



Doklady SVP v registračním řízení

Ing. Eva Niklíčková
Sekce dozoru

Doklady SVP v registračním řízení

 Léčivé látky

 Léčivé přípravky

Léčivé látky

- 👁️ **Jediným požadovaným dokumentem je QP declaration**

- 👁️ Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících předpisů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů: § 26 odst. 5 písm. i)

- 👁️ Se žádostí o registraci musí být předloženy tyto údaje a dokumentace:
- 👁️ i) písemné potvrzení, že výrobce léčivého přípravku ověřil prostřednictvím auditů, že výrobce léčivé látky dodržuje správnou výrobní praxi a pokyny podle § 64 písm. l), jde-li o humánní léčivý přípravek; toto písemné potvrzení musí obsahovat datum provedení auditu a prohlášení, že výsledek auditu potvrzuje, že výroba probíhá v souladu se správnou výrobní praxí a těmito pokyny,

Léčivé látky

- ☉ § 64 písm. l): Výrobce léčivých přípravků je povinen
- ☉ l) používat jako výchozí suroviny pro výrobu humánního léčivého přípravku jen léčivé látky, které byly vyrobeny v souladu se správnou výrobní praxí pro léčivé látky a byly distribuovány v souladu se správnou distribuční praxí pro léčivé látky; výroba léčivých látek zahrnuje úplnou výrobu, dílčí výrobu, dovoz ze třetí země, rozdělování, balení nebo úpravy před jejich použitím, včetně přebalování a přeznačování, které provádějí dodavatelé; za tímto účelem ověří výrobce humánního léčivého přípravku, zda výrobci a distributoři léčivých látek dodržují správnou výrobní praxi pro léčivé látky a správnou distribuční praxi pro léčivé látky provedením auditů v místech výroby a distribuce léčivých látek; toto ověření může provést i prostřednictvím jím pověřené osoby, přičemž jeho odpovědnost zůstává nedotčena,

QP Declaration

- 👁 Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture „The QP declaration template“ (EMA/334808/2014)
- 👁 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000696.jsp&mid=WC0b01ac0580028bfd
- 👁 Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture „The QP declaration template“ (EMA/196292/2014)
- 👁 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/06/WC500167852.pdf

QP Declaration

👁 Part A: Místa výroby léčivých látek

Each site involved in the synthesis of the active substance beginning with the introduction of the designated active substance starting material, include intermediate manufacturing sites/part-processing sites

👁 (Part B: uvádí se pouze zaregistrovaná EU místa výroby meziprojektu přípravku, lékové formy přípravku, místo sterilizace léčivé látky, místo certifikace/propouštění přípravku, žádné jiné údaje sem nepatří !!!)

👁 Part C: Audit(y) výroby léčivých látek na místech uvedených v seznamu v části A

Audit(s) of the active substance manufactured at the site(s) listed in PART A has/have been completed either by the MIAH(s) listed below or by a third party auditing body(ies) i.e. contract acceptor(s) on behalf of the MIAHs i.e. contract giver(s) as listed:

QP Declaration

Místa výroby meziproduktu



QP Declaration

Místa výroby meziproduktu



QP Declaration

- 👁️ Názvy a adresy výrobních míst léčivých látek mají být konzistentní v celé RD (žádost, přílohy k žádosti, modul 3)
- 👁️ Názvy a adresy auditovaných výrobních míst léčivých látek mají odpovídat údajům uvedeným v RD
- 👁️ Audit by neměl být starší 3 let
- 👁️ Certifikát SVP vydaný národní autoritou EEA nebo MRA, CEP, „Written confirmation“, zápis do seznamu zemí, u kterých není vyžadováno „Written confirmation“ pro dovoz API – **tyto dokumenty nemohou nahradit QP declaration**

