem měla být celkově posuzována tou kvalifikovanou osobou, která schvaluje danou šarži konečného přípravku před propuštěním.
- 4.2 Různé šarže přípravku mohou být vyráběny či dováženy a propouštěny na různých místech v *ES/EHP*⁷. Např. v *rozhodnutí o registraci udělené Společenstvím*⁷ mohou být uvedena místa propouštění šarží v několika členských státech a národní rozhodnutí o registraci může také uvádět více než jedno místo propouštění. V této situaci by držitel rozhodnutí o registraci a pracovníci v každém místě oprávněném k propouštění šarží přípravku měli být schopni identifikovat to místo, kde byla propuštěna konkrétní šarže, a která kvalifikovaná osoba byla odpovědná za její schválení.
- 4.3 Kvalifikovaná osoba, která schvaluje šarži konečného přípravku před propuštěním, tak může učinit na základě osobní znalosti všech prostor a postupů, odborných zkušeností zúčastněných osob a systému jakosti, v němž pracují. Nebo se může spolehnout na potvrzení jedné či více kvalifikovaných osob, že

⁵ V ČR je do data vstupu do EU akceptováno u dovážených přípravků schválení každé šarže kvalifikovanou osobou provedené mimo území ES/EHP. Platí však, že všechny přípravky dovážené do ČR musí být propuštěny kvalifikovanou osobou výrobce uvedeného v registrační dokumentaci. V případě vývozu z ČR musí být schváleny kvalifikovanou osobou schváleného výrobce léčivého přípravku.

⁶ V ČR je to zejména zákon č. 79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů, vyhláška č. 296/2000 Sb., ve znění pozdějších předpisů a registrační dokumentace schválená v rámci řízení v ČR.

⁷ Rozhodnutí v rámci centralizované procedury je platné ve všech členských státech EU. Aby tyto přípravky mohly být propuštěny na trh v ČR, musí být až do okamžiku vstupu do EU vydáno rozhodnutí o registraci SÚKLEM.

stupně výroby meziprojektu jsou v souladu se schváleným systémem jakosti. Toto potvrzení jinými kvalifikovanými osobami by mělo být dokumentováno a jednoznačně by měly být identifikovány činnosti, které byly takto potvrzeny. Systematický postup k dosažení tohoto cíle by měl být stanoven písemnou dohodou.

- 4.4 Výše uvedená dohoda je požadována, kdykoliv kvalifikovaná osoba chce spoléhat na potvrzení jinou kvalifikovanou osobou. Tato dohoda by měla být v obecném souladu s kapitolou 7 Pokynů. Kvalifikovaná osoba, která schválně šarží konečného přípravku, by měla zajistit kontrolu postupu stanoveného dohodou. Forma takovéto dohody by měla odpovídat vztahu mezi stranami; například standardní operační postup v rámci společnosti nebo formální smlouva mezi různými společnostmi, třeba i v rámci jedné skupiny.
- 4.5 Dohoda by měla obsahovat povinnost poskytovatele nerozplněného přípravku nebo meziprojektu uvědomit příjemce o jakýchkoliv odchylkách, výsledcích neodpovídajících specifikacím, nesouladu s SVP, šetřeních, reklamaciích či jiných okolnostech, které by měla posoudit kvalifikovaná osoba odpovědná za schválení šarže konečného přípravku.
- 4.6 Pokud se pro záznamy o schválení a propouštění šarží používá systém řízený počítačem, je třeba věnovat zvláštní pozornost instrukcím uvedeným v doplňku 11 k Pokynům.
- 4.7 *Schválení šarže konečného přípravku podle příslušné registrační dokumentace kvalifikovanou osobou v ES/EHP není třeba opakovat u stejné šarže za předpokladu, že tato šarže neopustí prostor ES/EHP.*
- 4.8 Bez ohledu na to, jaká konkrétní opatření jsou přijata pro schvalování a propouštění šarží, vždy by mělo být možné neprodleně identifikovat a stáhnout všechny přípravky, které mohou být považovány za nebezpečné vzhledem k nedostatkům v jakosti dané šarže.

5. Zkoušení šarží a propouštění přípravků vyrobených v ČR a ES/EHP

5.1 Pokud celá výroba probíhá na jediném povoleném místě

Pokud veškeré stupně výroby a kontroly probíhají v jediném místě, lze prováděním určitých kontrol pověřit jiné osoby, ovšem kvalifikovaná osoba v daném místě, která schvaluje šarží konečného přípravku, za ně běžně zůstává odpovědná v rámci definovaného systému jakosti. Může však alternativně přihlídnout k potvrzení stupňů výroby meziprojektu dalšími kvalifikovanými osobami v daném místě, které pak nesou za tyto stupně odpovědnost.

5.2 Různé stupně výroby probíhají na různých místech v rámci jedné společnosti

Když různé stupně výroby šarže probíhají na různých místech v rámci jedné společnosti (která mohou či nemusejí spadat pod jedno povolení výroby), měla by být kvalifikovaná osoba odpovědná za každý stupeň. Schválení šarže konečného přípravku by měla provádět kvalifikovaná osoba výrobce odpovědného za propuštění šarže na trh, která může převzít osobní odpovědnost za všechny stupně, nebo může přihlídnout k potvrzení předchozích stupňů příslušnou kvalifikovanou osobou odpovědnou za dané stupně.

5.3 Některé mezistupně výroby jsou zajišťovány ve smlouvě jinou společností

Jeden nebo několik mezistupňů výroby a kontroly mohou být smluvně zajišťovány výrobcem patřícím do jiné společnosti. Kvalifikovaná osoba zadavatele může přihlídnout k potvrzení příslušného stupně kvalifikovanou osobou dodavatele, ale nese odpovědnost za zajištění toho, že tato práce bude vykonána v souladu s podmínkami písemné dohody. Šarže konečného přípravku by měla být schválena kvalifikovanou osobou výrobce odpovědného za propuštění šarže na trh.

5.4 Z nerozplněné výrobní šarže je na několika různých místech zabaleno, případně rozplněno několik šarží konečného přípravku, které jsou propouštěny v rámci jednoho rozhodnutí o registraci. K tomu může dojít např. u národní registrace, kde jsou všechna místa zabalení, případně rozplnění v jednom členském státě, nebo u rozhodnutí o registraci uděleného Společenstvím, kdy jsou místa zabalení, případně rozplnění v několika členských státech.

5.4.1 Jednou z možností je, aby kvalifikovaná osoba výrobce vyrábějícího nerozplněné výrobní šarže schvalovala všechny šarže konečného přípravku před propuštěním na trh. Přitom může buď převzít osobní odpovědnost za všechny stupně výroby, nebo přihlídnout k potvrzení zabalení, případně rozplnění kvalifikovanými osobami v místech zabalení, případně rozplnění.

5.4.2 Další možností je, aby schválení každé šarže konečného přípravku před propuštěním na trh provedla kvalifikovaná osoba toho výrobce, který provedl konečné zabalení, případně rozplnění.

Přitom může buď převzít osobní odpovědnost za všechny stupně výroby, nebo přihlédnout k potvrzení výroby nerozplněné výrobní šarže kvalifikovanou osobou výrobce nerozplněné výrobní šarže.

5.4.3 Ve všech případech zabalení, případně rozplnění na různých místech v rámci jednoho rozhodnutí o registraci by měla být stanovena jedna osoba, obvykle kvalifikovaná osoba výrobce nerozplněné výrobní šarže, která ponese celkovou odpovědnost za všechny propuštěné šarže konečného přípravku, které pocházejí z jedné nerozplněné výrobní šarže. Povinností této osoby je vědět o všech problémech s jakostí hlášených u kterékoliv ze šarží konečného přípravku a koordinovat u nerozplněné šarže veškeré potřebné kroky z problému vyplývající. Ačkoliv čísla nerozplněných šarží a šarží konečných přípravků nemusí být nutně stejná, měla by mezi danými dvěma čísly existovat dokumentovaná souvislost pro účely dohledání při kontrole.

5.5 Z nerozplněné výrobní šarže je na různých místech zabaleno, případně rozplněno několik šarží konečných přípravků, které jsou propouštěny v rámci různých rozhodnutí o registraci. To může nastat např. tehdy, pokud nadnárodní společnost je držitelem rozhodnutí o registraci přípravku v několika členských státech nebo pokud výrobce generika nakupuje nerozplněné přípravky, zabalí, případně rozplní a propouští je k prodeji v rámci vlastní registrace.

5.5.1 Kvalifikovaná osoba výrobce, který zabalí, případně rozplní šarže konečných přípravků, která tyto šarže schvaluje, může buď převzít osobní odpovědnost za všechny stupně výroby, nebo přihlédnout k potvrzení nerozplněné výrobní šarže kvalifikovanou osobou výrobce nerozplněného přípravku.

5.5.2 Jakýkoliv problém zjištěný u kterékoliv šarže konečného přípravku, který mohl vzniknout již v nerozplněné výrobní šarži, by měl být sdělen kvalifikované osobě odpovědné za potvrzení nerozplněné výrobní šarže, a ta by poté měla učinit nezbytné kroky u všech šarží konečného přípravku vyrobených z podezřelé nerozplněné výrobní šarže. Tento postup by měl být stanoven písemnou dohodou.

5.6 Šarže konečného přípravku je nakupována a propouštěna na trh výrobcem v souladu s rozhodnutím o registraci, jehož je daný výrobce držitelem. K tomu může dojít např. tehdy, když společnost dodávající generika je držitelem rozhodnutí o registraci pro přípravky vyráběné jinou společností a nakupuje konečné přípravky, které nebyly posouzeny a schváleny podle její registrace, a propouští je v rámci svého vlastního povolení výroby v souladu s vlastním rozhodnutím o registraci.

V této situaci by kvalifikovaná osoba nakupujícího subjektu měla schválit šarži konečného přípravku před propuštěním. Přitom může buď převzít osobní odpovědnost za všechny stupně výroby, nebo přihlédnout k potvrzení šarže vydané kvalifikovanou osobou prodávajícího výrobce.

5.7 Laboratoř kontroly jakosti a místo výroby spadají pod různá povolení výroby

Kvalifikovaná osoba schvalující šarži konečného přípravku může buď převzít osobní odpovědnost za laboratorní zkoušky, nebo přihlédnout k potvrzení zkoušek a výsledků vydaných jinou kvalifikovanou osobou. Jiná laboratoř a kvalifikovaná osoba nemusejí být ve stejném členském státě jako výrobce propouštějící šarži. Pokud takové potvrzení není k dispozici, kvalifikovaná osoba sama by měla mít osobní znalosti o laboratoři a jejich postupech relevantních pro konečný přípravek, který má být schválen.

6. **Zkoušení šarží a propouštění přípravků dovážených ze třetí země⁸**

6.1 Obecně

6.1.1 *Dovoz konečných přípravků provádí dovozce, který je definován v části Definice pojmů tohoto doplňku.*

6.1.2 *Každá šarže dovezeného konečného přípravku podléhá schválení kvalifikovanou osobou dovozce před propuštěním k prodeji v ES/EHP.*

6.1.3 *Pokud není uzavřena dohoda o vzájemném uznávání mezi Společenstvím a danou třetí zemí (viz část 7), měly by být vzorky každé šarže zkoušeny v ES/EHP před schválením šarže konečného*

⁸ Třetí zemí je každá země kromě členských států ES/EHP. Ustanovení uvedená v této části budou uplatňována ode dne vstupu smlouvy o přistoupení k EU v platnost s výjimkou žádostí o povolení nebo změnu povolení výroby léčivých přípravků v rozsahu dovoz ze třetích zemí, podaných před uvedeným datem. U těchto žádostí bude splnění požadavků SVP posuzováno podle tohoto pokynu v plném rozsahu.

přípravku kvalifikovanou osobou. Dovoz a zkoušení nemusí nutně probíhat ve stejném členském státě.

6.1.4 Pokyny v této části by měly být také příslušně uplatněny u dovozu částečně zpracovaných přípravků.

6.2 Je dovezena kompletní šarže nebo první část šarže konečného přípravku

Šarži nebo část šarže by měla schválit před propuštěním kvalifikovaná osoba dovozce. Tato kvalifikovaná osoba může přihlédnout k potvrzení kontroly, odebrání vzorků a zkoušení dovážené šarže kvalifikovanou osobou jiného výrobce (tj. v rámci ES/EHP).

6.3 Část šarže konečného přípravku je dovezena poté, kdy dříve byla dovezena jiná část téže šarže na stejné či jiné místo

6.3.1 Kvalifikovaná osoba dovozce přijímajícího následnou část šarže může přihlédnout ke zkoušení a schválení provedenému kvalifikovanou osobou u první části šarže. Pokud se tak stane, měla by kvalifikovaná osoba zajistit na základě průkazů, že obě části skutečně pocházejí ze stejné šarže, že následná část byla přepravena za stejných podmínek jako první část a že vzorky, které byly zkoušeny, jsou reprezentativní pro celou šarži.

6.3.2 Podmínka v odstavci 6.3.1 bude nejpravděpodobněji splněna, pokud výrobce ve třetí zemi a dovozce/dovozci v ES/EHP patří do stejné organizace činné v rámci podnikového systému zabezpečování jakosti. Pokud kvalifikovaná osoba nemůže zajistit splnění podmínek z odstavce 6.3.1, mělo by se s každou částí šarže zacházet jako se samostatnou šarží.

6.3.3 Pokud jsou různé části šarže propouštěny v rámci jednoho rozhodnutí o registraci, jedna osoba - obvykle kvalifikovaná osoba dovozce první části šarže - by měla převzít celkovou odpovědnost za zajištění toho, aby se vedly záznamy o dovozu všech částí šarže a že distribuci všech částí šarže je možno v rámci ES/EHP dohledat. Kvalifikovaná osoba by měla být uvědomena o všech problémech v jakosti hlášených u kterékoliv části šarže a měla by koordinovat veškeré nutné kroky v dané záležitosti a její řešení. Toto by mělo být zajištěno písemnou dohodou mezi všemi zúčastněnými dovozci.

6.4 Místo odběru vzorků pro zkoušení v ES/EHP

6.4.1 Vzorky by měly být reprezentativní pro šarži a měly by být zkoušeny v ES/EHP. Aby byly vzorky pro šarži reprezentativní, může být vhodnější odebrat některé vzorky v průběhu zpracování ve třetí zemi. Např. vzorky pro zkoušky sterility mohou být nejvhodněji odebrány v průběhu plnění. Aby ovšem byly pro šarži reprezentativní i po uskladnění a přepravě, některé vzorky by měly být také odebrány po přijetí šarže v ES/EHP.

6.4.2 Pokud jsou nějaké vzorky odebrány ve třetí zemi, měly by být buď zaslány s šarží, kterou představují, a to za stejných podmínek, nebo pokud budou odeslány samostatně, mělo by být prokázáno, že vzorky jsou stále pro šarži reprezentativní, např. tak, že se definují a monitorují podmínky skladování a přepravy. Pokud chce kvalifikovaná osoba spoléhat na zkoušení vzorků odebraných ve třetí zemi, mělo by to být zdůvodněno znalostí technických postupů.

7. **Zkoušení šarží a propouštění přípravků dovážených ze třetí země, s níž má ES dohodu o vzájemném uznávání**

7.1 Pokud dohoda nestanoví jinak, dohoda o vzájemném uznávání neruší požadavek na to, aby kvalifikovaná osoba v ES/EHP schválila šarži před jejím propuštěním k prodeji či výdeji v rámci ES/EHP. Avšak na základě podrobných ustanovení dané dohody může kvalifikovaná osoba dovozce spoléhat na potvrzení výrobce, že šarže byla vyrobena a zkoušena v souladu s registrační dokumentací a SVP třetí země a nemusí opakovat kompletní zkoušení. Kvalifikovaná osoba může propustit šarži, pokud považuje toto potvrzení za uspokojivé a pokud byla šarže přepravována za požadovaných podmínek a přijata a skladována dovozcem v ES/EHP tak, jak je stanoveno v části 8.

7.2 Ostatní postupy, včetně těch, které se vztahují na příjem a schválení částí šarží v různou dobu a/nebo na různých místech, by měly odpovídat části 6.

8. **Rutinní povinnosti kvalifikované osoby**

- 8.1 Předtím, než je šarže schválena před propuštěním, by měla schvalující kvalifikovaná osoba zajistit s odkazem na výše uvedené pokyny, aby byly splněny alespoň následující požadavky:
- a) šarže a její výroba vyhovují ustanovením registrační dokumentace (včetně případného požadovaného povolení dovozu),
 - b) výroba probíhala v souladu se správnou výrobní praxí nebo v případě šarže dovážené ze třetí země v souladu se standardy správné výrobní praxe, které jsou přinejmenším ekvivalentní těm, jež se uplatňují v ES,
 - c) zásadní výrobní a zkušební postupy byly validovány; byly posouzeny skutečné podmínky výroby a záznamy o výrobě,
 - d) veškeré odchylky či plánované změny ve výrobě či kontrole jakosti byly schváleny osobami odpovědnými podle definovaného systému; veškeré změny vyžadující změnu v registraci či povolení výroby byly oznámeny příslušnému orgánu a byly jím schváleny,
 - e) byly provedeny veškeré potřebné zkoušky a kontroly, včetně jakéhokoliv dodatečného odběru vzorků, inspekce, zkoušek či kontrol zahájených z důvodu odchylek či plánovaných změn,
 - f) veškerá dokumentace výroby a kontroly jakosti byla dohotovena a podepsána oprávněnými pracovníky,
 - g) byly provedeny veškeré audity tak, jak požaduje systém zabezpečování jakosti,
 - h) kvalifikovaná osoba by dále měla posoudit i další skutečnosti, které jsou relevantní pro jakost šarže, jichž si je vědoma.

Kvalifikovaná osoba může mít další povinnosti vyplývající z národní legislativy či administrativních postupů.

- 8.2 Kvalifikovaná osoba, která potvrdí soulad stupňů výroby meziprojektu, jak je popsáno v odstavci 4.3, má stejné povinnosti, jako je uvedeno výše ve vztahu k danému stupni, pokud není v písemné dohodě mezi kvalifikovanými osobami uvedeno jinak.
- 8.3 Kvalifikovaná osoba by měla udržovat své vědomosti a zkušenosti na odpovídající úrovni s ohledem na nové technické a vědecké poznatky a změny v systémech jakosti relevantní pro přípravky, které má schvalovat.
- 8.4 Pokud je kvalifikovaná osoba vyzvána, aby schválila šarži přípravku takového typu, s nímž není obeznámena, např. protože výrobce, pro kterého pracuje, zavede novou řadu přípravků nebo protože začne pracovat pro jiného výrobce, měla by nejprve zajistit, aby získala příslušné znalosti a zkušenosti nutné ke splnění této povinnosti.

Podle národních požadavků může být kvalifikovaná osoba povinna oznámit úřadům takovou změnu a mohou se na ni vztahovat změny v povolení činnosti⁹.

Definice pojmů

Některé výrazy a fráze v této příloze jsou používány s určitým významem, který je uveden níže. Doporučuje se vzít v úvahu i definice pojmů v hlavní části Pokynů.

Nerozplněná výrobní šarže: šarže přípravku o velikosti popsané v registrační dokumentaci, buď připravená k rozplnění a zabalení do primárních a konečných obalů nebo u sterilních přípravků rozplněná v primárních obalech připravená k zabalení do konečných obalů. (Nerozplněnou výrobní šarží může tvořit nerozplněné množství kapalného přípravku, pevných lékových forem, jako jsou tablety nebo tobolky, nebo naplněné ampule).

Schválení šarže konečného přípravku: schválení kvalifikovanou osobou potvrzené v registru nebo v jiném odpovídajícím dokumentu, jak je stanoveno ve *čl. 22 směrnice 75/319/EHS, resp. čl. 30 směrnice 81/851/EHS*², před propuštěním šarže k prodeji či distribuci.

⁹ V ČR podléhá změna kvalifikované osoby změně povolení k výrobě léčivých přípravků podle § 41b písm. e) zákona č. 79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

Potvrzení: podepsané prohlášení o tom, že proces či zkouška byly provedeny v souladu s SVP a příslušnou registrační dokumentací, jak bylo písemně dohodnuto s kvalifikovanou osobou odpovědnou za schválení šarže konečného přípravku před propuštěním.

Šarže konečného přípravku: s odkazem na kontrolu konečného přípravku je definována šarže konečného přípravku v *Dílu 2, části E1 příloh ke směrnicím 75/318/EHS a 81/852/EHS*. V kontextu tohoto doplňku tento termín zejména označuje šarži přípravku v konečném balení k propuštění na trh.

Dovozce: držitel povolení výroby požadovaného *čl. 16.3 směrnice 75/319/EHS, resp. čl. 24.3 směrnice 81/851/EHS pro dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí¹⁰*.

Dohoda o vzájemném uznávání: 'příslušné ujednání' mezi Společenstvím a vyvážející třetí zemí, jak je stanoveno v *čl. 22.1 směrnice 75/319/EHS, resp. v čl. 30 směrnice 81/851/EHS¹¹*.

Kvalifikovaná osoba: osoba definovaná v *čl. 21 směrnice 75/319/EHS, resp. čl. 29 směrnice 81/851/EHS¹²*.

¹⁰ V ČR podle § 41 odst. 3 zákona č. 79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

¹¹ V ČR podle § 41d odst. 2 zákona č. 79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

¹² V ČR podle § 41c zákona č. 79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů.