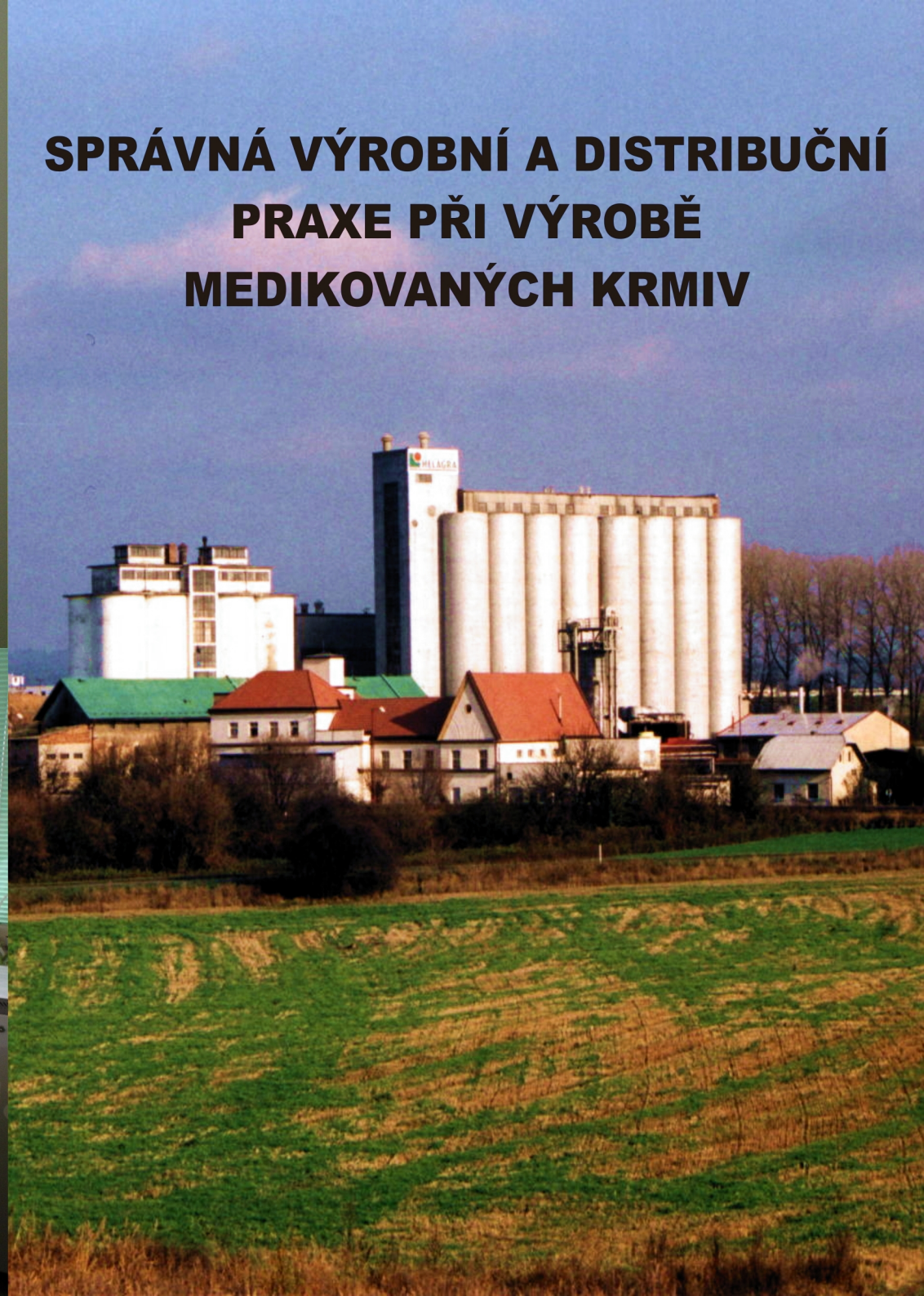


SPRÁVNÁ VÝROBNÍ A DISTRIBUČNÍ PRAXE PŘI VÝROBĚ MEDIKOVANÝCH KRMIV



**ČESKOMORAVSKÉ SDRUŽENÍ ORGANIZACÍ
ZEMĚDĚLSKÉHO ZÁSOBOVÁNÍ A NÁKUPU**

Opletalova 4, 113 76 Praha 1

**Správná výrobní a distribuční
praxe při výrobě
medikovaných krmiv**

Vydáno : Praha, prosinec 2005

Zásady správné výrobní a distribuční praxe při výrobě medikovaných krmiv byly zhotoveny z finančních prostředků Ministerstva zemědělství – Úřadu pro potraviny. Příručka je v souladu s právními předpisy ČR pro výrobu krmiv a léčiv a s příslušnými předpisy Evropského společenství.

Správná výrobní a distribuční praxe při výrobě medikovaných krmiv byla zpracována Českomoravským sdružením organizací zemědělského zásobování a nákupu ve spolupráci s kolektivem autorů a projednána s Ministerstvem zemědělství.

Příručka správné výrobní a distribuční praxe tvoří základní materiál, podle něhož si každý výrobce a distributor medikovaných krmiv může vytvořit na základě konkrétních podmínek vlastní dokument o správné výrobní praxi výroby a distribuce medikovaných premixů a medikovaných krmných směsí.

Vedoucí autorského kolektivu: Prof. MVDr. Alfred Hera, CSc.

Kolektiv autorů: Prof. MVDr. Alfred Hera, CSc.
Ing. Jiří Zedník, CSc.

Lektorovali: Prof. MVDr. Vladimír Večerek, CSc.
Prof. MVDr. Ing. Pavel Suchý, CSc.
Ing. Jarmila Fischerová
Ing. Juraj Saksún

Zodpovědný zástupce: Ing. Zdeněk Kubiska

OBSAH

1	ÚVOD	5
2	SOUČASNOST – REGULACE VÝROBY VETERINÁRNÍCH LÉČIV	6
2.1.	Svět	6
2.2.	Evropa	6
2.3.	Česká republika	7
2.4.	Mezinárodní struktury	7
3	BUDOUCNOST REGULACE VÝROBY	8
4	PRÁVNÍ PŘEDPISY PŘÍMO SOUVISEJÍCÍ SE SPRÁVNOU VÝROBNÍ A DISTRIBUČNÍ PRAXÍ VÝROBY MEDIKOVANÝCH KRMIV	8
4.1.	Právní předpisy České republiky	8
4.2.	Právní předpisy Evropského společenství	9
5	DEFINICE A POJMY	9
6	POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ PŘI POSKYTOVÁNÍ VETERINÁRNÍ PÉČE	13
7	POŽADAVKY SPRÁVNÉ VÝROBNÍ PRAXE	16
7.1.	Systém jištění jakosti a SVP	16
7.1.1	Obecně	16
7.1.2	Systém jištění jakosti (QA)	16
7.1.3	GMP – Správná výrobní praxe	17
7.1.4	Kontrola kvality (QC)	17
7.2.	Pracovníci	18
7.2.1	Klíčové osoby	19
7.2.2	Školení	20
7.2.3	Hygiena	20
7.3.	Prostory a zařízení	20
7.3.1	Budovy a prostory	20
7.3.2	Zařízení pro výrobu medikovaných krmiv	22
7.4.	Dokumentace	22
7.4.1	Farmaceutika a imunologika	22
7.4.2	Dokumentace – medikovaná krmiva	23
7.5.	Výroba	25
7.5.1	Obecně	25
7.5.2	Křížová kontaminace	25
7.5.3	Procesní validace	26
7.5.4	Výchozí materiály	26

7.5.5	Meziprodukty, nerozplněné produkty	26
7.5.6	Obaly.....	27
7.5.7	Balení	27
7.5.8	Konečné produkty	28
7.5.9	Výroba medikovaných krmiv.....	28
7.6.	Kontrola jakosti (QC).....	29
7.6.1	Farmaceutika a imunologika	29
7.6.2	Kontrola jakosti (QC) - medikovaná krmiva.....	31
7.7.	Smluvní výroba a kontrola léčiv	32
7.8.	Stížnosti a reklamace	33
7.8.1	Reklamace.....	33
7.8.2	Stahování z oběhu	33
7.8.3	Klasifikace závad	34
7.9.	Vnitřní inspekce (interní audity)	34
8	POŽADAVKY SPRÁVNÉ DISTRIBUČNÍ PRAXE.....	35
8.1.	Jištění jakosti.....	36
8.2.	Pracovníci.....	36
8.3.	Prostory a zařízení.....	36
8.4.	Dokumentace.....	37
8.5.	Postupy	37
8.6.	Kontroly.....	38
8.7.	Reklamace a stahování	38
8.8.	Dovoz veterinárních léčivých přípravků.....	38
8.9.	Vývoz léčivých přípravků	39
8.10.	Padělky	39
8.11.	Vnitřní inspekce	39
8.12.	Distribuce léčivých látek	40
8.13.	Distribuce medikovaných krmiv	40

1 Úvod

Oblast výroby krmných směsí pro zvířata je jedním ze stěžejních článků ve výrobním řetězci potravin živočišného původu. Výroba bezpečných krmiv a potravin je základním požadavkem správné praxe v každém stupni řetězce od primární produkce až po konečné zpracování. Proto záleží na odpovědnosti každého výrobce a dodavatele působícího v tomto řetězci, který implementací správné praxe zajistí bezpečnost zboží, které prodává. Statut odpovědnosti pro každého, kdo působí v potravinovém řetězci zemědělcem počínaje, přes dodavatele a dovozce krmiv, výrobce a přepravce krmiv až k výrobcům potravin a obchodníkům s potravinami je dán nařízením Evropského parlamentu a Rady č. 178/2002/ES, kterým se stanoví obecné zásady a požadavky zákona o potravinách, zakládá Evropský úřad pro bezpečnost potravin a stanoví postupy týkající se bezpečnosti potravin (tzv. potravinový zákon EU). Současně s uplatněním legislativy EU, která je zaměřena především na bezpečnost potravin, vytvořil průmysl krmných směsí EU systémy zajištění kvality, které zakotvují požadavky na správnou implementaci bezpečnostních standardů krmiv a potravin a vytvoření vlastních standardů tam, kde je toho zapotřebí. Tyto systémy zajišťující bezpečnost krmiv byly vytvořeny buď individuálně nebo kolektivně na národní úrovni. Rychle však dosáhly takového významu, že byly oficiálně schváleny národními úřady nebo přijaty jako národní technické standardy.

FEFAC (Evropská federace výrobců krmných směsí) vytvořil Evropský kodex výrobců krmiv (EFMC), do kterého zahrnul principy správné výrobní praxe obsažené v národních systémech. Důvodem sjednocení bezpečnostních standardů bylo také to, aby současná existence národních systémů zajištění bezpečnosti nevyústila v obchodní bariéry uvnitř EU. Cílem bylo také usnadnění vzájemného uznání národních kodexů správné praxe. Aktuální evropský kodex je vytvořen tak, aby poskytoval praktické informace pro benchmarking (srovnávací proces) národních kodexů správné praxe pro výrobu bezpečných krmných směsí s cílem usnadnit vzájemné uznání stávajících národních kodexů správné praxe veřejnými úřady, majiteli národních schémat a zainteresovanými subjekty v řetězci krmiv a potravin. Vytvoření pravidel certifikace by mělo proběhnout pod záštitou vlastníků národních schémat a mělo by být založeno na EN45011.

Výrobci krmných směsí v České republice, kteří jsou členy Českomoravského sdružení organizací zemědělského zásobování a nákupu (ČMSOZZN) ve spolupráci s Ministerstvem zemědělství vytvořili po vzoru EFMC Zásady správné výrobní praxe pro výrobu premixů a krmných směsí s použitím premixů nebo doplňkových krmiv určených k výživě hospodářských zvířat. Dodržování uvedených zásad správné výrobní praxe se stane po nabytí účinnosti nařízení Evropského parlamentu a Rady č. 183/2005/ES o požadavcích na hygienu krmiv vzorem pro všechny výrobce krmných směsí v České republice, kteří budou muset podle nařízení Evropského parlamentu a Rady č. 183/2005/ES o hygieně krmiv správnou výrobní praxi zavést.

Uvedené zásady však neobsahují správnou výrobní praxi při výrobě medikovaných krmiv, které sice vycházejí z jiných předpisů ES a právních norem ČR, avšak musí na uvedené zásady navazovat. Správná výrobní praxe při výrobě medikovaných krmiv je tak přímým pokračováním již vydaných zásad správné výrobní praxe používané při výrobě premixů a krmných směsí. **V této souvislosti je nutné pohlížet na medikovaný premix a medikovanou krmnou směs jako na léčivo resp. na veterinární léčebný přípravek.** Z tohoto důvodu jejich výroba a distribuce musí splňovat velice přísné požadavky, které jsou jednoznačně stanoveny předpisy. Výrobce medikovaných krmiv tak musí dodržovat jak požadavky zákona č. 91/1996 Sb. o krmivech ve znění pozdějších změn, vyhlášky č.451/2000 Sb., kterou se provádí zákon o krmivech ve znění pozdějších změn, do kterých

byly transformovány všechny předpisy EU pro oblast krmiv vydané před vstupem ČR do ES a dále dodržovat všechny předpisy ES pro oblast krmiv vydané po vstupu do ES, tak i požadavky zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů (transpozice směrnice 2001/82/EC, doplněné směrnicí 2004/28/EC) a vyhlášky č. 411/2004 Sb., o výrobě a distribuci (transpozice směrnice 91/412/EC). Výroba medikovaných krmiv a jejich distribuce sebou přináší celou řadu rizik, které právě dodržování správné výrobní praxe může eliminovat. Tato příručka je základním materiálem pro zpracování vlastních systémů správné výrobní praxe a systémů samokontroly kritických bodů HACCP při výrobě a distribuci medikovaných krmiv, které si výrobce vytváří podle konkrétních podmínek výroby. Na druhé straně se jedná o velice účinnou a efektivní aplikaci léku prostřednictvím krmiva, uplatňovanou zejména v chovech s vysokou koncentrací zvířat.

Zatímco pro oblast výroby krmiv je kompetentní dozorovým orgánem Ústřední kontrolní a zkušební ústav zemědělský, tak pro výrobu medikovaných krmiv je kompetentním dozorovým orgánem Ústav státní kontroly veterinárních léčiv a biopreparátů. Oba dozorové orgány při výkonu úřední kontroly spolu úzce spolupracují.

2 Současnost – regulace výroby veterinárních léčiv

2.1. Svět

Oblast léčiv je jednou z nejvíce regulovaných oblastí, avšak míra regulace a přístup k regulaci se v jednotlivých regionech mírně liší a tyto rozdíly způsobují značné problémy ve volném pohybu tohoto typu zboží. Mezi hlavní oblasti lze zařadit oblast Severní Ameriky (především USA a Kanada), oblast Evropy a Japonsko.

Regulace výroby léčiv (je součástí regulace trhu s léčivy) je obecně ve všech těchto částech zabezpečena vydáváním státních licencí pro výrobu léčiv příslušnými státními úřady a prováděním opakovaných inspekcí na místě výroby inspektory těchto úřadů.

Hlavním soupeřem Evropy v oblasti výroby veterinárních léčiv jsou USA. Výroba veterinárních léčiv v USA je regulována jiným způsobem v případě farmaceutik a jiným způsobem v případě biopreparátů. Oblast farmaceutik je regulována FDA (Food and Drug Administration) a vztahují se na ni shodné principy a požadavky jako na humánní léčivé přípravky. Oblast biopreparátů (vakcín) je regulována USDA (US Department for Agriculture), která však nemá požadavky v příslušném CFR (Code of Federal Regulation) stanoveny obdobně jako jsou stanoveny požadavky pro humánní biologické léčivé přípravky. Požadavky USDA jsou podstatně mírnější v oblasti požadavků na prostory a validace, na druhou stranu provádí USDA rozsáhlé testování každé šarže uváděné na trh v USA.

2.2. Evropa

Regulace veterinárních léčiv je v rámci EU zajištěna vydáním evropských směrnic, které tuto oblast regulují a které jsou transponovány do příslušných národních legislativních předpisů. Hlavní evropskou směrnicí je v současné době směrnice 2001/82/EC (kodifikovaná směrnice slučující a upravující několik předchozích právních úprav a směrnic), která byla novelizována směrnicí 2004/28/EC. Tato novela musí být transponována do národních legislativ do 30.10.2005. Dále pro oblast požadavků na výrobu veterinárních léčiv je nejdůležitější směrnice 91/412/EC, definující požadavky správné výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky. Oblast medikovaných krmiv reguluje směrnice 90/167/EC.

Podrobné požadavky správné výrobní praxe jsou v EU publikovány v rámci „Pravidel pro léčivé přípravky“, kde ve Svazku IV – Správná výrobní praxe jsou podrobně popsány požadavky SVP formou základního dokumentu a jeho doplňků (v současné době 18). Na

přípravě a schvalování těchto dokumentů se podílejí všechny členské státy, dokumenty jsou připravovány a schvalovány na pravidelných setkáních (4x ročně) zástupců jednotlivých kompetentních autorit na půdě EMEA (tzv. Ad Hoc GMP Services Meeting).

Důležitým prvkem regulace léčiv v rámci EU je Evropská léková agentura (EMA), fungující od 1.1.1995. EMA je odpovědná za řízení registrace centrálně registrovaných léčivých přípravků a koordinaci odborné činnosti v rámci EU, technické zázemí pro práci odborných skupin.

Důležitým dokumentem pro harmonizaci přístupu jednotlivých kompetentních autorit je „Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information“. Tento dokument definuje požadavky na systém jakosti inspektorátů, postup výměny informací, systém rychlé výstrahy, postupy inspekcí a jejich dokumentování atd.

Každý členský stát má ustanovenu národní lékovou agenturu (kompetentní autorita), odpovědnou za příslušnou oblast regulace, v některých státech EU je vytvořena společná humánní a veterinární agentura, v některých státech fungují dvě samostatné kompetentní autority. Společná agentura funguje např. v Belgii, Rakousku, Irsku, Slovinsku, Španělsku a severovýchodních státech. Samostatné agentury existují např. ve Velké Británii, Francii, České republice, na Slovensku. Samostatná humánní agentura a společná agentura obvykle spadá pod ministerstvo zdravotnictví, samostatná veterinární agentura pak pod ministerstvo zemědělství.

2.3. Česká republika

Evropské směrnice jsou v České republice transponovány prostřednictvím zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů (transpozice směrnice 2001/82/EC) a vyhlášky č. 411/2004 Sb., o výrobě a distribuci (transpozice směrnice 91/412/EC).

Dvě nezávislé kompetentní autority jsou na území ČR odpovědné za naplňování regulace léčiv, a to SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, Praha) v oblasti humánních LP a ÚSKVBL (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv se sídlem Hudcova 56a, Brno) v oblasti veterinárních LP.

Obě lékové agentury jsou odpovědné jak za oblast regulace výroby (formou povolování výroby a prováděním pravidelných inspekcí), tak za oblast registrace léčivých přípravků. Obě kompetentní autority byly v rámci přistupování k EU několikrát kontrolovány inspektory EU a byly uznány jako rovnocenné kompetentním autoritám jiných států EU. Od vstupu do EU se podílejí na činnosti v rámci EU a staly se standardními partnery pro ostatní lékové agentury EU, EMA i Evropskou Komisi.

2.4. Mezinárodní struktury

S ohledem na stále narůstající požadavky v oblasti regulace trhu s léčivy o s pokračující globalizací nabývá na významu harmonizace požadavků mezi jednotlivými oblastmi světa. Za tímto účelem vznikla v roce 1990 ICH (International Conference on Harmonization), jejíž paralelou v oblasti veterinárních léčiv je VICH (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products – oficiální vznik 1996). Na činnosti se podílejí především odborníci z USA, Evropy a Japonska, a to jak odborníci z regulatorních agentur, tak odborníci z průmyslu. Obě tyto struktury pracují na tvorbě pokynů (Guidelines) a podrobných technických předpisů, které jsou pak aplikovány v jednotlivých oblastech a umožňují vzájemné uznávání získaných dat. Oblast harmonizace regulace výroby však není příliš zastoupena v programu těchto konferencí, oba projekty jsou zaměřeny především na harmonizaci technických požadavků registrace v jednotlivých klíčových regionech světa.

Za účelem harmonizace požadavků v oblasti inspekcí výroby léčivých přípravků vznikla v roce 1970 organizace PIC (Pharmaceutical Inspection Convention), jejímiž členy bylo 10 evropských států, počet členů se dále rozrůstal o další evropské státy a Austrálii. Protože evropská legislativa dále neumožňovala členským státům uzavírat mezinárodní smlouvy, nebylo možné od roku 1993 přijetí dalších členů z EU. Proto v roce 1995 vzniká organizace Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC Scheme), která sdružuje kompetentní lékové agentury jednotlivých zemí, členy PIC Scheme se stávají všichni stávající členové PIC a dále další evropské země (většina členů současné EU), Kanada, Singapur, Malajsie. Obě organizace působí paralelně vedle sebe pod značkou PIC/S. V současné době je členy 27 zemí/lékových agentur, další členové dále přistupují, některé zvažují členství, včetně např. FDA. SÚKL je členem PIC/S od roku 1997, od roku 2005 je členem také ÚSKVBL. Hlavními cíli PIC/S je uznávání výsledků inspekcí, harmonizace požadavků SVP, sjednocení systému jakosti inspekčních orgánů, školení inspektorů, tvorba dokumentů pro provádění inspekcí (tzv. Aide Memoire), výměna informací a vybudování vzájemné důvěry.

Silným prvkem pro harmonizaci požadavků v oblasti výroby a inspekcí je uzavírání dohod o vzájemném uznávání certifikátů a výsledků inspekcí, např. mezi EU a třetími zeměmi, mezi Kanadou a Austrálií apod. Tyto dohody se nazývají Mutual Recognition Agreements (MRA dohody) a v současné době jsou platné mezi EU a Austrálií, Novým Zélandem, Švýcarskem, Kanadou (bez veterinárních biopreparátů) a Japonskem (zde však pouze pro nesterilní humánní LP), dále mezi některými zeměmi mimo EU navzájem. Cílem těchto dohod je odstranění překážek pro volný pohyb léčiv mezi těmito státy, resp. odstranění zdvojení některých činností jako je testování a provádění inspekcí.

3 Budoucnost regulace výroby

Léčivé přípravky musí splňovat vysoké požadavky na kvalitu, bezpečnost a účinnost. V této oblasti se budou dále střetávat hlediska morální, regulatorní a ekonomické. Do nejbližší budoucnosti se nedá předpokládat uvolnění regulace v oblasti výroby léčiv, spíše bude docházet k zvyšování a zpřísnování požadavků v souvislosti s rostoucími požadavky na bezpečnost léčiv. Např. v roce 2005 dojde v Evropě ke zvýšení požadavků na výrobu léčivých látek a některých pomocných látek, které budou muset být vyráběny v souladu s požadavky SVP.

Nastoupený trend sbližování požadavků jednotlivých klíčových oblastí bude pokračovat a bude postupně zahrnovat další oblasti související s regulací léčiv. Důležitou roli v oblasti regulace výroby veterinárních léčiv bude hrát Evropská Unie, která formou uzavírání mezinárodních smluv (MRA) harmonizuje požadavky na výrobu léčiv s dalšími státy mimo EU.

4 Právní předpisy přímo související se správnou výrobní a distribuční praxí výroby medikovaných krmiv

4.1. Právní předpisy České republiky

Zákon č. 79/1997 Sb., o léčivech v platném znění

Vyhláška č. 343/1997 Sb., kterou se stanoví způsob předepisování léčivých přípravků, náležitosti lékařských předpisů a pravidla jejich používání
ve znění vyhlášek č. 157/2001 Sb., č. 30/2003 Sb., č. 34/2004 Sb. a č. 643/2004 Sb.

Vyhláška č. 411/2004 Sb., kterou se stanoví správná výrobní praxe, správná distribuční praxe a bližší podmínky povolování výroby a distribuce léčiv, včetně medikovaných krmiv a veterinárních autogenních vakcín, změn vydaných povolení, jakož i bližší podmínky vydávání povolení k činnosti kontrolních laboratoří (vyhláška o výrobě a distribuci léčiv)

Zákon č. 91/1996 Sb., o krmivech ve znění pozdějších změn

Vyhláška č. 451/2000 Sb., kterou se provádí zákon o krmivech ve znění pozdějších změn

4.2. Právní předpisy Evropského společenství

Směrnice Rady č. 90/167/EEC ustanovující podmínky týkající se výroby, uvádění na trh a používání medik. krmiv

Směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 2004/28/ES, kterou se mění směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství, který se týká veterinárních léčivých přípravků

Pokyny EMEA a ER

Evropský lékopis

Nařízení Evropského parlamentu a Rady č. 1831/2003/ES o používání doplňkových látek ve výživě zvířat

Nařízení Evropského parlamentu a Rady č. 178/2002/ES, kterým se stanoví obecné zásady a požadavky zákona o potravinách, zakládá Evropský úřad pro bezpečnost potravin a stanoví postupy týkající se bezpečnosti potravin

Nařízení Evropského parlamentu a Rady č. 183/2005/ES, kterým se stanoví požadavky na hygienu krmiv

5 Definice a pojmy

Pro účely Správné výrobní praxe při výrobě a distribuci medikovaných krmiv jsou Používány následující definice a pojmy:

Léčivem se rozumí léčivá látka nebo směs léčivých látek anebo léčivý přípravek, který je určen k podání lidem nebo zvířatům, nejde-li o doplňkovou látku.

Léčivým přípravkem se rozumí:

- a) látka nebo kombinace látek, prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo
- b) látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.

Léčivými přípravky jsou:

- a) humánní léčivé přípravky určené pro použití u lidí nebo podání lidem,
- b) veterinární léčivé přípravky určené pro použití u zvířat nebo podání zvířatům,
- c) veterinární imunologické léčivé přípravky podávané za účelem navození aktivní nebo pasivní imunity nebo k diagnostikování stavu imunity,
- d) rostlinné léčivé přípravky, obsahující jako účinné složky nejméně jednu rostlinnou látku nebo nejméně jeden rostlinný přípravek nebo nejméně jednu rostlinnou látku v kombinaci s nejméně jedním rostlinným přípravkem,

- e) vyhrazené léčivé přípravky, kterými se rozumějí léčivé přípravky, které se mohou podle rozhodnutí o registraci prodávat bez lékařského předpisu mimo lékárny.

Látkou se rozumí jakákoli látka, bez ohledu na její původ, který může být:

- a) živočišný, například mikroorganismy, toxiny, celí živočichové, části orgánů, živočišné sekrety, extrakty či přípravky z krve,
b) rostlinný nebo chemický.

Za látky se zejména považují:

- a) léčivé látky, určené k tomu, aby byly součástí léčivého přípravku, které způsobují jeho účinek; tento účinek je zpravidla farmakologický, imunologický nebo spočívá v ovlivnění metabolismu,
b) pomocné látky, které jsou v použitém množství bez vlastního léčebného účinku a
1. umožňují nebo usnadňují výrobu, přípravu a uchovávání léčivých přípravků nebo jejich podávání nebo
2. příznivě ovlivňují farmakokinetické vlastnosti léčivých látek obsažených v léčivých přípravcích,
c) rostlinné látky, kterými se rozumějí rostliny celé, rozdrobněné nebo nařezané, části rostlin, řasy, houby, lišejníky, a to v nezpracovaném, v sušeném nebo v čerstvém stavu; za rostlinné látky se rovněž považují rostlinné sekrety, které nebyly podrobeny žádnému zpracování; rostlinné látky se definují podle použité části rostliny a botanickým názvem podle platné vědecké binomické nomenklatury (rod, druh, autor, v případě potřeby podruh a odrůda).

Rostlinným přípravkem se rozumí přípravek získaný zpracováním rostlinné látky nebo rostlinných látek způsobem, jako je extrakce, destilace, lisování, frakcionace, přečišťování, zahušťování nebo fermentace. Rostlinné přípravky zahrnují rozdrčené nebo upráškované rostlinné látky, tinktury, extrakty, silice, vylisované šťávy a zpracované sekrety.

Premixem pro medikovaná krmiva (dále jen „medikovaný premix“) se rozumí veterinární léčivý přípravek podléhající registraci, který je určený výhradně k výrobě medikovaných krmiv.

Medikovaným krmivem se rozumí směs medikovaného premixu nebo medikovaných premixů a krmiva nebo krmiv, která je určena pro uvedení do oběhu a ke zkrmení zvířatům bez dalšího zpracování nebo úpravy; medikované krmivo se považuje za veterinární léčivý přípravek podle odstavce 2.

Souhrnem údajů o přípravku se rozumí písemné shrnutí informací o léčivém přípravku, které je součástí rozhodnutí o registraci léčivého přípravku a obsahuje informace podstatné pro jeho správné používání.

Ochrannou lhůtou se rozumí období mezi posledním podáním léčivého přípravku zvířatům v souladu s tímto zákonem a za běžných podmínek používání příslušného přípravku a okamžikem, kdy lze od těchto zvířat získávat živočišné produkty určené k výživě člověka. Toto období se stanoví v rámci ochrany veřejného zdraví tak, aby bylo zajištěno, že takto získané potraviny neobsahují zbytky farmakologicky aktivních látek v množství překračujícím maximální limity stanovené přímo použitelným předpisem Společenství.

Farmakovigilanci se rozumí dohled nad léčivými přípravky směřující k zajištění bezpečnosti a co nejpříznivějšího poměru rizika a prospěšnosti léčivého přípravku. Farmakovigilance zahrnuje zejména shromažďování informací významných pro bezpečnost léčivého přípravku, včetně informací získaných prostřednictvím klinických hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření.

Nežádoucím účinkem léčivého přípravku se rozumí nepříznivá a nezamýšlená odezva na jeho podání, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě či jinému ovlivnění fyziologických funkcí; v případě klinického hodnocení léčivých přípravků jde o nepříznivou a nezamýšlenou odezvu po podání jakékoli dávky. Toto vymezení se nevztahuje na transfuzní přípravky. Nežádoucí účinky léčivých přípravků se rozlišují zejména na:

- a) závažné nežádoucí účinky, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví či omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků,
- b) neočekávané nežádoucí účinky, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován,
- c) nežádoucí účinky, které se v souvislosti s použitím veterinárního léčivého přípravku vyskytly u člověka, jsou škodlivé a nezamýšlené a které se projeví u člověka po jeho vystavení veterinárnímu léčivému přípravku.

Nežádoucí příhodou se rozumí nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, kromě transfuzního přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem.

Závažnou nežádoucí příhodou se rozumí taková nežádoucí příhoda, která má za následek smrt, ohroží život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví či omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků, a to bez ohledu na použitou dávku léčivého přípravku.

Poregistrační studií bezpečnosti se rozumí farmakoepidemiologická studie nebo klinické hodnocení prováděné v souladu s rozhodnutím o registraci a za účelem identifikace nebo kvantifikace bezpečnostního rizika ve vztahu k registrovanému léčivému přípravku.

Rizikem souvisejícím s použitím léčivého přípravku se rozumí:

- a) riziko související s jakostí, bezpečností nebo účinností léčivého přípravku pro zdraví člověka, veřejné zdraví nebo zdraví zvířete, nebo
- b) riziko nežádoucích vlivů na životní prostředí.

Poměrem rizika a prospěšnosti se rozumí hodnocení pozitivních léčebných účinků léčivého přípravku ve vztahu k rizikům uvedeným v odstavci 8. Poměr rizika a prospěšnosti je příznivý, jestliže prospěch z použití léčivého přípravku převažuje nad riziky souvisejícími s jeho použitím.

Názvem léčivého přípravku se rozumí název, který může být buď smyšlený název nezaměnitelný s běžným názvem nebo běžný či vědecký název doprovázený jménem nebo značkou označujícími držitele rozhodnutí o registraci. Běžným názvem se rozumí mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací nebo, v případě že takový mezinárodní nechráněný název neexistuje, obvykle používaný název.

Silou léčivého přípravku se rozumí obsah léčivých látek vyjádřený kvantitativně vzhledem k jednotce dávky, objemu nebo hmotnosti podle lékové formy.

Vnitřním obalem se rozumí taková forma obalu, který je v bezprostředním kontaktu s léčivým přípravkem. Vnější obalem se rozumí obal, do kterého se vkládá vnitřní obal. Označením na obalu se rozumí informace uvedené na vnitřním nebo vnějším obalu.

Příbalovou informací se rozumí písemná informace pro uživatele, která je součástí léčivého přípravku.

Šarží se rozumí množství výrobku vyrobené nebo připravené v jednom výrobním cyklu (postupu) anebo zhomogenizované během přípravy nebo výroby. Základním znakem šarže je stejnorodost všech jednotek výrobku tvořících danou šarži.

Lékařským předpisem se rozumí předpis vystavený odborníkem oprávněným předepisovat léčivé přípravky.

Zástupcem držitele rozhodnutí o registraci se rozumí osoba zmocněná držitelem rozhodnutí o registraci, aby ho zastupovala ve věcech stanovených tímto zákonem.

Zacházením s léčivými se rozumí jejich výzkum, příprava, úprava, kontrola, výroba, distribuce, skladování a uchovávání, dodávání a přeprava, nabízení za účelem prodeje, výdej, prodej vyhrazených léčivých přípravků, držení za účelem podnikání, poskytování reklamních vzorků, používání léčivých přípravků při poskytování zdravotní péče a veterinární péče a odstraňování léčiv.

Výzkumem léčiv se rozumí neklinické hodnocení bezpečnosti a klinické hodnocení léčivých přípravků s cílem prokázat jejich účinnost, bezpečnost nebo jakost.

Přípravou léčivých přípravků se rozumí jejich zhotovování v lékárně a na dalších pracovištích, kde lze léčivé přípravky připravovat.

Úpravou léčivých přípravků se rozumí takový postup, který je prováděn u:

- a) léčivých přípravků podléhajících registraci před jejich výdejem nebo použitím při poskytování zdravotní péče nebo veterinární péče v souladu se souhrnem údajů o přípravku nebo podle údajů výrobce,
 - b) hodnocených léčivých přípravků před jejich použitím v rámci klinického hodnocení, v souladu s protokolem a schválenými postupy klinického hodnocení;
- postupy podle písmen a) nebo b), které jsou neúměrně náročné nebo nebezpečné, i když jinak naplňují znaky úpravy podle těchto písmen, se považují za přípravu; jejich výčet stanoví prováděcí právní předpis.

Distribucí léčivých přípravků se rozumí všechny činnosti sestávající z obstarávání, skladování, dodávání, včetně dodávání léčivých přípravků v rámci Společenství a vývozu do jiných zemí než členských států (dále jen "třetí země"), a příslušných obchodních převodů bez ohledu na skutečnost, zda jde o činnost prováděnou za úhradu nebo zdarma. Distribuce se provádí ve spolupráci s výrobcem, jinými distributory nebo s lékárnami a jinými osobami oprávněnými vydávat léčivé přípravky veřejnosti, případně léčivé přípravky používat. Za distribuci léčivých přípravků se nepovažuje výdej léčivých přípravků, jejich prodej prodejcem vyhrazených léčivých přípravků a jejich používání při poskytování zdravotní péče a veterinární péče. Za distribuci léčivých přípravků se také nepovažuje dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí.

Výdejem léčivých přípravků se rozumí jejich poskytování fyzickým osobám nebo zdravotnickým zařízením. Za výdej léčivých přípravků se považuje i jejich zásilkové poskytování.

Prodejem vyhrazených léčivých přípravků se rozumí prodej, nákup a skladování vyhrazených léčivých přípravků.

Používáním léčivých přípravků při poskytování veterinární péče se rozumí jejich poskytování chovatelům za účelem následného podání zvířatům nebo jejich přímé podávání

zvířatům, a to za podmínek stanovených zákonem č. 79/1997 ve znění pozdějších předpisů a zvláštními právními předpisy

Oběhem léčiv se rozumí dodávání léčiv zákonem o léčivech určeným osobám, výdej léčivých přípravků, včetně výdeje transfúzních přípravků, distribuce transfúzních přípravků, prodej vyhrazených léčivých přípravků a používání léčivých přípravků při poskytování zdravotní péče nebo veterinární péče.

Uváděním medikovaného krmiva do oběhu se rozumí držení medikovaného krmiva za účelem prodeje nebo jakéhokoli dalšího způsobu poskytování jiným osobám nebo vlastní prodej nebo poskytování medikovaného krmiva jiným osobám bez ohledu na to, zda jde o činnosti prováděné za úhradu nebo zdarma.

Použitím veterinárního léčivého přípravku mimo rozsah rozhodnutí o registraci se rozumí použití veterinárního léčivého přípravku, které není v souladu se souhrnem údajů o přípravku. Pro účely kontroly používání, předepisování a výdeje léčivých přípravků při poskytování veterinární péče a farmakovigilance se použitím veterinárního léčivého přípravku mimo rozsah rozhodnutí o registraci rozumí dále i nesprávné použití nebo zneužití přípravku.

Osoba, která provozuje činnosti upravené zákonem o léčivech (dále jen „provozovatel“) se rozumí:

- a) výrobce léčivých přípravků, osoba dovážející léčivé přípravky ze třetích zemí, zařízení transfúzní služby, kontrolní laboratoř, výrobce léčivých látek a výrobce pomocných látek,
- b) distributor léčivých přípravků (dále jen „distributor“),
- c) distributor léčivých přípravků s rozšířeným povolením podle § 77 odst. 4 nebo 5 písm. c),
- d) osoba oprávněná k poskytování zdravotní péče podle zvláštních právních předpisů (dále jen „zdravotnické zařízení“),
- e) osoba oprávněná poskytovat veterinární péči podle zvláštních právních předpisů,
- f) osoba organizující nebo provádějící výzkum léčiv, nebo
- g) prodejce vyhrazených léčivých přípravků.

Správnou výrobní praxí se rozumí soubor pravidel, která zajišťují, aby se výroba a kontrola léčiv, popřípadě výroba pomocných látek, uskutečňovaly v souladu s požadavky na jejich jakost, se zamýšleným použitím a s příslušnou dokumentací.

Správnou distribuční praxí se rozumí soubor pravidel, která zajišťují, aby se distribuce léčiv, popřípadě pomocných látek, uskutečňovala v souladu s požadavky na jejich jakost, se zamýšleným použitím a s příslušnou dokumentací.

Správnou laboratorní praxí se rozumí systém zabezpečování jakosti týkající se organizačního procesu a podmínek, za kterých se neklinické studie bezpečnosti léčiv plánují, provádějí, kontrolují, zaznamenávají, předkládají a archivují.

6 Používání léčivých přípravků při poskytování veterinární péče

1. Osoby zacházející s léčivými jsou povinny:

- a) dbát na maximální prospěšnost léčiv při jejich použití a omezit na nejnižší možnou míru nepříznivé důsledky působení léčiv na zdraví člověka a veřejné zdraví, zdraví zvířat a životní prostředí,
- b) dodržovat pokyny k zacházení s léčivým přípravkem podle souhrnu údajů o přípravku.

2. Činnosti spočívající v zacházení s léčivými mohou provádět jen osoby oprávněné k dané činnosti na základě zákona o léčivech.

3. Při poskytování veterinární péče smí být předepisovány, vydávány nebo používány, není-li tímto zákonem dále stanoveno jinak, pouze:

- a) registrované veterinární léčivé přípravky,
- b) medikovaná krmiva, která splňují požadavky tohoto zákona,
- c) veterinární autogenní vakcíny, které splňují požadavky tohoto zákona,
- d) léčivé přípravky připravené v lékárně pro jednotlivého pacienta v souladu s předpisem veterinárního lékaře,
- e) léčivé přípravky připravené v souladu s články Českého lékopisu a způsobem stanoveným prováděcím právním předpisem,
- f) veterinární léčivé přípravky registrované v jiném členském státě v souladu s předpisem Společenství,
- g) registrované humánní léčivé přípravky,
- h) léčivé pomocné látky.

4. Při poskytování veterinární péče smí být dále předepisovány, vydávány nebo používány, při dodržení stanovených omezení:

- a) léčivé přípravky, pro které vydala Státní veterinární správa výjimku,
- b) neregistrované imunologické veterinární léčivé přípravky, o jejichž použití rozhodla Evropská komise (dále jen „Komise“) v souladu s předpisy Společenství týkajícími se některých závažných nálezů zvířat.

5. Veterinární léčivý přípravek, u kterého Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv rozhodnutím omezil rozsah osob, které jsou oprávněny používat veterinární léčivé přípravky, a veterinární léčivý přípravek, u něhož tento ústav rozhodl o možnosti jeho uvádění do oběhu s uvedením cizojazyčného textu na obalu, smí být použit pouze veterinárním lékařem.

6. Léčivé přípravky a registrované veterinární léčivé přípravky použité mimo rozsah rozhodnutí o registraci může podávat pouze veterinární lékař, který je oprávněn určit k podání léčivého přípravku další osobu. Odpovědnost veterinárního lékaře za škodu způsobenou použitím léčivého přípravku není určením takové osoby dotčena.

7. Léčivé přípravky obsahující thyreostatické látky, hormonální látky či beta-agonisty smí být pro účely poskytování veterinární péče předepsány, vydány či použity pouze v případě, že jsou dodrženy podmínky stanovené ve zvláštním právním předpise.

8. Imunologické veterinární léčivé přípravky smí být pro účely veterinární péče předepsány, vydány nebo použity pouze v případě, že jejich použití není v rozporu se zdolávacími či ochrannými opatřeními stanovenými orgány veterinární péče podle zvláštního právního předpisu.

9. Pro zvířata, která produkují živočišné produkty určené k výživě člověka, se použije omezení stanovené přímo použitelným předpisem Společenství

10. Chovatelé zvířat produkujících živočišné produkty určené k výživě člověka, musí po podání léčivého přípravku dodržet ochrannou lhůtu stanovenou v rozhodnutí o registraci nebo stanovenou podle odstavce 11. Veterinární lékaři, kteří používají, předepisují či vydávají léčivé přípravky, jsou povinni informovat chovatele zvířat produkujících živočišné produkty určené k výživě člověka o ochranné lhůtě, která musí být dodržena.

11. Pokud rozhodnutí o registraci léčivého přípravku nestanoví pro daný druh nebo kategorii zvířat ochrannou lhůtu, musí být ochranná lhůta stanovena v souladu se zvláštním

právním předpisem: Prováděcí právní předpis stanoví s ohledem na kontrolní opatření uvedená v příslušném předpise Společenství ochrannou lhůtu pro přípravky obsahující látky stanovené Komisí jako nezbytné pro léčbu zvířat náležejících do čeledi koňovitých, o kterých je v souladu s příslušným předpisem Společenství prohlášeno, že nejsou určena k poražení pro účely výživy člověka. V případě homeopatických veterinárních přípravků obsahujících léčivé látky se ochranná lhůta nestanoví.

12. O předepsání, výdeji nebo použití léčivých přípravků při poskytování veterinární péče vedou osoby, které léčivé přípravky předepisují, vydávají nebo používají, záznamy v souladu s požadavky stanovenými prováděcím právním předpisem. Prováděcí právní předpis stanoví s ohledem na osoby, které záznamy vedou, způsob vedení a obsah záznamů. Záznamy se uchovávají po dobu nejméně 5 let.

13. Při poskytování veterinární péče může předepisovat, vydávat nebo používat léčivé přípravky, jde-li o činnosti prováděné za účelem podnikání, pouze veterinární lékař, který je podrobně seznámen se zdravotním stavem zvířat a se zdravotními a chovatelskými podmínkami v příslušném chovu a který splňuje požadavky pro výkon odborné veterinární činnosti podle zvláštního právního předpisu (dále jen „ošetřující veterinární lékař“); to neplatí v případě jednorázového ošetření zvířete nebo skupiny zvířat v konkrétním chovu jiným než ošetřujícím veterinárním lékařem v případech ohrožení života, zdraví či pohody zvířat. V takovém případě je příslušný veterinární lékař povinen se seznámit se zdravotním stavem zvířete nebo zvířat v rozsahu nezbytném pro prováděné ošetření. V případě léčivých přípravků, jejichž výdej je vázán na lékařský předpis, smí být léčivý přípravek předepsán, vydán nebo použit pouze v takovém množství, které je nezbytně nutné pro příslušné ošetření či léčbu. Při dodržení podmínek stanovených zákonem o léčivech a zákonem o veterinární péči smí chovatelé podávat léčivé přípravky zvířatům, která vlastní nebo která jsou jim svěřena.

14. Osoby, které mají bydliště nebo jsou usazeny v jiném členském státě než v České republice a které jsou oprávněny poskytovat veterinární péči na území České republiky, jsou oprávněny používat léčivé přípravky v rozsahu stanoveném prováděcím právním předpisem. Prováděcí právní předpis pro tyto osoby dále stanoví rozsah používání léčivých přípravků, které s ohledem na stav registrace léčivých přípravků mají být použity, způsob převozu, stav balení a požadavky na složení přípravků, které mají být použity. O použití léčivých přípravků se vedou záznamy podle odstavce 11. K tomuto účelu jsou tyto osoby oprávněny dovážet na území České republiky léčivé přípravky v množství, které nepřesahuje jednodenní potřebu pro rozsah poskytované veterinární péče.

15. Pro používání registrovaných veterinárních léčivých přípravků, nejde-li o veterinární imunologické léčivé přípravky, formou podání v krmivu v daném hospodářství lze použít pouze takové technologické zařízení, které je součástí tohoto hospodářství a pro které stanovila příslušná krajská veterinární správa nebo Městská veterinární správa v Praze (dále jen „krajská veterinární správa“) veterinární podmínky a opatření v souladu se zákonem o veterinární péči; nebyla-li taková opatření pro příslušné technologické zařízení stanovena, může chovatel takové zařízení pro účely medikace použít až po stanovení veterinárních podmínek a opatření příslušnou krajskou veterinární správou, kterou o stanovení těchto podmínek a opatření požádá.

16. Chovatelé, kteří jako podnikatelé chovají zvířata, od kterých jsou získávány živočišné produkty určené k výživě člověka, a kteří mají v držení léčivé přípravky určené pro léčbu zvířat, jsou povinni uchovávat po dobu nejméně 5 let doklady o způsobu, jakým takové léčivé přípravky nabyli. To platí i v případě, že zvířata, pro která byly takové léčivé přípravky určeny, byla poražena nebo nejsou nadále v držení příslušného chovatele.

7 Požadavky správné výrobní praxe

7.1. Systém jištění jakosti a SVP

7.1.1 Obecně

Základním principem ve výrobě léčiv je zajištění vysokého standardu jištění jakosti, jehož součástí jsou také požadavky Správné výrobní praxe (GMP). Jednotlivé požadavky GMP jsou v ČR specifikovány ve vyhlášce č. 411/2004 Sb., kterou se stanoví správná výrobní praxe, správná distribuční praxe a bližší podmínky povolování výroby a distribuce léčiv, včetně medikovaných krmiv. Podrobnější pokyny a doporučení jsou pak publikovány formou závazných pokynů ve Věstníku ÚSKVBL Brno. Při výrobě medikovaných krmiv musí být dodržovány jak zásady správné výrobní a hygienické praxe pro výrobu krmných směsí a premixů, tak i správná výrobní praxe pro výrobu medikovaných krmiv.

Obecné požadavky systém jištění jakosti a GMP jsou rozděleny do devíti kapitol:

- Zásady jištění jakosti
- Pracovníci
- Prostory a zařízení
- Dokumentace
- Vlastní výroba
- Kontrola kvality (QC)
- Smluvní výroba a kontrola
- Reklamace a stahování
- Vnitřní inspekce

7.1.2 Systém jištění jakosti (QA)

Cílem řízení jakosti je stanovit a naplňovat „politiku jakosti“.

Základními prvky jsou:

- odpovídající infrastruktura „systému jakosti“ zahrnující definovanou organizační strukturu, postupy, procesy a zdroje,
- systematické činnosti nutné pro dosažení přiměřené jistoty, že produkt (činnost) splní požadavky na jakost, systém těchto činností a opatření se označuje jako „Quality Assurance“ – Jištění jakosti.

Systém jištění jakosti ve farmaceutickém průmyslu tak představuje souhrn všech záměrných činností a opatření směřujících k zajištění odpovídající kvality léčiv, zahrnuje také GMP i kontrolu jakosti (QC), systém QA musí být dokumentován a ověřován.

Systém jištění jakosti má zahrnovat všechny prvky, činnosti, které jednotlivě nebo společně mohou ovlivňovat kvalitu produktu – léčiva. Proto QA není odpovědností a povinností pouze jediného útvaru daného výrobce, ale odpovědností každého zaměstnance, který může jakýmkoliv způsobem ovlivnit jakost léčiva.

Komplexní systém QA musí zajistit minimálně následující požadavky:

- léčiva jsou navrhována a vyvíjena v souladu s principy a požadavky GMP, Správné laboratorní praxe (GLP) a dobrá klinická praxe (GCP),
- musí být definovány odpovědnosti a pravomoci vedoucích pracovníků, je definována organizační struktura společnosti, zaměstnanci mají podrobné písemné pracovní náplně, je zajištěn dostatečný počet kvalifikovaných a zkušených pracovníků,

- všechny výrobní a kontrolní činnosti jsou jednoznačně definovány a popsány, např. systémem standardních operačních postupů (SOP),
- musí být ustanoven aktualizovaný písemný postup pro nákup a používání vstupních surovin a obalových materiálů,
- musí být veden aktualizovaný písemný postup pro kontrolu kvality vstupních surovin, meziproduktů, in bulk (volně ložených) produktů,
- QA systém musí zaručit, že existuje písemný aktualizovaný SOP popisující výrobu a kontrolu hotového produktu,
- hotový produkt nesmí být uvolněn do distribuce bez odpovídající kontroly QP (výroba kontrola v souladu s předpisovou dokumentací, s registrační dokumentací),
- musí zajistit, že skladování, distribuce a manipulace s léčivý probíhá způsobem a v podmínkách, které nemohou ovlivnit jakost léčiva,
- musí být vytvořen a používán funkční systém vnitřních inspekcí.

7.1.3 GMP – Správná výrobní praxe

GMP je součástí systému jištění jakosti a zabezpečuje, že výroba a kontrola léčiv je trvale prováděna standardním postupem podle schválené předpisové dokumentace a podle schválené registrační dokumentace. Standardnost výroby a kontroly je základním předpokladem. Může být zajištěna pouze na základě přesných a jasných popisů všech činností. Správně fungující GMP zabraňuje neshodám, které nemohou být odhaleny během testování finálního produktu, a to je hlavně:

- křížová kontaminace,
- záměny produktů.

Mezi základní požadavky GMP patří:

- jednoznačně definované a pravidelně revidované výrobní postupy,
- validace kritických kroků výrobního procesu a jejich podstatnějších změn,
- odpovídající zdroje, kterými se rozumí:
 - kvalifikovaný a školený personál,
 - odpovídající prostory,
 - vhodná zařízení,
 - vhodné výchozí materiály,
- výroba, která probíhá dle jasných, názorných a jednoznačných SOP a instrukcí,
- personál, který je školen,
- kompletní záznamy o výrobě prokazující dodržování všech předepsaných výrobních kroků, umožňují kompletní rekonstrukci výroby; případné odchylky od předepsaných postupů jsou prošetřovány a dokumentovány,
- vhodné skladovací prostory a způsoby distribuce,
- popis účinného systému stahování léčiva z trhu v případě zjištění závady v kvalitě po propuštění léčiva do oběhu, včetně prověřování účinnosti systému
- popis systému pro řešení reklamací, náležitý způsob zpracování a prošetřování reklamací a přijímání odpovídajících nápravných opatření.

7.1.4 Kontrola kvality (QC)

Kontrola kvality (QC) je součástí GMP. Každý výrobce léčiv musí mít k dispozici oddělení kontroly jakosti. Nezbytným předpokladem správného fungování QC je nezávislost na výrobě a ostatních odděleních, v čele by měl být pracovník s příslušnou kvalifikací a dostatečnými zkušenostmi. QC má mít k dispozici jednu nebo více kontrolních laboratoří a dostatečné zdroje, a to:

- dostatečné prostory a zařízení,
- vyškolený personál,
- schválené postupy.

Mezi základní povinnosti QC patří:

- vzorkování,
- analytické testování,
- monitorování všech materiálů a výrobních podmínek,
- propouštění a zamítání vstupních materiálů a hotových produktů.

Dalšími povinnostmi QC jsou:

- vývoj, validace a zavádění všech postupů QC,
- hodnocení, udržování a uchovávání referenčních materiálů,
- zajištění správného značení obalů materiálů a hotových produktů,
- testování stabilit účinných látek a hotových výrobků,
- účast při řešení reklamací,
- podíl na monitorování prostředí.

Předmětem činnosti QC jsou vstupní suroviny, obalové materiály, meziprodukty, in bulk produkty, konečné produkty, výrobní podmínky. Základními požadavky pro oddělení kontroly kvality jsou:

- vzorkování je prováděno pracovníky a podle metodik schválených QC,
- metody zkoušení jsou validovány (přesnost, správnost, linearita, opakovatelnost, robustnost, selektivita),
- záznamy o všech činnostech jsou uchovávány,
- odchylky jsou dokumentovány a prošetřovány,
- vstupní suroviny propuštěné do výroby splňují požadavky na kvalitu a čistotu definované schválenou předpisovou dokumentací a registrační dokumentací,
- jsou používány vhodné obalové materiály,
- správné značení surovin a hotových produktů,
- konečný produkt odpovídá specifikaci, do distribuce je propuštěn až po písemném propuštění QP, na základě splnění výstupních specifikací hotového produktu, výsledku testování meziproduktů, záznamů o průběhu výroby, včetně zhodnocení případných odchylek, monitorování prostředí, kontroly finálního balení,
- uchovávání dostatečného množství protivzorků vstupních surovin i hotových produktů.

7.2. Pracovníci

Výrobce může investovat a nakoupit budovy i zařízení, avšak nejdůležitějším prvkem v systému GMP zůstávají pracovníci. Proto také oblast péče o pracovníky vyžaduje velkou pozornost. Vytvoření a fungování systému jištění jakosti a GMP záleží na lidech, kteří systém vytváří, na lidech, kteří systém používají i na lidech, kteří jej kontrolují.

Základními předpoklady pro fungování systému jištění jakosti a GMP jsou:

- dostatečný počet pracovníků s potřebnou kvalifikací a dostatečnými zkušenostmi,
- musí být ustanoveno organizační schéma, deklarující nezávislost útvaru kontroly jakosti na výrobě, musí být ustaveny na sobě nezávislé funkce vedoucího pracovníka odpovědného za výrobu a vedoucího pracovníka odpovědného za kontrolu jakosti, musí být zastoupena funkce kvalifikované osoby,

- jasně definované odpovědnosti vedoucích pracovníků, nesmí existovat mezery nebo překryv odpovědností, odpovědnost nesmí být přespříliš velká, aby nepředstavovala riziko pro jakost produktu,
- musí existovat písemné náplně práce, dostatečně podrobné, aby pracovník jasně rozuměl svým povinnostem a odpovědnostem, pracovníkům musí být jasné jejich postavení a role v systému GMP,
- funkční systém vstupního a průběžného školení, motivace zaměstnanců.

7.2.1 Klíčové osoby

U farmaceutického výrobce jsou definovány tři klíčové osoby, a to kvalifikovaná osoba, osoba odpovědná za výrobu a osoba odpovědná za kontrolu jakosti.

Kvalifikovaná osoba (QP)

- písemně propouští každou šarži konečného produktu do distribuce,
- kontroluje kompletní záznamy o výrobě, adjustaci, prostředí, kontrole kvality a dodržování požadavků registrační dokumentace, povolení k výrobě a předpisové dokumentace,
- má pravomoc zamítnout propuštění produktu do distribuce při nesplnění jakostních požadavků,
- požadavky na vzdělání a praxi jsou specifikovány v zákoně č. 79/1997 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, který definuje požadavky na vzdělání a praxi kvalifikované osoby.

Kvalifikovaná osoba výrobce medikovaných krmiv musí mít vzdělání stanovené zákonem č. 79/1997 Sb. v § 41 písm. j. , podle nějž je předepsáno :

- vysokoškolské vzdělání v oblasti farmacie – studijní obor farmacie, v oblasti veterinárního lékařství a hygieny – studijní obor veterinární lékařství, v oblasti lékařství, zemědělství v biologických nebo technických oborech, biologie nebo chemie,
- 2 roky odborné praxe ve výrobě nebo kontrole léčiv a absolvování specializovaného kurzu v rozsahu a za podmínek stanovených vyhláškou, praktické a teoretické zkušenosti je kvalifikovaná osoba povinna si doplňovat s ohledem na aktuální stav vědeckého poznání a technický pokrok, příslušný výrobce je povinen vytvořit kvalifikované osobě podmínky pro další vzdělávání.

Vedoucí výroby

- zajišťuje výrobu a skladování podle schválené dokumentace,
- schvaluje a zavádí pracovní instrukce, SOP pro mezioperační kontrolu, kontroluje jejich dodržování,
- hodnotí záznamy o výrobě,
- zodpovídá za údržbu výrobních prostor, zařízení a vybavení,
- zajišťuje provádění validací a kalibrací, dostupnost záznamů,
- zodpovídá za úvodní i průběžné školení zaměstnanců výroby.

Vedoucí kontroly jakosti

- schvaluje nebo zamítá propuštění vstupních surovin, obalových materiálů, meziproductů, volně ložených(in bulk) a hotových produktů při nesplnění specifikací,
- zodpovídá za provádění všech požadovaných zkoušek v souladu se specifikacemi
- schvaluje specifikace, pracovní instrukce, SOP týkající se QC (vzorkování, specifikace, metody atd.),

- schvalování a kontrola všech smluvních laboratoří,
- zodpovídá za údržbu prostor, zařízení a vybavení QC,
- zajišťuje provádění validací analytických metod a zařízení, kalibrace zařízení,
- zodpovídá za úvodní i průběžné školení pracovníků QC.

Vedoucí pracovník odpovědný za výrobu a vedoucí pracovník odpovědný za kontrolu jakosti zajišťují společně:

- sledování a kontrolu výrobního prostředí,
- schvalování dodavatelů vstupních materiálů,
- schvalování smluvní výrobců,
- sledování souladu s pravidly GMP a dodržování hygienických zásad,
- inspekce, prošetřování závad (u větší výrobců je tato pravomoc delegována na samostatný útvar jištění jakosti (QA)),
- uchovávání záznamů.

7.2.2 Školení

Do systému školení musí být zahrnuti všichni pracovníci, kteří mohou jakýmkoli způsobem ovlivnit jakost produktu. Pro systém školení musí být definován písemný dokument (SOP), definující postup a způsob školení nových pracovníků a systém dalšího vzdělávání a školení pracovníků v závislosti na jejich pracovních povinnostech. Speciální školení musí být pro pracovníky pracující v čistých prostorách, s materiály vysoce účinnými, toxickými, infekčními, nebezpečnými, alergizujícími atd., v oblastech s vysokým rizikem kontaminace.

V rámci systému školení musí být vypracováván písemný plán školení schválený odpovědnými pracovníky, o provedených školeních musí být vedeny dostatečné záznamy. Školení by mělo být pravidelně opakováno, jeho účinnost prověřována.

Školení musí pokrývat minimálně dvě základní oblasti, základní principy QA a GMP, které vysvětlí všem zaměstnancům význam QA a GMP pro výrobu léčiv, druhou část tvoří specifická školení na konkrétní činnosti prováděné danými zaměstnanci.

Školení zaměstnanců, kteří se podílejí na výrobě medikovaných krmiv musí mimo již uvedeného zahrnovat základní principy QA a GMP nezbytné pro tento druh výroby.

7.2.3 Hygiena

Výrobce musí mít definovaný hygienický řád, popisující požadavky na zdravotní stav zaměstnanců, hygienické návyky, režimy oděvů pro jednotlivé oblasti výroby, kontroly a distribuce, způsoby pohybu v prostorách výrobce.

7.3. Prostory a zařízení

7.3.1 Budovy a prostory

Prostory a zařízení musí být umístěny, navrženy, konstruovány, přizpůsobeny a udržovány tak, aby:

- minimalizovaly riziko chyb a křížové kontaminace,
- umožňovaly účinné čištění, sanitaci, dekontaminaci a údržbu,
- minimalizovaly prašnost a vznik nečistot,
- eliminovaly nepříznivé vlivy na kvalitu produktu,
- eliminovali nepříznivé vlivy na životní prostředí.

Budovy používané pro výrobu medikovaných krmiv by měly být umístěny v prostředí s minimálním rizikem kontaminace, budovy by měly být udržovány, údržba nesmí ohrozit

kvalitu produktů. Úklid, sanitace, případně desinfekce budov má probíhat v souladu se schválenými písemnými postupy. Osvětlení, teplota, vlhkost a výměna vzduchu mají být přiměřené, musí odpovídat typu produktu a nesmí přímo či nepřímo ovlivňovat jakost léčiv a medikovaných krmiv během výroby a skladování, případně správnou funkci zařízení. Uspořádání a konstrukce budov má zabraňovat vnikání hmyzu a jiných živočichů, musí být přijata opatření zabraňující vstupu nepovolaných osob.

Výrobní prostory. Při navrhování výrobních prostor je třeba respektovat tři základní prvky, a to tok materiálu, průchod (tok) personálu a návaznost jednotlivých výrobních kroků, všechny prvky musí být ve vzájemném souladu a nesmí se vzájemně negativně ovlivňovat.

Výroba má probíhat v prostorech vzájemně propojených a logicky seřazených podle sledu jednotlivých výrobních operací a podle požadavků na třídy čistoty. Výrobní prostory musí být konstruovány a uspořádány tak, aby na minimum bylo omezeno riziko záměn a křížových kontaminací, riziko vynechání nebo špatného provedení výrobního nebo kontrolního kroku.

Tam, kde jsou vstupní suroviny, primární obalové materiály, meziprodukty nebo nerozplněné produkty (in bulk) vystaveny působení vnějšího prostředí, mají být vnitřní plochy (stěny, podlaha, strop) hladké, nepopraskané, nemají uvolňovat částice a musí umožňovat účinné čištění a desinfekci.

Skladové prostory mají mít dostatečnou kapacitu pro přehledné uložení různých druhů materiálu, výchozí látky a obalový materiál, meziprodukty, hotové produkty, prostory pro materiál v karanténě, propuštěný nebo zamítnutý, vrácený a reklamovaný. Uložené materiály musí být skladovány v odpovídajících podmínkách, chráněny před teplem, vlhkem, přímým slunečním zářením, podmínky skladování musí být monitorovány a zaznamenávány.

Prostory musí být jednoznačně značeny z pohledu stavu, v němž se materiál nachází, do prostor s reklamovanými, stahovanými nebo zamítnutými materiály by měl být omezený a kontrolovaný přístup. Samostatný prostor by měl být vyčleněn pro vzorkování materiálů, vzorkování má probíhat tak, aby se zabránilo křížové kontaminaci. Zcela oddělené a odpovídajícím způsobem zabezpečené musí být prostory pro materiály nebezpečné (hořlavé, toxické, omamné a psychotropní), s podrobnou evidencí a kontrolovaným přístupem.

Pomocné prostory pro odpočinek a občerstvení personálu mají být odděleny od výrobních prostor, zabraňující kontaminaci, neměly by být přístupné přímo z výrobních prostor.

Kontrolní laboratoře by měly být odděleny od výrobních prostor, měly by být umístěny, navrženy, konstruovány, přizpůsobeny a udržovány tak, aby odpovídaly činnostem, které se v nich mají provádět. Kontrolní laboratoře pro kontrolu biologických, mikrobiologických léčiv a radioaktivních izotopů by měly být vzájemně odděleny, vybaveny samostatnou vzduchotechnikou.

Prostory by měly být dostatečné, aby byla omezena možnost záměn a kontaminací, dostatečné prostory musí být vyčleněny pro skladování protivzorků. Specifické prostory mohou být nezbytné pro přístroje citlivé na elektrické rušivé vlivy, otřesy, vlhkost apod.

Prostory – pro výrobu medikovaných krmiv

Prostory pro výrobu medikovaných krmiv musí být schváleny ÚSKVBL pro výrobu léčiv a to za předpokladu, že již byly schváleny pro výrobu krmiv (schvaluje ÚKZÚZ).

Kromě výrobních prostor výrobce musí mít k dispozici

- sklad pro medikované premixy,
- sklad vzorků medikovaných krmiv,
- sklad hotových medikovaných krmiv,

- karanténní sklad nebo ohraničený, označený prostor na vrácená, stažená medikovaná krmiva.

7.3.2 Zařízení pro výrobu medikovaných krmiv

Výrobní zařízení mají být navrhována, konstruována, umístěna, udržována a obsluhována tak, aby sloužila svému zamýšlenému účelu, byla snadno a dokonale čistitelná. Čištění a sanitace má probíhat standardním způsobem podle předem schválených a validovaných písemných postupů, zařízení mají být uložena v čistém a suchém stavu. Čistící pomůcky nesmí být zdrojem kontaminace.

Zařízení mají být instalována a používána takovým způsobem, který eliminuje riziko záměn a kontaminace, výrobní zařízení nemá představovat žádný zdroj ohrožení jakosti produktu. Části zařízení, které jsou v přímém kontaktu s produktem, nesmí mít reaktivní, adsorpční nebo resorpční vlastnosti v takové míře, které by mohly ovlivnit jakost produktu nebo představovaly jakékoliv riziko ohrožení jakosti produktu. Během provádění údržby, oprav nesmí dojít k ohrožení jakosti vyráběných produktů.

Pro výrobu a kontrolu jakosti mají být k dispozici váhy a měřidla s odpovídajícím rozsahem a přesností. Měřidla, váhy, záznamová a měřicí zařízení mají být v pravidelných intervalech metrologicky ověřována vhodnými metodami, o těchto ověřeních mají existovat přiměřené záznamy. Váhy by neměly vykazovat větší odchylku než $\pm 1\%$ z navažovaného množství.

Všechna zařízení by měla být jasně označena z pohledu stavu, v němž se v daném okamžiku právě nachází (z pohledu sanitace/dekontaminace, kalibrace, výrobní krok atd.). Trvale instalovaná potrubí a vedení mají být zřetelně označena, aby bylo zřejmé, jaké médium je jimi vedeno a kterým směrem.

Zařízení, která nejsou používána pro výrobu a zařízení vadná by měly být odstraněny z prostor určených pro výrobu a kontrolu nebo mají být alespoň zřetelně označena jako vadná/nepoužitelná. Pro výrobu medikovaných krmiv je vyžadováno samostatné násypové místo pro medikovaný premix, tj. přímý násyp do homogenizátoru. Neměla by se používat mikrolinka, která je určena pro dávkování doplňkových látek určených pro výrobu krmiv.

7.4. Dokumentace

7.4.1 Farmaceutika a imunologika

Dokumentace je nezbytnou součástí systému jištění jakosti a souvisí se všemi prvky GMP. V principu musí být dokumentace jednoznačně srozumitelná a umožňovat kompletní zpětnou rekonstrukci výroby daného léčiva, šarže. Musí existovat:

- písemné specifikace pro všechny materiály,
- písemné popisy všech výrobních kroků,
- písemné popisy kontrolních metod.

Dokumentační systém musí zajistit, že všichni pracovníci ví, co a kdy mají provádět (předpisová dokumentace), na druhou stranu musí poskytnout kvalifikované osobě všechny informace nezbytné pro propuštění léčiva do distribuce (záznamová dokumentace). Záznamy musí zachycovat průběh výroby každé jednotlivé šarže léčiva, včetně údajů o distribuci a dalších okolnostech, které mohou ovlivňovat jakost a kvalitu léčiva.

Předpisové dokumenty mají být odpovídajícím vhodným způsobem navrhovány, připravovány, kontrolovány, schvalovány a s pečlivostí distribuovány, musí odpovídat důležitým částem schválené registrační dokumentace. Název a obsah dokumentu musí být

jednoznačný, nesmí umožňovat nejasný výklad, obsah by měl být přehledně uspořádaný a snadno kontrolovatelný. Měli by být definováni pracovníci, kteří mají oprávnění dokumenty schvalovat, dokumenty by měly obsahovat jejich podpis a datum schválení. Dokumenty by měly být odpovídajícím způsobem značeny, v pravidelných intervalech podrobovány revizím a aktualizovány podle současného stavu. Se změnou dokumentu souvisí i systém stažení a skartace již neplatných dokumentů tak, aby bylo zabráněno používání neplatných dokumentů. Musí existovat systém evidence a značení kopií dokumentů.

Záznamová dokumentace by měla mít přehledné členění, musí mít dostatečný prostor pro vpisované údaje, tyto by měly být vepisovány čitelně a způsobem, aby se nedaly vymazat. Při opravě již zapsaných záznamů je třeba opravu doplnit datem a podpisem, původní údaj musí zůstat čitelný, případně je třeba uvést důvod opravy. Záznamovou dokumentaci je třeba vyplňovat bezprostředně po provedení dané činnosti, všechny činnosti, které mohou ovlivnit jakost, bezpečnost a účinnost léčiv musí mít svůj odpovídající záznam, aby se daly tyto činnosti zpětně vysledovat. V záznamech by neměly existovat nevyplněná místa. Údaje mohou být zaznamenávány elektronickými zapisovacími systémy, fotograficky nebo jiným spolehlivým způsobem. Měly by existovat podrobné popisy (SOP) pro vytváření a používání záznamů, spolehlivost získaných záznamů má být ověřována, správnost klíčových údajů by měla být nezávisle kontrolována. Záznamovou dokumentaci je třeba uchovávat alespoň rok po skončení použitelnosti daného léčiva, minimálně však po dobu pěti let od propouštění šarže do oběhu.

Vyžadované typy dokumentů:

- Specifikace
 - výchozí látky a obaly,
 - meziprodukty a nerozplněné produkty,
 - konečný produkt,
- Výrobní předpisy,
- Instrukce pro výrobu, balení, značení, pracovní instrukce, SOP,
 - příjem všech materiálů,
 - značení, karanténa a skladování materiálů,
 - obsluha, údržba a čištění všech zařízení,
 - vzorkování materiálů,
 - šaržování,
 - kontrola materiálu ve všech výrobních krocích,
 - propuštění/zamítnutí šarží,
 - vedení záznamů o distribuci,
 - validace a kvalifikace zařízení,
 - kalibrace a obsluha analytických přístrojů,
 - údržba, čištění a sanitace.
- Postupy pro kontrolu (QC),
- Záznamy o výrobě šarže a balení,
- Záznamy o kontrole šarže a distribuci,
- Ostatní typy dokumentace (validace, metrologie, údržba, školení a příprava pracovníků, vyřizování stížností a reklamací, stahování, monitorování prostředí apod.).

7.4.2 Dokumentace – medikovaná krmiva

Požadavky platí přiměřeně jak je uvedeno výše. Zejména musí mít výrobce k dispozici **standardní operační postupy (SOP)** pro následující operace:

- přejímka při dodávkách surovin (zejména přejímka medikovaných premixů),

- skladování surovin (medikovaných premixů), označování surovin,
- propouštění surovin do výroby včetně medikovaných premixů (navazování),
- obsluha zařízení (záznamy o provozu výrobní linky, údržba, činnost při poruše zařízení),
- výroba medikovaných krmiv,
- balení medikovaných krmiv (pytlované – velikost balení, materiál obalu, zásobníky na sypké granulované medikované krmivo – označení zásobníků, způsob jištění hradítka zásobníku, etikety – s požadavky značení na léčiva a na krmiva),
- skladování,
- propouštění / zamítnutí uvedení medikovaného krmiva do oběhu,
- čištění míchacího zařízení (celé linky),
- nakládání s proplachem (pokud je používán),
- odběr vzorků medikovaných krmiv (postup, pravidelné rozborů na obsah účinné látky, četnost rozborů,
- uchovávání vzorků (místo, obal, označení vzorku, evidence),
- vyřizování reklamací a stížností (způsob, odpovědná osoba – pozice QP při vyřizování reklamací),
- nakládání s vrácenými léčivy – medikovanými krmivy,
- stahování medikovaných krmiv (údaje o odběratelích – databáze, dohledatelnost vyrobených šarží medikovaných krmiv(MK) i dohledatelnost použitých šarží medikovaných premixů v MK),
- čištění vozidel - přepravníků volně ložených hmot (VLH) - kde se čištění provádí, postup a záznamová dokumentace,
- hygiena a sanitace výroby,
- povinnou dokumentaci podle souvisejících předpisů pro výrobu krmných směsí (státní dohled je v kompetenci ÚKZÚZ).

Výrobce MK musí mít řádně vedenou **záznamovou dokumentaci s údaji o výrobě šarže MK – protokol o výrobě šarže s uvedením klíčových operací** jako je – navazování, dávkování medikovaného premixu/ meziprojektu medikovaného krmiva, počet míchaček, ze kterých se skládá vyrobená šarže MK, granulování, provedeném čištění zařízení před a po výrobě, vzorkování hotového produktu, balení, dále je to uvedení materiálové bilance, odchylky od pracovních instrukcí a postupů, které eventuálně při výrobě vznikly (zdokumentování prošetření, odsouhlasení), propuštění/zamítnutí šarže MK do oběhu.

Smlouvu o smluvní výrobě (s registrovaným výrobcem MK dle zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech) - v případě používání meziprojektu medikovaného krmiva pro výrobu MK. **Požadavky na obsah smlouvy** týkající se zajištění části výroby platí tak, jak je uvedeno v bodě 7.7 Smluvní výroba a kontrola léčiv

Smlouvu o smluvní kontrole (s registrovanou kontrolní laboratoří dle zákona č.79/1997 Sb, o léčivech)) – v případě, že výrobce nemá vlastní kontrolní laboratoř vybavenou na analýzy léčiv (což je u výrobců medikovaných krmiv běžná praxe – laboratoře výrobců MK jsou obvykle vybaveny pouze na běžnou analýzu krmiv). Požadavky na obsah smlouvy týkající se zajištění části výroby - kontroly platí tak, jak je uvedeno v bodě 7.7 Smluvní výroba a kontrola léčiv.

7.5. Výroba

7.5.1 Obecně

Jednotlivé výrobní operace a kroky musí probíhat podle jednoznačně definovaných a předem schválených postupů ve shodě s požadavky GMP tak, aby konečné produkty měly požadovanou jakost, splňovaly kritéria schválená v registrační dokumentaci a aby výroba probíhala v souladu s podmínkami stanovenými v povolení k činnosti.

Výroba má být prováděna a kontrolována kompetentními, odpovídajícím způsobem vyškolenými pracovníky. Přístup do výrobních prostor má být omezen pouze na oprávněné pracovníky. Veškerá manipulace s materiály a produkty má probíhat podle písemných postupů a instrukcí, kritické postupy musí být podchyceny zápisem. Při přejímce všech surovin a obalových materiálů je třeba provést kontrolu, vnější obaly mají být po očištění označeny v souladu s předpisy. Došlý materiál a hotový produkt ihned po příjmu, resp. bezprostředně po dokončení výroby mají být uloženy v karanténě, a to fyzicky nebo administrativně, karanténa trvá do doby než je materiál nebo hotový produkt propuštěn k dalšímu zpracování, resp. do distribuce. Všechny materiály i hotové produkty je třeba skladovat za vhodných podmínek, přehledně, po jednotlivých šaržích, při výdeji je třeba dodržovat systém tzv. FIFO (první do skladu, první ze skladu).

Během výroby se má provádět kontrola výtěžků a porovnávat shoda vyrobeného množství s množstvím použitých výchozích látek. Nemá docházet k souběžnému zpracování různých produktů v téže místnosti, pokud není zaručeno, že přitom nevzniká nebezpečí záměny nebo křížové kontaminace. Ve všech stupních výroby musí být materiály, meziprodukty i produkty chráněny před kontaminací. Při zpracování prašných materiálů je nezbytné přijmout účinná opatření omezující rozšiřování prachů, zejména při práci s vysoce účinnými nebo alergizujícími materiály.

Během výroby mají být všechny materiály, zásobníky, zařízení a prostory stále vhodně označeny názvem (včetně obsahu léčivé látky, pokud je to vhodné) zpracovávaného materiálu nebo produktu, číslem šarže a stavem, v němž se výroba nachází. Štítky označující materiál, zásobník, zařízení nebo prostory by měly být dobře čitelné, jejich obsah by měl být jednoznačný, štítky mají být v souladu s předpisovou dokumentací podniku. K názornějšímu rozlišení stavu, v němž se materiál, zařízení nebo prostor nachází je vhodné používat také barevné rozlišení (např. materiál v karanténě, propuštěný, zamítnutý). Před použitím propojení zařízení, dopravníků a podobných zařízení je třeba zkontrolovat správné propojení.

Všechny odchylky od pracovních instrukcí a postupů musí být odpovídajícím způsobem zdokumentovány, prošetřeny a odsouhlaseny kompetentním pracovníkem, v případě potřeby se má k odchylce vyjádřit také oddělení QC.

7.5.2 Křížová kontaminace

Během všech výrobních kroků musí být zabráněno kontaminaci výchozí látky nebo produktu jiným materiálem nebo produktem. Riziko křížové kontaminace vzniká, uvolňují-li se během výroby z výchozí látky, z produktu, ze zbytků v zařízení nebo z oděvů pracovníků nekontrolovatelně částičky prachu, plynů, páry, mlhy, aerosolů nebo organismů. Mezi nejzávažnější zdroje kontaminace patří látky vysoce citlivé, alergizující látky, biologické látky a jiné vysoce účinné léčivé látky.

Křížové kontaminaci lze předcházet následujícími technickým nebo organizačním opatřením:

- výroba probíhá v oddělených prostorech, nebo probíhá odděleně v čase,
- jsou vybudovány propusti a zařízení pro účinné odsávání vzduchu,

- minimalizace recirkulace neupraveného nebo nedostatečně upraveného vzduchu,
- používání speciálních ochranných oděvů,
- jsou používány účinné čisticí a dekontaminační postupy, jejichž účinnost je předem ověřena (nečistota výrobních zařízení je nejčastějším zdrojem křížové kontaminace),
- případné používání uzavřených výrobních systémů,
- provádějí se zkoušky na přítomnost reziduí,
- využívá se označování zařízení štítky s indikací stavu vyčištění v daném okamžiku.

7.5.3 Procesní validace

Validační studie mají být podporou pro systém GMP a mají se provádět podle písemných postupů. Průběh validačních studií, jejich výsledky a závěry mají být zdokumentovány. Při zavádění nového výrobního předpisu nebo postupu je třeba validací prověřit, zda bude při rutinní výrobě dosahovat odpovídající jakosti produktu při použití předepsaných výchozích látek a zařízení. Závažné změny ve výrobním předpisu, včetně změn výchozích látek nebo změn zařízení, které mohou ovlivnit jakost nebo reprodukovatelnost výrobního procesu, je třeba validovat. Na základě validace by měly být výrobní procesy a postupy v určitých časových intervalech revalidovány, aby se ověřilo, že stále dosahují požadovaných parametrů.

7.5.4 Výchozí materiály

Výchozí látky by měly být nakupovány jen od schválených a prověřených dodavatelů, pokud možno přímo od výrobců. U každé dodávky má být provedena fyzická přejímka podle dodacího listu a kontrola neporušenosti obalů. Každá šarže musí být vzorkována, zkoušena a propouštěna do výroby samostatně. Při příjmu do skladu musí být materiál označen v souladu s podnikovou směrnicí, a to minimálně:

- název a podnikové referenční označení,
- číslo přidělené materiálu při příjmu,
- stav materiálu,
- v karanténě,
- vzorkováno (pro každý obal, z něhož byl odebírán vzorek),
- propuštěno, číslo propouštěcího protokolu a expirace, kde je to vhodné,
- zamítnuto.

Do výroby mohou být použity pouze materiály propuštěné vstupní kontrolou, měla by být vhodným způsobem prověřena totožnost každé obalové jednotky. Výchozí látky musí být navažovány pověřenými osobami dle písemných postupů tak, aby se zajistilo, že odpovídající materiály jsou správně a přesně odváženy do čistých a správně označených obalů. Navážené množství by mělo být nezávisle překontrolováno, o kontrole má být proveden záznam. Výchozí látky vydané pro zpracování dané šarže produktu se mají ponechávat pohromadě a označují se jako celek vhodným způsobem.

7.5.5 Meziprodukty, nerozplněné produkty

Před vlastním zahájením výroby je nezbytné prověřit čistotu pracoviště a výrobních zařízení, nesmí se zde nacházet žádné jiné výchozí materiály, produkty, jejich zbytky nebo dokumenty, které nejsou nezbytné pro zahajovanou činnost. Během výroby je třeba dodržovat vhodné skladovací a výrobní podmínky. Všechny kritické výrobní operace a zařízení musejí být zvalidovány. V průběhu výroby je třeba v daných krocích provádět a zapisovat průběžné výrobní kontroly a kontroly pracovního prostředí, všechny odchylky od postupů musí být zdokumentovány a prověřeny.

7.5.6 Obaly

Nákupu, zacházení a kontrole primárních a potištěných obalů musí být věnována obdobná péče jako výchozím materiálům. Zvláštní pozornost je třeba věnovat potištěným materiálům, jejich záměna má velmi závažné důsledky. Musí být uchovávány za bezpečných podmínek a zajištěny proti přístupu neoprávněných osob. Manipulace s nimi musí probíhat tak, aby nemohlo dojít k jejich záměně, o jejich výdeji a používání je třeba vést podrobné záznamy. O likvidaci neplatných primárních nebo potištěných obalů je třeba vést záznamy.

Medikovaná krmiva musí být uváděna na trh v originálních neporušených obalech, v případě volně ložených medikovaných krmiv jsou přepravníky, v nichž jsou uloženy, zajištěny v souladu požadavky o léčivech (§ 41k odst.12). V takovémto případě tvoří údaje, které mají být uvedeny na obalu, součást dokumentace při distribuci medikovaných krmiv (41k odst. 9 zákona o léčivech). Uzavřené originální obaly musí být zajištěny tak, že po jejich otevření zůstávají obal nebo v případě přepravníků volně ložených medikovaných krmiv jejich zajištění (např. plomby), trvale, nevratně a zjevně poškozeny.

Výrobce na obalu medikovaných krmiv nebo v průvodní dokumentaci (jedná-li se o volně ložené) vždy uvádí slova, že se jedná o „**MEDIKOVANÉ KRMIVO**“ a dále uvádí údaje uvedené v § 41k odst. 10 zákona o léčivech. Jedná se o údaje, které musí být vždy uváděny na etiketě pro medikovaná krmiva a údaje uvedené v § 43 odst. 6 vyhlášky č. 411/2004 Sb. o správné výrobní a distribuční praxi včetně nápisu „**POUZE PRO ZVÍŘATA**“.

Obaly od medikovaných krmiv a od medikovaných premixů použitých při výrobě medikovaných krmiv jsou likvidovány jako nebezpečný odpad v souladu se zákonem o odpadech.

7.5.7 Balení

Běžně by mělo označování štítky následovat bezprostředně po rozplňování produktu a uzavření primárních obalů. Není-li tomu tak, je třeba učinit taková opatření, aby nemohlo dojít k záměnám, smíchání nebo nalepení nesprávných štítků.

Při sestavování plánu balení – adjustace je potřebné na nejmenší možnou míru omezit riziko kontaminace, smíchání nebo záměn produktů. Balení různých produktů nemá probíhat ve stejném čase ve stejných prostorech, minimem je účelné fyzické oddělení. Před zahájením balení je třeba provést důslednou kontrolu čistoty balící linky, potiskovacího stroje a okolních prostor, o provedené kontrole má být veden zápis, má být provedena kontrola dodaného obalového materiálu na množství a správnost. Na každém balícím pracovišti nebo lince má být viditelně umístěno označení názvu a čísla šarže právě baleného produktu. Měla by být zkontrolována správná a spolehlivá funkce elektronických čtecích zařízení pro kontrolu kódů, zařízení pro odpočítávání štítků a podobných zařízení. Údaje natištěné nebo naražené v průběhu balení mají být výrazné, čitelné a odolné proti smazání.

V průběhu balení má probíhat stále ověřování správnosti balení, a to minimálně v rozsahu kontroly:

- celkového vzhledu balení,
- úplnosti balení,
- rozplňování správného produktu do správných obalů,
- správnosti dotiskovaných obalů,
- funkce kontrolních zařízení linky.

Vzorky odebrané z plnicí linky se již nemají do šarže vracet. Produkty, během jejichž rozplňování došlo k nestandardním okolnostem, se mohou do procesu vrátit až poté, kdy byly oprávněnými pracovníky přezkoumány a shledány vyhovujícími, o této činnosti má být veden

záznam. Obecně mají být všechny nestandardní okolnosti v průběhu plnění a balení zaznamenány, oprávněnými pracovníky by měl být posouzen jejich vliv na jakost produktu a v návaznosti na posouzení by měly být učiněny odpovídající opatření ve vztahu k rozplňované šarži. Zbylé již označené obaly je třeba zlikvidovat.

7.5.8 Konečné produkty

Hotové produkty mají být až do propuštění QP v karanténě za zachování podmínek předepsaných výrobcem pro hotový produkt. Zamítnuté materiály a produkty mají být zřetelně označeny a mají být uloženy odděleně na vymezeném místě s kontrolovaným přístupem. Je možné je vrátit dodavateli, přepracovat nebo zlikvidovat, v souladu s písemnými předpisy. Přepracování nepropuštěných přípravků může probíhat jen ve výjimečných případech, za předpokladu, že nebude mít vliv na jakost, bezpečnost a účinnost produktu a splní-li produkt po přepracování stanovené specifikace. Přepracování musí proběhnout definovaným způsobem, schváleným po vyhodnocení možných rizik, o přepracování je třeba vést záznamy.

Produkty vrácené výrobcí odběratelem, které nebyl pod kontrolou výrobce, mají být zničeny, pokud není zcela nepochybné, že je jejich jakost vyhovující.

7.5.9 Výroba medikovaných krmiv

Při výrobě medikovaných krmiv platí výše uvedená pravidla, přičemž je zároveň nutno dodržovat požadavky směrnice 90/167/EEC (zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech).

Zejména musí výrobce zajistit, že:

- k výrobě budou používána pouze krmiva a jejich kombinace, která jsou v souladu s ustanoveními Společenství o krmivech používána k výrobě,
- použité krmivo vytvoří z autorizovaného medikovaného premixu homogenní a stabilní směs,
- registrovaný medikovaný premix bude používán během výrobního procesu v souladu s podmínkami stanovenými při povolení uvedení na trh a zejména, že
- neexistuje žádná možnost jakékoliv nežádoucí interakce mezi veterinárními léčivými přípravky, aditivy a krmivy,
- medikované krmivo bude uchovatelné po stanovenou dobu,
- krmivo, které má být použito pro výrobu medikovaného krmiva, neobsahuje stejné antibiotikum či stejné antikocidikum jako je použita účinná látka v medikovaném premixu,
- denní dávka léčivého přípravku bude obsažena v množství krmiva odpovídajícímu minimálně polovině denní krmené dávky léčených zvířat, nebo u přežvýkavců odpovídající minimálně půldenní potřebě neminerálního doplňku,
- výrobní proces musí být v souladu s pravidly správné výrobní praxe,
- vyráběná medikovaná krmiva je třeba podrobit pravidelné kontrole - včetně vhodných laboratorních testů homogenity,
- medikované krmivo bude vyhovovat požadavkům této směrnice, zvláště pokud jde o jeho homogenitu, stabilitu, uchovatelnost a kontaminace,
- premixy a medikovaná krmiva je třeba uchovávat vhodně, odděleně, v zabezpečených místnostech či ve vzduchotěsných obalech, speciálně určených pro uskladnění takovýchto produktů,
- medikovaná krmiva mohou být uváděna na trh pouze v obalech či baleních tak, aby se při rozbalení poškodil uzávěr nebo plomba a nemohla být opětovně použita,

- při použití silničních přepravníků či podobných kontejnerů k přepravě medikovaných krmiv na trh, musí být tyto předem opětovným použitím vyčištěny za účelem ochrany před jakýmkoliv následnými nežádoucími interakcemi či kontaminací,
- o všech činnostech výrobce jsou vedeny záznamy,
- povinnost uchovávat denní záznamy o druzích a množstvích registrovaných medikovaných premixů a krmiv, použitých k výrobě a o vyráběných medikovaných krmivech, skladovaných či distribuovaných spolu se jmény a adresami chovatelů a majitelů zvířat, jméno a adresu předepisujícího veterináře, pokud je medikované krmivo distribuováno prostřednictvím distributora, tak jméno a adresu oprávněného distributora,
- záznamy musí být uchovávány (v ČR po dobu 5 let) a kdykoliv dostupné kompetentním úřadům pro kontrolní účely.

Validace

- výrobce provádí **validace čistitelnosti výrobního zařízení po výrobě medikovaného krmiva** (stanovení obsahu účinné látky (léčiva) v následně vyráběném produktu),
- **validace výrobního postupu** s prověřením délky míchání produktu (souvisí s posouzením homogenity hotového produktu) - u výrobců MK obvykle provedeno na zástupné látce (např salinomycinát sodný),
- výrobce ověřuje v pravidelných intervalech **homogenitu** vyrobeného produktu (MK),
- důležitá **stabilita produktu** (viz stabilitní studie - medikovaný premix – dodržovat požadavky na použití medikovaného premixu při výrobě medikovaného krmiva – dobu použitelnosti medikovaného premixu po zamíchání do krmiva).

7.6. Kontrola jakosti (QC)

7.6.1 Farmaceutika a imunologika

K základním úkolům oddělení kontroly jakosti patří vzorkování, sestavování specifikací, provádění zkoušek a organizační písemné činnosti spojené s propouštěním, které zajišťují, že jsou provedeny nezbytné a odpovídající zkoušky a to, že vstupní materiály a konečné produkty nejsou uvolněny ke zpracování, resp. k distribuci bez odpovídajícího posouzení jejich jakosti. Činnost útvaru kontroly jakosti se neomezuje pouze na laboratorní činnosti, ale útvar QC musí být zapojen do každého rozhodování, které může mít dopad na jakost produktu. Základním předpokladem pro správné a objektivní fungování útvaru QC je nezávislost na výrobním úseku, pracovníci QC mají mít přístup do výrobních prostor (provádění vzorkování, monitorování prostředí, prošetřování odchylek apod.).

Obecně každý výrobce musí mít k dispozici útvar kontroly jakosti, nezávislý na ostatních útvech, vedený pověřeným pracovníkem s odpovídající kvalifikací a zkušenostmi, má mít k dispozici minimálně jednu kontrolní laboratoř.

K základním povinnostem QC patří:

- určovat, validovat a zavádět postupy kontroly jakosti,
- uchovávat referenční vzorky výchozích látek a hotových produktů,
- zajišťovat správné označování obalových jednotek vstupních materiálů, meziproduktů a hotových produktů,
- zajišťovat sledování stabilit hotových produktů,
- spolupracovat při řešení reklamací,

- provádět monitorování výrobních prostor.

Všechny činnosti by měly být prováděny podle předem vypracovaných, schválených písemných postupů, o činnostech mají být vedeny odpovídající záznamy, umožňující jejich účinnou rekonstrukci.

Posuzování při propouštění konečných produktů by mělo zahrnovat všechny významné faktory, minimálně:

- posouzení výrobních podmínek,
- výsledků průběžných mezioperačních kontrol,
- posouzení kompletní výrobní dokumentace (včetně adjustace), zhodnocení všech odchylek,
- kontrolu souladu se specifikací, registrační dokumentací,
- posouzení konečného balení.

Prostory a zařízení v kontrolní laboratoři mají splňovat požadavky uvedené v kapitole 3. Počet, kvalifikace a zkušenosti pracovníků mají odpovídat úkolům, které vyplývají z povahy a rozsahu výrobních činností. V odůvodněných případech je přípustné využívání smluvních externích laboratoří, avšak v souladu s požadavky uvedenými v kapitole 7. Využívání smluvní kontroly má být uvedeno v záznamové dokumentaci kontroly jakosti.

Obecné principy pro dokumentaci, uvedené v kapitole 4 jsou platné také pro dokumentaci oddělení kontroly jakosti. Na útvaru kontroly jakosti mají být k dispozici následující typy dokumentů:

Specifikace (všech vstupních materiálů, meziproduktů a hotových produktů):

- postupy vzorkování,
- zkušební postupy (v souladu s registrační dokumentací),
- záznamy o provedených zkouškách,
- zkušební protokoly a/nebo analytické certifikáty,
- data o monitorování prostředí,
- validace analytických metod a přístrojů,
- postupy a záznamy kalibrace a údržby zařízení.

Veškerá dokumentace útvaru kontroly jakosti, vztahující se k záznamům o výrobě a kontrole šarže, se musí uchovávat alespoň rok po skončení použitelnosti dané šarže, minimálně však po dobu pěti let od propuštění šarže do oběhu. V případě některých dat je vhodné je uchovávat ve formě, která umožní jejich tzv. trendové hodnocení v dlouhodobějším časovém horizontu.

Předpisy pro vzorkování by měly obsahovat:

- způsob a metodu vzorkování,
- použitá zařízení a pomůcky,
- definici odebíraných množství vzorků, v závislosti na typu materiálu, počtu vzorkovaných obalů,
- návod pro požadované dělení vzorku,
- typ vzorkovnice včetně zvláštních požadavků,
- způsob identifikace vzorkovaných obalů a způsob značení odebraných vzorků,
- zvláštní opatření týkající se specifických surovin (sterilní, vysoce nebezpečné, hořlavé atd.),
- podmínky uchování.

Vzorky musejí být reprezentativní pro danou šarži materiálu. Vzorkovnice musejí být označeny štítkem umožňujícím úplnou identifikaci materiálu (název, síla, číslo šarže, datum vzorkování, identifikace obalové jednotky, z níž byl vzorek odebrán). Z každé šarže vstupní suroviny mají být uchovávány vzorky umožňující úplné přezkoušení minimálně po dobu dvou

let od propuštění posledního produktu, v němž byla daná surovina použita (pokud nejde o rozpouštědla, plyny nebo vodu). Referenční vzorky hotových produktů se obvykle uchovávají v konečném balení po dobu minimálně rok po uplynutí doby použitelnosti.

7.6.2 Kontrola jakosti (QC) - medikovaná krmiva

Pro výrobce platí pravidla uvedená viz výše s tím rozdílem, že u vyrobené šarže medikovaného krmiva jsou provedeny běžné zkoušky na jakost prováděné u krmných směsí a **obsah účinné látky (léčiva) v MK výrobce monitoruje ve stanovených intervalech** (zákon č. 79/1997 Sb., o léčivech uvádí „pravidelně“) pouze u vybraných šarží MK; Tzn., že výsledky rozborů jsou k dispozici jen u vybraných šarží MK a to až po propuštění dané šarže do oběhu kvalifikovanou osobou. Četnost kontrol si výrobce stanoví v SOP pro danou činnost.

Medikované premixy (MP)

Výroba musí probíhat plně v souladu s pravidly správné výrobní praxe pro výrobu léčiv, v souladu se specifikací produktu. Důležitá je zejména stabilita produktu při zpracování (např. užití páry pro výrobu pelet) a následně v krmivu, kompatibilita a homogenita tj. náležitě zamíchání do krmiva. Při výrobě musí být zajištěno, že nedojde ke křížové kontaminaci. Z důvodu prašnosti provozu je potřebné používat uzavřený transportní systém s respirací a výrobu umístit ve vyhrazeném výrobním prostoru, pokud možno odděleném od ostatních výrobních prostor ochranným (nárazníkovým) pásmem, aby bylo minimalizováno riziko kontaminace ostatních výrobních prostor.

Informace požadované u medikovaných premixů **pro zamíchatelnost** do medikovaného krmiva, **homogenitu, kompatibilitu a stabilitu:**

Zamíchatelnost:

- typ, vlastnosti a kvalita krmiva – cílové zvíře,
- množství medikovaného premixu (MP) v krmivu - má korespondovat s monografií Evr. lékopisu pro MP (*skutečně používané minimální koncentrace se však liší od lékopisu např. Francie minimálně 0,5%, U.K. 0,2%, ČR rozmezí 0,6% - 0,05%*) a čl. 4 směrnice 90/167/EEC tj. denní dávka MP musí být obsažena nejméně v ½ denní potřeby krmné dávky léčených zvířat nebo v nejméně ½ denní potřeby neminerálního doplňkového krmiva v případě přežvýkavců,
- koncentrace MP v krmivu musí být dána v mg/t a odpovídat dávce v mg/kg tělesné hmotnosti (EMEA/CVMP/080/95).

Homogenita:

- musí být prokázána adekvátní zamíchanost MP ve finálním krmivu (použití správného typu krmiva. Důležitou roli hraje správné místo odběru a počet vzorků, analytická metoda, velikost částic MP
- validované použité analytické metody
- prokázání, že nedochází k fyzikální separaci během transportu

Kompatibilita:

- prokázat, biologickou a fyzikálně chemickou kompatibilitu s ostatními složkami krmné směsi (aditiva, vitamíny, minerály, stopové prvky, pojiva, ochranné prostředky),
- uvádět známé inkompatibility (např. ionophory a thiamulin).

Stabilita medikovaného premixu:

po spojení s běžným krmivem:

- během výroby a zpracování (při úpravě a granulování mohou dosahované teploty okolo 110 C /10 min a vysoké tlaky zničit antibiotika),

pro skladování v krmivu:

- musí být uvedeny podrobné podmínky skladování a druh obalu
- typ krmiva - struktura

7.7. Smluvní výroba a kontrola léčiv

Jakákoliv smluvní výroba nebo kontrola musí být jasně vymezena, dohodnuta a kontrolována, aby se zabránilo nedorozuměním nebo nejasnostem, jejichž důsledkem by mohlo být ohrožení jakosti produktu nebo provedené práce, případně ohrožení systému řešení reklamací a stahování. Mezi objednatelem a zhotovitelem musí existovat písemná smlouva, která jednoznačně stanoví povinnosti obou stran v technických otázkách a v oblasti GMP, jednoznačně musí být stanoven způsob propouštění jednotlivých šarží do distribuce kvalifikovanou osobou. Všechny smlouvy musejí být v souladu s registračním rozhodnutím pro daný produkt.

Mezi povinnosti objednavatele patří:

- posouzení schopností zhotovitele provádět v odpovídající kvalitě a v souladu s požadavky GMP požadovanou činnost,
- poskytnout zhotoviteli veškeré nezbytné údaje pro provádění smluvních činností v souladu s registrační dokumentací a ostatními předpisy,
- zajistit, že si je zhotovitel vědom všech rizik, jež jsou s produktem nebo prací spojena a která by mohla způsobit ohrožení jeho prostor, pracovníků, jiných materiálů nebo produktů,
- zajistit, že všechny zpracované produkty nebo materiály dodané zhotovitelem vyhovují předepsaným specifikacím a aby byly propouštěny kvalifikovanou osobou.

Mezi povinnosti zhotovitele patří:

- mít k dispozici odpovídající prostory zařízení, kompetentní pracovníky s dostatečnými znalostmi a zkušenostmi,
- mít platné povolení k výrobě pro daný druh činnosti,
- nesmí předat část výroby třetí osobě bez posouzení a souhlasu objednatele,
- zajišťuje, že všechny produkty a materiály, které jsou mu dodávány, jsou způsobilé pro daný účel,
- nesmí provádět žádnou činnost, která by mohla negativně ovlivnit jakost produktu.

Uzavřená smlouva by měla obsahovat tzv. technický dodatek, specifikující jednotlivé aspekty dodržování GMP. Měl by být vypracován kompetentními osobami s odpovídající znalostí dané technologie, zkoušení léčiv a správné výrobní praxe (vedoucí výroby, kvalifikovaná osoba, vedoucí kontroly jakosti). Všechny dohody by měly být odsouhlaseny a podepsány smluvními stranami a musí být v souladu s rozhodnutím o registraci a registrační dokumentací. Minimálně by měla obsahovat:

- definici jednotlivých odpovědností ve vztahu k výrobě a kontrole produktu,
- stanovení způsobu propouštění produktu do distribuce kvalifikovanou osobou,
- odpovědnost za nákup, kontrolu a propouštění vstupních materiálů, za zpracování a kontrolu jakosti, včetně mezioperačních kontrol,
- odpovědnost za odběr vzorků a jejich zkoušení,
- způsob vedení záznamů o výrobě, kontrole jakosti a distribuci a jejich dostupnost pro objednatele a jeho QP. Pro objednatele musí být dostupné všechny záznamy potřebné pro posouzení reklamací nebo podezření na nežádoucí účinek,
- způsob odběru a uchovávání referenčních vzorků,
- odpovědnost a postupy řešení reklamací a stahování,

- smlouva by měla opravňovat objednatele k provádění externích auditů na pracovišti zhotovitele.

7.8. Stížnosti a reklamace

Řešení reklamací a stahování je oblastí s velmi vysokou důležitostí, je jedním ze základních prvků systému jakosti a GMP. Všechny reklamace a jiné stížnosti na možné nevyhovující produkty musí být pečlivým způsobem zaznamenávány a prošetřovány podle písemných postupů. Pro všechny nepředvídané okolnosti má být vytvořen systém pro rychlé a účinné pozastavení distribuce a následné stažení produktů, které jsou vadné nebo u nichž je podezření na závadu.

7.8.1 Reklamace

Musí být ustanoven pracovník odpovědný za vyřizování reklamací, měl by mít k dispozici dostatečný počet pracovníků, musí být vytvořen účinný systém přijímání potřebných nápravných opatření. Pokud pracovníkem odpovědným za řešení reklamací není kvalifikovaná osoba (QP), musí být QP informován o všech reklamacích na jakost produktu a o způsobu jejich prošetření, o každém nařízeném pozastavení distribuce a stahování. Pro evidenci a vyřizování reklamací a stížností a pro postupy pozastavení distribuce a stahování mají být vypracovány písemné postupy. O každé reklamaci na jakost produktu musí být vyhotoven písemný zápis, obsahující všechny podrobnosti a zachycující průběh šetření a způsob vyřízení reklamace na jakost. Na prošetřování reklamací na jakost produktu by měla pověřená osoba úzce spolupracovat s oddělením kontroly jakosti, měla by mít přístup ke všem relevantním záznamům a informacím. Při prošetřování každé reklamace na jakost je třeba odpovídajícím způsobem posoudit, zda mají být zkontrolovány i další šarže produktu nebo ostatní produkty, zda nemohou mít stejnou závadu. Výsledky šetření mají být využity pro zlepšení stavu a k zabránění opakování závady v budoucnosti.

Záznamy o reklamacích mají být v pravidelných intervalech kontrolovány, zda se neobjevují specifické nebo opakující se závady v jakosti, vyžadující prošetření a případné pozastavení distribuce a stažení, zpětně mají být vyhodnocovány trendy reklamací, umožňující nalezení skryté příčiny reklamací/závad.

O reklamaci na jakost produktu a o případném nařízeném pozastavení distribuce nebo stažení mají být informovány odpovídající státní autority, a to Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, pokud se týká veterinárních léčiv, a Státní ústav pro kontrolu léčiv, v případě humánních léčiv.

7.8.2 Stahování z oběhu

Měl by být určen pracovník odpovědný za organizaci pozastavení distribuce a stahování produktu z trhu, má být k dispozici dostatečný počet pracovníků pro zajištění této činnosti v odpovídající kvalitě a rychlosti. Pracovník odpovědný za pozastavení distribuce a stahování by měl být nezávislý na oddělení prodeje a marketingu, mít přístup k odpovídajícím záznamům. Pro postupy pozastavení distribuce a stahování mají být vypracovány podrobné písemné postupy, funkčnost těchto postupů má být pravidelně kontrolována. Systém pozastavení distribuce a stahování léčiva z trhu musí být připraven tak, aby mohl být kdykoliv zahájen. O pozastavení distribuce a případném stahování musejí být informovány státní autority všech zemí, kam mohla být daná šarže distribuována.

Pro rychlé pozastavení distribuce nebo stažení z trhu musejí být rychle k dispozici záznamy o distribuci, dostatečné údaje o distributorech a přímých odběratelích (adresy, telefonní a faxová čísla, e-mailové adresy), údaje o distribuovaných šaržích s dodaným

množstvím, včetně exportovaných šarží a vzorků pro marketing. O průběhu stahování mají být vedeny záznamy, po ukončení stahování má být vypracována shrnující zpráva, obsahující celkovou bilanci, množství vyrobeného, distribuovaného produktu a množství, které se podařilo stáhnout. Účinnost systému pozastavení distribuce a stahování má být v pravidelných intervalech prověřována.

Po pozastavení distribuce a případném stažení musí být tyto produkty ve skladu uloženy na bezpečném místě, odpovídajícím způsobem označeny a fyzicky odděleny od propuštěných produktů.

7.8.3 Klasifikace závad

Během šetření reklamace a hlavně v případě rozhodování o případném pozastavení distribuce nebo stažení je třeba mít definován systém zařazení závady z hlediska její závažnosti. Obvyklé členění je na:

- I – Kritické závady (potenciálně ohrožují život nebo mohou způsobit závažné ohrožení zdraví),
Vyžadují okamžitou reakci (minimálně ve formě pozastavení distribuce) všemi dostupnými prostředky a způsoby,
- II – Závažné závady (mohou ohrozit zdraví, nebo mohou vést k chybné léčbě, nejsou však zařazeny v kategorii I),
Vyžadují rychlou reakci (v intervalu maximálně 48 hodin),
- III – Ostatní závady (představují omezené riziko pro zdraví, stahování je nařízeno z jiných důvodů),
Obvyklá lhůta pro rozhodnutí je 5 pracovních dnů.

Podnětem pro nařízení stahování je:

- reklamace odběratele,
- odchylky od GMP zjištěné při šetření,
- výsledek stabilitních studií,
- nařízení státní autority,
- výsledek inspekce,
- odhalení falzifikátu, napodobeniny,
- zpráva o šetření nežádoucího účinku vedoucí k rozhodnutí o stažení.

7.9. Vnitřní inspekce (interní audity)

Vnitropodnikové (vnitřní, interní) inspekce (audity, kontroly) slouží k ověřování funkčnosti a dodržování systému jakosti, plnění a dodržování zásad správné výrobní praxe (GMP) a za účelem navržení potřebných nápravných opatření. Pro systém interních auditů by měly být vypracovány písemné instrukce (SOP), definující kdo, co, jakým způsobem provádí. Interní audity se provádějí podle předem stanoveného plánu v pravidelných intervalech, případně v návaznosti na zjištěné závady (stahování, opakované zamítnutí materiálu apod.). Při interních auditech by měly být prověřovány všechny části systému jištění jakosti a GMP:

- pracovníci,
- budovy a zařízení, jejich údržba,
- dokumentace,
- výrobní postupy včetně mezioperační kontroly,
- adjustace,
- skladování vstupních materiálů a hotových produktů,
- sanitace a hygiena,
- validace a revalidace, systém kalibrací,

- kontroly jakosti,
- distribuce,
- vyřizování reklamací a systém pozastavení distribuce a stahování z trhu.

Vnitřní audity by měly být prováděny podrobně a nezávisle kompetentními pracovníky, případně mohou být vhodné i externí audity. Ze všech vnitřních auditů by měl být pořízen odpovídající záznam, zachycující všechna zjištění učiněná v průběhu inspekce, případně také navržená nápravná opatření a termín jejich splnění. Navržená nápravná opatření by měla být kontrolována.

8 Požadavky správné distribuční praxe

Během výroby léčivých přípravků je nezbytné mít zaveden účinný systém jistění jakosti včetně požadavků správné výrobní praxe a vyrábět a uvádět na trh pouze produkty s vysokou jakostí. Navíc musí být produkty registrovány příslušnou národní autoritou. Tento přístup zabezpečuje, že do distribuce jsou uvolněny pouze takové léčivé přípravky, které mají odpovídající jakost, bezpečnost a účinnost.

Aby nebyla jakost, bezpečnost a účinnost ovlivněna během distribuce, je nezbytné v rámci celého distribuční řetězce aplikovat taková pravidla, která zachování odpovídající jakosti, bezpečnosti a účinnosti zabezpečí. Tyto pravidla se souhrnně označují jako „Doporučené postupy uplatňování správné distribuční praxe“.

V rámci Evropské Unie jsou pravidla pro distribuci léčivých přípravků stanoveny pouze v oblasti humánních léčivých přípravků (Directive 92/25/EEC, Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use - 94/C 63/03). V oblasti veterinárních léčiv nejsou na úrovni EU v současné době stanoveny podrobné požadavky na správnou distribuční praxi.

V České republice jsou požadavky na distribuci veterinárních léčiv definovány zákonem č. 79/1997 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů a vyhláškou č. 411/2004 Sb., o výrobě a distribuci léčiv. Doporučené postupy uplatňování správné distribuční praxe jsou vydávány formou pokynu ÚSKVBL.

Doporučené postupy uplatňování správné distribuční praxe při distribuci hromadně vyráběných veterinárních léčiv vydal ÚSKVBL se sídlem v Brně v souladu s ustanovením § 42b, odst. 1 písm.g) zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů. Souvisí s částí 9 Správná distribuční praxe vyhlášky číslo 411/2004 Sb.

Zabezpečení dodržování správné distribuční praxe v rámci celého distribučního řetězce u všech jeho článků je zajištěno regulací tohoto řetězce, kde subjekt provádějící distribuci veterinárních léčiv je povinen získat příslušné povolení od ÚSKVBL. Před vydáním povolení je ověřeno dodržování požadavků SDP během inspekce správné distribuční praxe provedené na místě distribuce a systémem periodických inspekcí prováděných inspektory ÚSKVBL.

Doporučené postupy uplatňování správné distribuční praxe, které byly již publikovány ÚSKVBL jsou členěny do 13 kapitol:

- Jištění jakosti
- Pracovníci
- Prostory a zařízení
- Dokumentace

- Postupy
- Kontroly
- Reklamace a stahování
- Dovoz léčivých přípravků
- Vývoz léčivých přípravků
- Padělky
- Vnitřní inspekce
- Distribuce léčivých látek
- Distribuce medikovaných krmiv

8.1. Jištění jakosti

V této kapitole jsou definovány požadavky na systém jištění jakosti, kdy distributor musí zabezpečit, že v průběhu všech činností nedojde k ovlivnění jakosti léčivého přípravku. Distributor je povinen účinnost systému prověřovat, např. v rámci systému vnitřních kontrol.

Nastavený systém jištění jakosti musí zajistit, aby léčiva byla dodávána v neporušených originálních obalech, byly skladovány za vhodných a kontrolovaných podmínek, nedošlo k jejich kontaminaci nebo odcizení, byly distribuovány léčiva jen s platnou expirací, byl funkční systém pro pozastavení distribuce a stažení léčiva z oběhu. Všechny postupy musí být dostatečně popsány a zaznamenávány.

8.2. Pracovníci

Distributor má mít k dispozici dostatečný počet pracovníků, vhodně kvalifikovaných a vyškolených, kteří mají praktické zkušenosti z distribuce léčivých přípravků. Musí být vypracováno organizační schéma, ze kterého vyplývají vztahy, pravomoci a odpovědnosti mezi jednotlivými útvary a podřízenosti pracovníků. Pravomoci a povinnosti pracovníků jsou jednoznačně písemně vymezeny a pracovníci jsou s nimi seznámeni.

Klíčovým pracovníkem je kvalifikovaná osoba, která odpovídá za dodržování legislativních požadavků ve smyslu § 42a odstavce 1 písm. b) zákona č. 79/1997 Sb. Kvalifikovaná osoba má jednoznačně definované odpovědnosti a je odpovědná za zavedení a za dodržování systému jištění jakosti.

Musí být zaveden systém pro pravidelné školení všech relevantních pracovníků ve správné distribuční praxi a v přidělených úkolech. O prováděných školeních jsou vedeny záznamy. Pracovníci používají ve skladech vhodné pracovní oděvy a dodržují zásady osobní hygieny, upravené písemnými předpisy. Pracovníci dodržují zákazy kouření a konzumace potravin ve skladových prostorech.

8.3. Prostory a zařízení

Prostory a zařízení určené pro distribuci léčivých přípravků mají být navrženy, umístěny, vybaveny a udržovány tak, aby umožňovaly tuto činnost provádět spolehlivě a zabezpečovaly požadovanou zachování jakosti léčivých přípravků v celém distribučním řetězci.

Prostory musí být dostatečně velké, umožňovat řádné, přehledné a oddělené skladování dle předepsaných požadavků, musí být snadno čistitelné a dobře udržované. Mají mít oddělené prostory pro příjem, expedici, karanténu a pro uložení nevyhovujících léčivých přípravků, např. v rámci reklamací, stahování nebo padělků. Prostory pro vykládání zásilek a příjem mají být chráněny proti nepříznivým povětrnostním vlivům, např. zastřešené nebo

jinak chráněné. Uspořádání prostor umožňuje návaznost jednotlivých postupů a zamezuje možnosti kontaminací a především záměn.

Prostory mají být zabezpečeny proti vstupu nepovolaných osob, přístup do prostor skladování má být kontrolován. Opatření musí být přijata proti vnikání drobných živočichů a hmyzu.

Všechny produkty vyžadující zvláštní skladovací podmínky, jako jsou termolabilní léčivé přípravky nebo léčiva s obsahem omamných nebo psychotropních látek, jsou uskladněny v oddělených a k tomu účelu vybavených prostorech.

Podmínky skladování musí být náležitě monitorovány a kontrolovány pomocí vhodných měřících zařízení pro teplotu a kde je to potřebné také pro vlhkost. Prostory skladování mají být vhodně kvalifikovány, tzn. má být doloženo, že podmínky skladování jsou dodržovány v celém prostoru skladu – tzv. termo-mapa. Měřící zařízení má být vybaveno signalizací pro případ, že stanovené teplotní rozmezí je překročeno, především pro termolabilní produkty, kdy nedodržení podmínek skladování může ovlivnit jakost produktu. Veškerá měřidla musí být pravidelně a prokazatelně kalibrována.

Při přepravě termolabilních léčiv mohou být používána pouze taková zařízení, která zabezpečí dodržování předepsaných podmínek po celou dobu přepravy. Tato zařízení musí být náležitě kvalifikována – ověřena, že definované podmínky přepravy skutečně zabezpečí.

8.4. Dokumentace

Správná distribuční praxe vyžaduje vedení předpisové a záznamové dokumentace, která zahrnuje veškeré kroky distribučního řetězce. V předpisové dokumentaci musí být zakotveny všechny klíčové činnosti související s distribucí léčiv. Předpisová dokumentace má být v tzv. řízeném režimu, kdy každý předpisový dokument má jednoznačné označení, je podepsán a schválen oprávněnou osobou, má stanovenou platnost, je aktuální a existuje systém evidence distribuce a možnost stažení všech výtisků. Každý dokument musí být srozumitelný, čitelný, snadno kontrolovatelný, dostupný a nesmí umožňovat dvojí výklad.

O všech klíčových činnostech musí být vedeny dostatečné záznamy. Záznamy jsou pořizovány v době, kdy jsou jednotlivé operace prováděny a umožňují sledování pohybu každé jednotlivé šarže léčivého přípravku v celém distribučním řetězci od dodavatele k odběrateli. Záznamová dokumentace je uchovávána minimálně 1 rok po uplynutí doby použitelnosti distribuované šarže léčivého přípravku, minimálně však 5 let od pořízení záznamu. Pokud je uchovávána pomocí počítačových systémů, musí být data zálohována obnovitelným způsobem, elektronický systém má být validován z pohledu ochrany dat, jejich archivace a dostupnosti.

8.5. Postupy

Během distribuční činnosti musí být dodržovány následující postupy:

- všechny léčivé přípravky jsou uloženy za dodržení předepsaných skladovacích podmínek a tak, aby byla na minimum omezena jejich záměna, vzájemná kontaminace nebo poškození,
- jsou uloženy uspořádaně a přehledně tak, aby bylo možné rozlišovat jednotlivé šarže a byl umožněn jejich obrat podle délky uložení, tzv. systém EEFO (ending expiration – first out),
- léčiva, které vyžadují speciální zacházení, jsou ihned při příjmu identifikována a uložena v souladu s předepsanými podmínkami,

- léčivé přípravky zamítnuté, pozastavené, stažené, padělky nebo poškozené musí být uloženy odděleně, aby nemohlo dojít k jejich zpětné distribuci nebo kontaminaci jiných léčivých přípravků,
- teplota ve všech skladových prostorách je sledována a kontrolována a jsou o tom vedeny a uchovávány záznamy, které jsou hodnoceny. Pro kontrolu teploty je zpracován písemný postup, který zahrnuje i opatření, která musí být učiněna v případě, že by teplotní rozmezí nebylo dodrženo,
- léčivé přípravky musí být dodávány v čistých, vhodně označených obalech, které poskytují dodávaným přípravkům přiměřenou ochranu před nepříznivými vlivy,
- léčivé přípravky vyžadující speciální skladovací podmínky musí být dopravovány vymezeným způsobem a speciálními prostředky, aby nebyla během přepravy poškozena jejich jakost.

8.6. Kontroly

Při příjmu každé dodávky musí být provedeny kontrola souladu s dokumentací dodávky, kontrola certifikátu jakosti každé šarže dodávaného léčivého přípravku (v případě dovozu), kontrola neporušenosti obalů, kontrola doby použitelnosti, kontrola čísla šarže a kontrola přítomnosti registračního čísla léčivého přípravku v České republice.

Léčivé přípravky musí být dodávány pouze oprávněným odběratelům, expedovány mohou být pouze registrované léčivé přípravky nebo léčivé přípravky jimž byla udělena výjimka v souladu se zákonem č. 79/1997 Sb., o léčivech, léčivé přípravky, které nemají překročenu dobu použitelnosti a které jsou v neporušených originálních obalech.

8.7. Reklamace a stahování

Pro vyřizování reklamací a stahování musí být vypracován písemný postup a vytvořen a uplatňován systém evidování stížností a reklamací v souladu s vyhláškou č. 411/2004 Sb.

Pro zacházení s vrácenými přípravky musí být zpracován písemný postup, podle něj musí být vrácené přípravky ihned uloženy do karantény, kde zůstanou do doby, než bude rozhodnuto o jejich dalším určení. Vrácený léčivý přípravek může být zpětně distribuován jen tehdy, jestliže:

- je ve svém původním balení a v dobrém stavu,
- distributor si je jist, že nebyl vystaven žádným vlivům, které by mohly nepříznivě ovlivnit jeho jakost,
- zbývající doba jeho použitelnosti je přijatelná pro odběratele a
- byl posouzen kvalifikovanou osobou distributora.

V případě stahování je distributor povinen informovat všechny své odběratele daného přípravku a aktivně spolupracovat na stahování léčivého přípravku z trhu.

V případě rozhodnutí o likvidaci dané šarže (přeexpirované léčiva, poškozené, se závadou v jakosti) má být veden záznam o likvidaci s uvedením způsobu likvidace (obvykle spalovna).

8.8. Dovoz veterinárních léčivých přípravků

Dovoz léčivých přípravků v rámci Evropské Unie je v souladu s požadavkem § 3 odst. 5 zákona č.79/1997 Sb. definován jako distribuce a k této činnosti je podle § 42 odst. 2 tohoto zákona nezbytné povolení k distribuci vydané ÚSKVBL. Dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí se nepovažuje za distribuci a vztahují se na něj požadavky stanovené pro výrobce léčivých přípravků.

O dovážených léčivých přípravcích musí být vedena dokumentace, která zahrnuje datum, množství, název, lékovou formu, obsah léčivých látek, velikost balení, číslo šarže, dobu použitelnosti a registrační číslo (v České republice) dováženého léčivého přípravku, jméno a adresu jejich dodavatele.

Kvalifikovaná osoba distributora, který dováží léčivé přípravky a uvádí je tak na trh České republiky, vedle povinností uvedených v kapitole 5.5 je odpovědná za zajištění kontroly, že u každé šarže dováženého léčivého přípravku byly v zemi, v níž byla vyrobena, provedeny všechny nezbytné zkoušky k ověření jakosti léčivého přípravku v souladu s podmínkami povolení k výrobě a rozhodnutí o registraci (analytický certifikát). Součástí této kontroly je i prověření, že potištěné obalové materiály u každé šarže dováženého léčivého přípravku odpovídají schválené registrační dokumentaci pro příslušný léčivý přípravek.

Pro ověřování těchto údajů má mít distributor k dispozici ke každé dovezené šarži léčivého přípravku v písemné formě certifikát o její jakosti a případně povolení k výrobě vydaném příslušnou národní autoritou výrobcí příslušných léčivých přípravků. Dále by měl mít zaveden způsob ověření shody potištěných obalů s požadavky registrace v České republice. V případě léčivých přípravků vyrobených ve třetí zemi a dovezených do EU dovozcem v jiné zemi EU má být ke každé dodávce od tohoto dovozce do České republiky přiložena i kopie příslušného povolení pro dovozce léčivých přípravků ze třetích zemí.

Kvalifikovaná osoba písemně potvrdí před uvedením dané šarže do distribuce, že ověřila, že šarže léčivého přípravku odpovídá požadavkům stanoveným v České republice. Primární odpovědnost kvalifikované osoby výrobce, který daný léčivý přípravek vyrobil a uvolnil k distribuci však zůstává nedotčena.

8.9. Vývoz léčivých přípravků

Vývoz léčivých přípravků je v souladu s požadavkem § 3 odst. (5) zákona č.79/1997 Sb. definován jako distribuce a k této činnosti je podle § 42 odst. (2) tohoto zákona nezbytné povolení vydané ÚSKVBL. O vyvážených léčivých přípravcích má být vedena obdobná dokumentace jako v případě distribuce v ČR.

U distributora má být k dispozici ke každé vyvezené šarži léčivého přípravku v písemné formě certifikát o jakosti.

8.10. Padělky

Padělky léčivých přípravků, nalezené v distribuční síti, musí být uloženy odděleně od ostatních přípravků, aby nedošlo k jejich distribuci. Musí být zřetelně označeny jako neprodejně. O zjištěných padělcích jsou neprodleně informováni držitelé rozhodnutí o registraci a Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv, který svým prostřednictvím informuje kompetentní lékové agentury v rámci systému rychlé výstrahy.

8.11. Vnitřní inspekce

Cílem vnitřních inspekcí je ověření účinnosti zavedeného systému jistění jakosti u daného distributora. Na základě zjištěných výsledků jsou v případě potřeby navrhována nápravná opatření.

Vnitřní inspekce mají být prováděny podle předem stanoveného plánu a dále v případě potřeby. O vykonaných vnitřních inspekcích jsou vedeny záznamy, které obsahují všechny zjištěné poznatky, závěry, vyhodnocení, návrhy na opatření k odstranění zjištěných nedostatků a provedená opatření.

8.12. Distribuce léčivých látek

Pro distributory léčivých látek platí v odpovídajícím rozsahu ustanovení upravující distribuci léčivých přípravků. Kromě povinností distributora jsou povinni dodržovat následující požadavky:

- objednávky a dodávky léčivých látek musí zajišťovat v souladu se specifikacemi objednatele,
- musí mít vypracovaný a dodržovaný systém schválených dodavatelů léčivých látek,
- musí dodávat pouze takové léčivé látky, ke kterým byl vydán doklad o ověření jakosti obsahující údaje podle vyhlášky č. 411/2004 Sb.,
- musí dodávat jen léčivé látky, jejichž obaly jsou označeny názvem látky, specifikací jakosti látky, číslem šarže, podmínkami skladování, dobou použitelnosti a číslem dokladu o ověření jakosti látky, včetně evidenčního čísla kontrolní laboratoře,
- musí dodávat léčivé látky a pomocné látky jen osobám oprávněným připravovat léčivé přípravky,
- musí mít vypracován účinný systém k zajištění stažení léčivé či pomocné látky z oběhu.

8.13. Distribuce medikovaných krmiv

Pro distributory medikovaných krmiv platí kromě předpisů platných pro distributory léčivých přípravků následující požadavky:

- odebírat medikovaná krmiva pouze od výrobců, kteří mají platné povolení k výrobě medikovaných krmiv,
- medikovaná krmiva distribuovat pouze těm osobám, které jsou jako příjemci uvedeny v předpisu pro medikované krmivo,
- distributor nesmí distribuovat medikované krmivo, jehož množství překročí množství uvedené v předpisu pro medikované krmivo,
- distribuovat lze pouze medikovaná krmiva řádně označená, v originálních neporušených obalech,
- medikovaná krmiva lze uvádět do oběhu pouze na základě lékařského předpisu vystaveného ošetřujícím veterinárním lékařem. Distributor nakládá s předpisem pro medikované krmivo v souladu s požadavky § 41j odst. 2 zákona č. 79/1997 Sb.,
- distributor zajistí, aby nedošlo ke kontaminaci jím distribuovaných medikovaných krmiv. Medikovaná krmiva musí být skladována ve vhodných oddělených a zabezpečených prostorách nebo v hermeticky uzavřených kontejnerech.

V případě dovozu ze členských států Společenství musí mít výrobce v členském státě platné povolení k výrobě medikovaných krmiv a medikované krmivo musí splňovat požadavky na krmiva stanovené zvláštními právními předpisy. Medikované krmivo musí být při dovozu ze zemí Společenství provázeno certifikátem vydaným příslušným kontrolním úřadem a příslušným předpisem pro medikované krmivo. Certifikát je distributor povinen uchovávat po dobu 3 let a jeho kopie zasílat do 7 pracovních dnů na ÚSKVBL.

V případě dovozu medikovaných krmiv ze třetích zemí musí mít distributor povolení k výrobě veterinárních léčiv – medikovaných krmiv, vydané ÚSKVBL.