QP Declaration

- ☉ Zpráva z auditu a veškerá dokumentace vztahující se k této deklaraci bude dostupná pro inspektory oprávněné authority
- ☉ Výroba vyjmenovaných léčivých látek na místech uvedených v části A je v souladu s požadavky SVP pro léčivé látky, jak požaduje čl. 46(f) směrnice 2001/83/ES
- ☉ Výsledek auditu potvrzuje, že výroba vyhovuje SVP
- ☉ V případě auditu provedeného třetí stranou QP vyhodnotila auditora uvedeného v části C a má k dispozici technické smlouvy
- ☉ Audit byl proveden vhodně kvalifikovanými auditory

QP Declaration

CMDh Q/A on QP declaration

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human Medicines/CMDh /Questions Answers/CMDh 340 2015 Rev1 2015 12 tc.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh/Questions_Answers/CMDh_340_2015_Rev1_2015_12_tc.pdf)

EMA - Questions and answers on the template for the QP declaration

[http://www.ema.europa.eu/docs/en GB/document library/Other/2011/01/WC500100726.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/01/WC500100726.pdf)

EMA - Questions and answers: Good manufacturing practice

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q and a/q and a detail 000027.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca)

Léčivé přípravky

Činnosti podléhající povolení/certifikaci autoritou:

- ☉ výroba meziprojektu, nerozplněného LP, primární balení, sekundární balení, zkoušení šarže, propouštění
- ☉ dovoz ze třetích zemí (hotových LP i bulku)
- ☉ skladování v karanténě
- ☉ sterilizace léčivé látky

Léčivé přípravky

Rozdělení zemí

- ☉ EEA = členské státy EU, Norsko, Island, Lichtenštejnsko
- ☉ MRA = Švýcarsko, Austrálie, Nový Zéland, Kanada, Japonsko (jen nesterilní LP), Izrael
- ☉ non-MRA = zbytek světa

- ☉ MRA = Mutual Recognition Agreement
- ☉ ACAA = Agreement between Israel and the EU on Conformity Assessment and Acceptance of Industrial Products

Výrobní kroky v jednotlivých zemích

	EEA	MRA, ACAA	non-MRA
výroba LP	ano	ano	ano
zkoušení šarže pro propouštění (2.5.1.2)	ano	ano	ne
propouštění (certifikace kvalifikovanou osobou)	ano	ne	ne

Dokumenty předkládané v rámci žádosti o novou registraci/prodloužení/změnu

	EEA	MRA	non-MRA
výroba LP	povolení k výrobě vydané národní autoritou	povolení k výrobě nebo rovnocenný dokument vydaný národní autoritou certifikát SVP vydaný národní autoritou	povolení k výrobě nebo rovnocenný dokument vydaný národní autoritou certifikát SVP vydaný autoritou EEA státu
zkoušení šarže pro propouštění (2.5.1.2)	povolení k výrobě nebo jiný doklad shody s SVP	povolení k výrobě nebo jiný doklad shody s SVP	NA
propouštění (certifikace QP)	povolení k výrobě vydané národní autoritou certifikát SVP vydaný národní autoritou, pokud je k dispozici	NA	NA

Dokumenty předkládané v rámci žádosti o novou registraci/prodloužení/změnu

- 🕒 **Povolení k výrobě (MIA) je zásadním dokumentem pro výrobce v EEA.**
- 🕒 **Platná adresa výrobce je ta, která je uvedena na povolení k výrobě, a ta musí být uváděna v žádosti a v dokumentaci.**
- 🕒 *Note: ALL manufacturing and control sites mentioned throughout the whole dossier MUST be consistent regarding their names, detailed addresses and activities.*

EudraGMP/EudraGMDP

🕒 Attach copy of manufacturing authorisation(s) (Annex 5.6)

or

Enter EudraGMP Manufacturing Authorisation reference

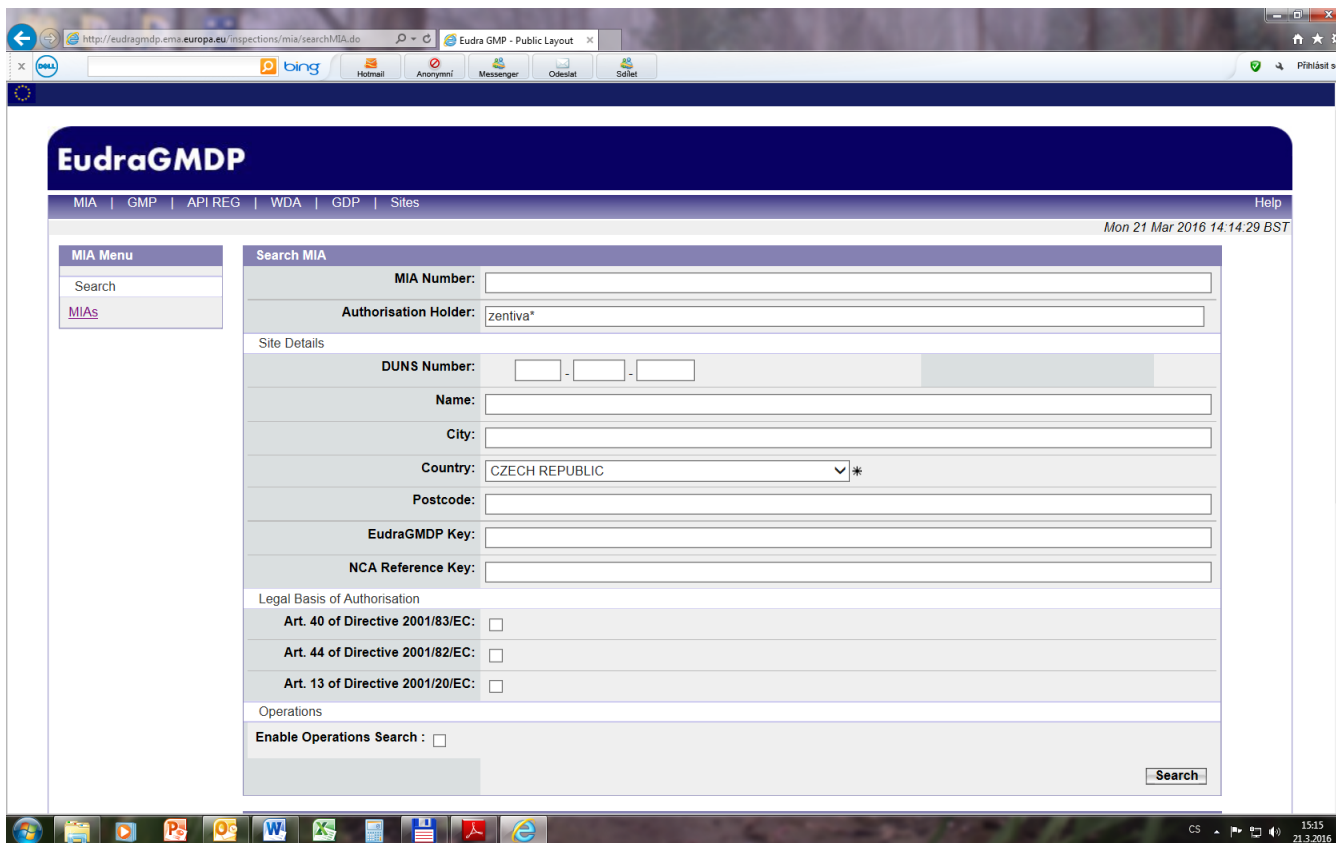
🕒 Attach latest GMP certificate (Annex 5.9)

or

Enter EudraGMP certificate reference number:

🕒 **<http://eudragmdp.ema.europa.eu>**

EudraGMDP



The screenshot shows the EudraGMDP web application interface. The browser address bar displays the URL: <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/mia/searchMIA.do>. The page title is "Eudra GMP - Public Layout".

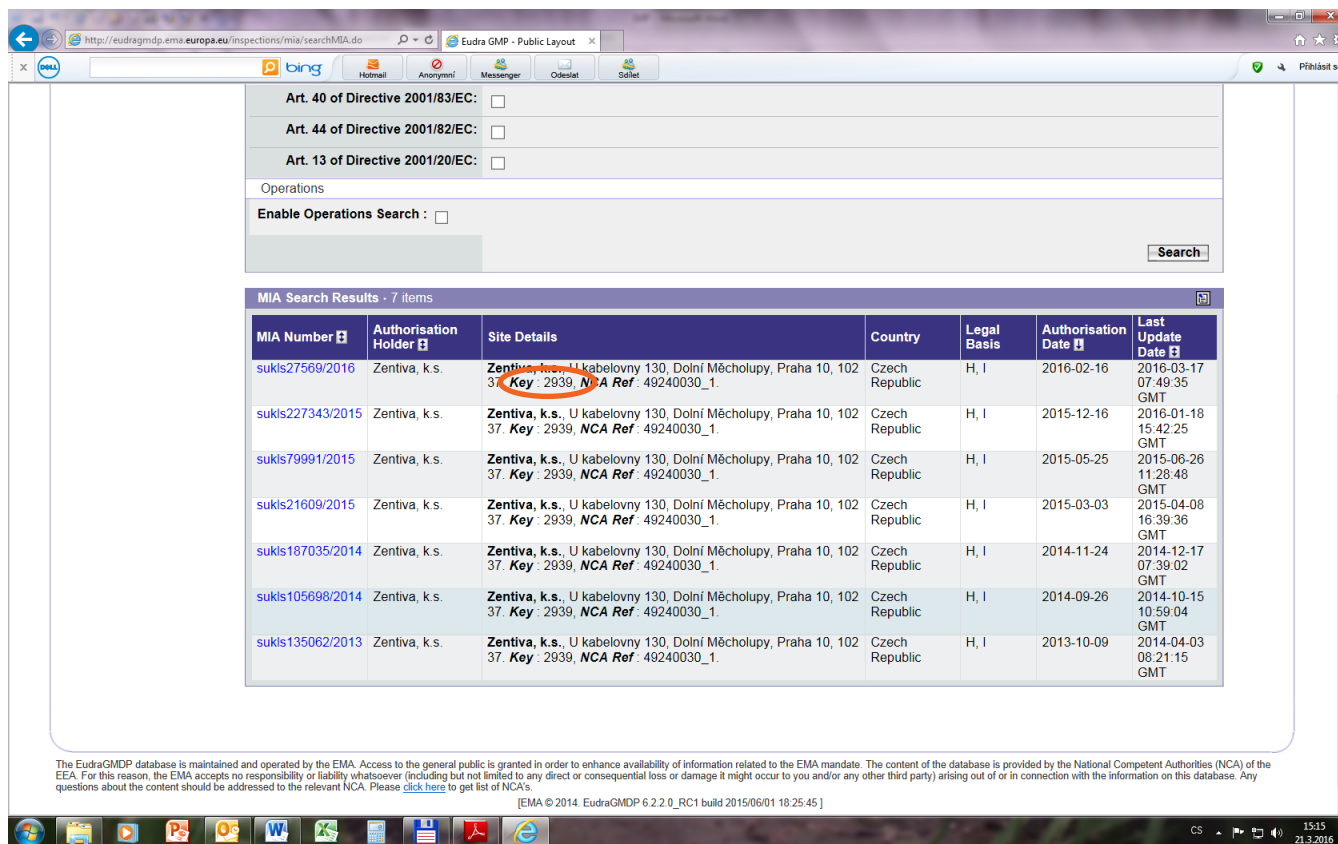
The main content area is titled "EudraGMDP" and includes a navigation menu with links for MIA, GMP, API REG, WDA, GDP, and Sites. A "Help" link is also present. The date and time displayed are "Mon 21 Mar 2016 14:14:29 BST".

The "Search MIA" form contains the following fields and options:

- MIA Number:** [Text input field]
- Authorisation Holder:** zentiva*
- Site Details:**
 - DUNS Number:** [Three separate text input fields]
 - Name:** [Text input field]
 - City:** [Text input field]
 - Country:** CZECH REPUBLIC (dropdown menu)
 - Postcode:** [Text input field]
 - EudraGMDP Key:** [Text input field]
 - NCA Reference Key:** [Text input field]
- Legal Basis of Authorisation:**
 - Art. 40 of Directive 2001/83/EC:**
 - Art. 44 of Directive 2001/82/EC:**
 - Art. 13 of Directive 2001/20/EC:**
- Operations:**
 - Enable Operations Search:**

A "Search" button is located at the bottom right of the form.

EudraGMDP



Art. 40 of Directive 2001/83/EC:

Art. 44 of Directive 2001/82/EC:

Art. 13 of Directive 2001/20/EC:

Operations

Enable Operations Search :

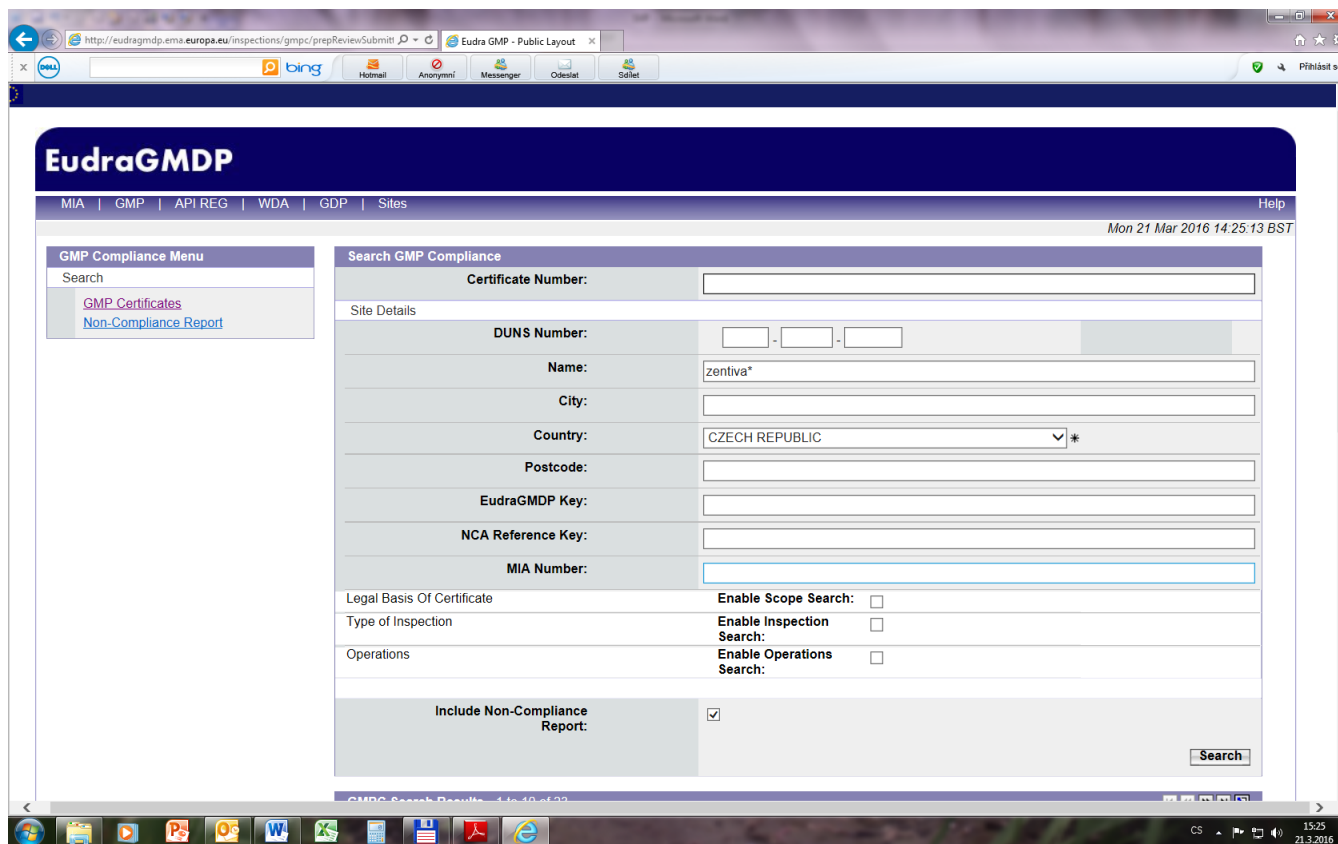
MIA Search Results - 7 items

MIA Number	Authorisation Holder	Site Details	Country	Legal Basis	Authorisation Date	Last Update Date
sukis27569/2016	Zentiva, k.s.	Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, Praha 10, 102 37. Key : 2939, NCA Ref : 49240030_1.	Czech Republic	H, I	2016-02-16	2016-03-17 07:49:35 GMT
sukis227343/2015	Zentiva, k.s.	Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, Praha 10, 102 37. Key : 2939, NCA Ref : 49240030_1.	Czech Republic	H, I	2015-12-16	2016-01-18 15:42:25 GMT
sukis79991/2015	Zentiva, k.s.	Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, Praha 10, 102 37. Key : 2939, NCA Ref : 49240030_1.	Czech Republic	H, I	2015-05-25	2015-06-26 11:28:48 GMT
sukis21609/2015	Zentiva, k.s.	Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, Praha 10, 102 37. Key : 2939, NCA Ref : 49240030_1.	Czech Republic	H, I	2015-03-03	2015-04-08 16:39:36 GMT
sukis187035/2014	Zentiva, k.s.	Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, Praha 10, 102 37. Key : 2939, NCA Ref : 49240030_1.	Czech Republic	H, I	2014-11-24	2014-12-17 07:39:02 GMT
sukis105698/2014	Zentiva, k.s.	Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, Praha 10, 102 37. Key : 2939, NCA Ref : 49240030_1.	Czech Republic	H, I	2014-09-26	2014-10-15 10:59:04 GMT
sukis135062/2013	Zentiva, k.s.	Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, Praha 10, 102 37. Key : 2939, NCA Ref : 49240030_1.	Czech Republic	H, I	2013-10-09	2014-04-03 08:21:15 GMT

The EudraGMDP database is maintained and operated by the EMA. Access to the general public is granted in order to enhance availability of information related to the EMA mandate. The content of the database is provided by the National Competent Authorities (NCA) of the EEA. For this reason, the EMA accepts no responsibility or liability whatsoever (including but not limited to any direct or consequential loss or damage it might occur to you and/or any other third party) arising out of or in connection with the information on this database. Any questions about the content should be addressed to the relevant NCA. Please [click here](#) to get list of NCA's.

[EMA © 2014. EudraGMDP 6.2.2_0_RC1 build 2015/06/01 18:25:45]

EudraGMDP



EudraGMDP

Include Non-Compliance Report: Search

GMPC Search Results - 1 to 10 of 23

Certificate Number	Document Type	Site Name	City	Postcode	Country	DUNS Number	EudraGMDP Key	NCA Ref	MIA Number	Issue Date	Last Update Date
sukls168545/2014	GMPC	Zentiva, k.s.	Praha 10, Dolní Měcholupy	102 37	Czech Republic		22915	49240030		2015-01-14	2015-02-20 13:21:30 GMT
sukls105698/2014	GMPC	Zentiva, k.s.	Praha 10	102 37	Czech Republic		2939	49240030_1	sukls105698/2014	2014-11-18	2014-11-19 09:17:38 GMT
sukls40822/2014	GMPC	Zentiva, k.s.	Praha 10	102 37	Czech Republic		2939	49240030_1	sukls135062/2013	2014-07-31	2014-08-11 14:46:35 GMT
sukls50838/2014	GMPC	Zentiva, k.s.	Praha 10	102 37	Czech Republic		2939	49240030_1	sukls105698/2014	2014-07-07	2014-07-11 12:06:28 GMT
sukls167807/2013	GMPC	Zentiva, k.s.	Praha 10	102 37	Czech Republic		2939	49240030_1	sukls105698/2014	2014-05-22	2016-03-11 12:52:13 GMT
sukls101236/2013	GMPC	Zentiva, k.s.	Praha 10	102 37	Czech Republic		2939	49240030_1	sukls105698/2014	2013-09-06	2013-09-18 14:35:35 GMT
sukls103582/2012	GMPC	Zentiva, k.s.	Praha 10	102 37	Czech Republic		2939	49240030_1	sukls105698/2014	2012-08-15	2012-09-10 12:31:39 GMT
sukls1226/2012	GMPC	Zentiva, k.s.	Praha 10	102 37	Czech Republic		2939	49240030_1		2012-04-16	2012-04-24 07:50:31

http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCCompliance.do?ctrl=searchGMPCResultControlList&action=Sort¶ms=siteEudraGMDP...

Formát povolení k výrobě/certifikátu SVP

Union Basic Format for Manufacturer's Authorisation (MIA)

- ANNEXES 1 and/or 2 - Scope of Authorisation
 - ANNEX 3 (Optional) - Address(es) of Contract Manufacturing Sites
 - ANNEX 4 (Optional) - Address(es) of Contract Laboratories
 - ANNEX 5 (Optional) - Name of Qualified Person
 - ANNEX 6 (Optional) - Name of person responsible for quality control / production
 - ANNEX 7 (Optional) - Date of Inspection on which authorisation granted
 - ANNEX 8 (Optional) - Products authorised for manufacture/import
- (Případné vydané přílohy se najdou pouze v papírové verzi daného MIA)

Formát povolení k výrobě/certifikátu SVP

- 🌀 Interpretation of the Union Format for Manufacturer/Importer Authorisation (Platné od 2.1.2013)
- 🌀 Union Format for a GMP Certificate
- 🌀 Interpretation of the Union Format for GMP certificate

- 🌀 (Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information)

- 🌀 VYR-40

Příklad 1

- 🌀 Léková forma LP: tablety
- 🌀 Celá výroba i kontrola probíhají na jednom místě v EEA
- 🌀 Požadované doklady: Povolení k výrobě i certifikát SVP (protože obsahuje propouštění)

Humánní léčivé přípravky	
Část 1 – Výrobní operace	
1.2	Nesterilní přípravky
	1.2.1 Nesterilní přípravky (výrobní operace pro následující lékové formy)
	1.2.1.13 Tablety
	1.2.2 Certifikace šarží
1.5	Balení
	1.5.1 Primární balení
	1.5.1.13 Tablety
	1.5.2 Sekundární balení
1.6	Kontrola jakosti
	1.6.2 Mikrobiologické: mikrobiologická nezávadnost
	1.6.3 Chemické/Fyzikální

Příklad 2

👁 Léková forma: tablety

1. Tablety jsou vyrobeny v non-MRA zemi, vyváženy jako bulk
2. Tablety jsou dovezeny k výrobcí A v EEA, který je primárně a sekundárně zabalí
3. Výrobce B v EEA provede zkoušení a LP propustí

👁 Výrobce v non-MRA zemi: Požadované doklady: Povolení k výrobě nebo rovnocenný dokument vydaný národní autoritou a certifikát SVP vydaný autoritou EEA státu v rozsahu:

Humánní léčivé přípravky	
Část 1 – Výrobní operace	
1.2	Nesterilní přípravky
	1.2.1 Nesterilní přípravky (výrobní operace pro následující lékové formy)
	1.2.1.13 Tablety

Příklad 2

🌀 Výrobce A: Požadované dokumenty: Povolení k výrobě vydané národní autoritou

Část 1 – Výrobní operace	
1.2	Nesterilní přípravky
1.5	Balení
	1.5.1 Primární balení
	1.5.1.13 Tablety
	1.5.2 Sekundární balení
Část 2 - Dovoz léčivých přípravků	
2.3	Ostatní dovozní činnosti
	2.3.1 Místo fyzického dovozu
	2.3.2 Dovoz meziproduktů, které procházejí dalším zpracováním

Příklad 2

🌀 Výrobce A: Požadované dokumenty: Povolení k výrobě vydané národní autoritou

Část 1 – Výrobní operace	
1.2	Nesterilní přípravky
1.5	Balení
	1.5.1 Primární balení
	1.5.1.13 Tablety
	1.5.2 Sekundární balení
Část 2 - Dovoz léčivých přípravků	
2.3	Ostatní dovozní činnosti
	2.3.1 Místo fyzického dovozu
	2.3.2 Dovoz meziproduktů, které procházejí dalším zpracováním

Příklad 2

- ☉ Výrobce B: Požadované dokumenty: povolení k výrobě vydané národní autoritou a certifikát SVP vydaný národní autoritou, pokud je k dispozici

Část 2 - Dovoz léčivých přípravků	
2.1	Kontrola jakosti dovážených léčivých přípravků
	2.1.2 Mikrobiologické: mikrobiologická nezávadnost
	2.1.3 Chemické/Fyzikální
2.2	Certifikace šarží dovážených léčivých přípravků
	2.2.2 Nesterilní přípravky

Povolení k výrobě

- ☉ V EudraGMDP uvedeny pouze Přílohy (Annexy) 1 a 2
- ☉ EudraGMDP je strukturována podle dokumentů uvedených v Compilation
- ☉ Rozsahy předložených povolení/certifikátů musí korespondovat s výrobním řetězcem uvedeným v registrační dokumentaci

Povolení k výrobě v ČR

 5 příloh:

1. Druh a rozsah povolené výroby humánních léčivých přípravků
2. Druh a rozsah povolené výroby humánních hodnocených léčivých přípravků
3. Adresy smluvních míst výroby
4. Adresy smluvních míst kontroly jakosti
5. Jména a příjmení kvalifikovaných osob

Povolení k výrobě v ČR

- 👁 Problém: Žádost o registraci/změnu obsahuje smluvní místo výroby/kontroly jakosti, které není zapsáno v povolení k výrobě českého výrobce (tj. povolení není v souladu se zákonem o léčivech)
- 👁 Dosud: Žádost přerušena/zamítnuta, výrobce měl požádat o změnu povolení k výrobě (zapsání smluvního partnera v příloze 3 nebo 4), pak nová žádost nebo doplnění žádosti
- 👁 Nově: V rámci posuzování registrace se v úvahu berou jen údaje v příloze 1, odd. SVP vyzve výrobce, aby zažádal o změnu povolení

Problémy

- ☉ Předloženo povolení s jiným právním základem
(Právní základ povolení – 3 možnosti: humánní LP vs. veterinární LP (Příloha 1) a humánní hodnocené LP (Příloha 2))
- ☉ Název výrobce uvedený v žádosti neodpovídá povolení, např.:
V žádosti je uveden název výrobce v angličtině, v povolení je uveden v národním jazyce.
Výrobní místo je zaregistrováno jako XXX Ltd., na certifikátu je XXX AG

Problémy

Příklad:

V žádosti je uvedeno: Fabrika AG, Severní 21, 100 00 Praha 1

Na uvedené adrese:

Továrna a.s. – držitel MIA

Fabrika a.s. – není držitelem MIA

?

Příklad:

V žádosti je uvedena výroba v Unit I, předložen certifikát pro Unit II (výrobce ve třetí zemi)

Léková forma LP: oční kapky

Certifikáty v EudraGMDP: Unit I – výroba tablet, Unit II – výroba očních kapek

Certifikáty jsou vydávány pouze v rozsahu provedené inspekce, ne v celém rozsahu výroby

Je možné, že v Unit I je také výroba očních kapek, ale ta nebyla certifikována

Další problémy

- 🕒 Prodloužení: Předložené údaje neodpovídají registrovaným údajům (LL i LP)
- 🕒 Změny: má být uveden **celý** stávající i navrhovaný výrobní řetězec v žádosti a modulu 3.2.P (3.2.S)
- 🕒 Akreditace podle normy (ISO 17 025) není dokladem SVP. Pro kontrolu LP nestačí akreditace.
- 🕒 Změna místa výroby LP: původně MRA, nově non-MRA, ale dovozce nemá povolení v rozsahu kontroly jakosti.
- 🕒 Výpis z obchodního rejstříku není doklad SVP.
- 🕒 V RD je uveden výrobce bez jeho vědomí.



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz