

## SMLOUVA O ZAJIŠTĚNÍ KVALITY

uzavřená mezi těmito smluvními stranami:

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

a

Univerzita Karlova 3. lékařská fakulta, Ruská 87, 100 00 Praha 10, Česká republika

a

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 00 Praha 10, Česká republika

Referenční číslo a číslo verze: TRW: 310321, vs.01

### Obsah:

<b>1. DEFINICE .....</b>	<b>3</b>
<b>2. PŘEDMĚT TÉTO SMLOUVY O ZAJIŠTĚNÍ KVALITY .....</b>	<b>6</b>
2.1 ROZSAH .....	6
2.2 ADMINISTRATIVNÍ INFORMACE .....	6
2.3 POVINNOSTI .....	6
2.4 SPECIFIKACE A DOKUMENTACE TECHNICKÝCH PODMÍNEK .....	6
2.5 JAZYKOVÉ POŽADAVKY .....	6
<b>3. VÝROBA A DODÁNÍ.....</b>	<b>6</b>
3.1 SOUČASNÁ SPRÁVNÁ VÝROBNÍ PRAXE (SSVP EU) A SOUČASNÁ SPRÁVNÁ DISTRIBUČNÍ PRAXE (SSDP EU) .....	6
3.2 PROSTORY A ZAŘÍZENÍ .....	6
3.3 SMLUVNÍ SUBDODÁVKY .....	7
3.4 MATERIÁL .....	7
3.4.1 <i>Materiál zajištěný dodavateli zakázky .....</i>	<i>7</i>
3.4.2 <i>Omezení identifikace a testování materiálu.....</i>	<i>7</i>
3.4.3 <i>Materiál biologického původu zajištěný dodavateli zakázky .....</i>	<i>8</i>
3.5 VÝROBNÍ PROCES .....	8
3.6 ČÍSLOVÁNÍ ŠARŽÍ .....	8
3.7 DATUM VÝROBY A DATUM PŘETESTOVÁNÍ.....	8
3.8 ÚDAJE O VÝROBĚ, TESTOVÁNÍ A ZAŘÍZENÍ .....	8
3.9 PŘEPRACOVÁNÍ A OPĚTOVNÉ ZPRACOVÁNÍ .....	8
3.10 NÁSLEDNÝ POSTUP PO VÝROBNÍ OPERACI .....	8
<b>4. KVALITA A SHODA .....</b>	<b>8</b>
4.1 ODBĚR VZORKŮ .....	8
4.2 TESTOVÁNÍ .....	8
4.2.1 <i>Materiál.....</i>	<i>8</i>
4.2.2 <i>Testování v průběhu procesu.....</i>	<i>8</i>
4.2.3 <i>Přípravek .....</i>	<i>8</i>
4.2.4 <i>Referenční standardy pro testování .....</i>	<i>8</i>
4.3 HLAVNÍ ZÁZNAM O ŠARŽI A DOKUMENTACE ZÁZNAMU O ŠARŽI .....	9
4.4 POSTUP PRO UVOLNĚNÍ ŠARŽÍ.....	9
4.5 DOKUMENTACE K ŠARŽÍM .....	9
4.6 UCHOVÁVÁNÍ DOKUMENTŮ .....	9
4.7 REGULAČNÍ PODPORA .....	10

4.8	UCHOVÁVÁNÍ VZORKŮ .....	10
4.9	STABILITA .....	10
4.10	ODMÍTNUTÍ PŘÍPRAVKU .....	10
4.11	ŘEŠENÍ SPORŮ .....	10
4.12	REGULAČNÍ KONTROLA .....	11
4.13	AUDIT .....	11
4.13.1	<i>Audit u dodavatele zakázky .....</i>	<i>11</i>
4.13.2	<i>Audit subdodavatelů v rámci odpovědnosti dodavatele zakázky .....</i>	<i>11</i>
4.14	PROBLÉMY PO UVOLNĚNÍ .....	11
4.14.1	<i>Závady zjištěné po uvolnění .....</i>	<i>11</i>
4.14.2	<i>Reklamacie přípravku .....</i>	<i>11</i>
4.14.3	<i>Padělání .....</i>	<i>12</i>
4.14.4	<i>Stažení přípravku .....</i>	<i>12</i>
4.14.5	<i>Lékařský dohled a nežádoucí účinek léčiva / nežádoucí příhody (ADR/E) .....</i>	<i>12</i>
<b>5.</b>	<b>ODCHYLKY A ŠETŘENÍ .....</b>	<b>12</b>
<b>6.</b>	<b>KONTROLA ZMĚN .....</b>	<b>12</b>
<b>7.</b>	<b>KVALIFIKACE A VALIDACE .....</b>	<b>13</b>
7.1	KVALIFIKACE ZAŘÍZENÍ, TECHNICKÉHO VYBAVENÍ A VYBAVENÍ .....	13
7.2	VALIDACE PROCESŮ A ANALÝZ .....	13
7.3	ČIŠTĚNÍ .....	13
<b>8.</b>	<b>PERSONÁL .....</b>	<b>13</b>
<b>9.</b>	<b>UCHOVÁVÁNÍ A EXPEDICE .....</b>	<b>13</b>
9.1	<i>MANIPULACE ZE STRANY DODAVATELE ZAKÁZKY .....</i>	<i>13</i>
9.2	<i>EXPEDICE ZADAVATELI .....</i>	<i>13</i>
<b>10.</b>	<b>ZACHOVÁNÍ DŮVĚRNOSTI .....</b>	<b>13</b>
<b>11.</b>	<b>DOBA TRVÁNÍ .....</b>	<b>14</b>
<b>12.</b>	<b>RŮZNÁ USTANOVENÍ .....</b>	<b>14</b>
12.1	ROZPORY SE SMLOUVOU O VÝVOJOVÝCH ČINNOSTECH A S DOKUMENTACÍ KVALITY SPECIFICKOU PRO VÝROBU PŘÍPRAVKU .....	14
12.2	PROHLÁŠENÍ O OŠETŘENÍ DŘEVĚNÝCH PALET .....	14
<b>13.</b>	<b>MATICE ODPOVĚDNOSTI .....</b>	<b>14</b>
<b>14.</b>	<b>HISTORIE TOHOTO DOKUMENTU .....</b>	<b>16</b>
<b>15.</b>	<b>PODPISY .....</b>	<b>17</b>
	<b>PŘÍLOHA Č. 1 – PŘÍPRAVEK .....</b>	<b>18</b>
	<b>PŘÍLOHA Č. 2 – ADMINISTRATIVNÍ INFORMACE .....</b>	<b>19</b>
	<b>PŘÍLOHA Č. 3 – HISTORIE REVIZÍ SMLOUVY O ZAJIŠTĚNÍ KVALITY A PŘÍLOH .....</b>	<b>21</b>
	<b>PŘÍLOHA Č. 4 – SPECIFIKACE A TECHNICKÉ PODMÍNKY .....</b>	<b>22</b>
	<b>PŘÍLOHA Č. 5 – VYSOCE TOXICKÉ NEBO SENZIBILIZUJÍCÍ PŘÍPRAVKY .....</b>	<b>26</b>
	<b>PŘÍLOHA Č. 6 – DODATEČNÉ INFORMACE PRO ŘÍZENÍ ODCHYLEK A KONTROLY ZMĚN .....</b>	<b>27</b>
	<b>PŘÍLOHA Č. 7 – KVALITA A BEZPEČNOST MATERIÁLU A PŘÍPRAVKŮ .....</b>	<b>29</b>

**Tato smlouva o zajištění kvality (dále označovaná jako „smlouva o zajištění kvality“) se uzavírá mezi těmito smluvními stranami**

Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, se sídlem na adrese Ruská 87, 100 00 Praha 10, Česká republika  
dále označovaná jako „**zadavatel**“

a

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika  
dále označovaná jako „**dodavatel zakázky Zentiva**“.

a

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, se sídlem na adrese Šrobárova 1150/50, 100 00 Praha 10, Česká republika  
číslo jednací: KH 25/2023, nákladové středisko: 12009  
dále označovaná jako „**dodavatel zakázky lékárna**“.

**Zadavatel a dodavatel zakázky Zentiva a dodavatel zakázky lékárna** jsou dále označováni jednotlivě jako „**strana**“ a společně jako „**strany**“.

**Dodavatel zakázky Zentiva a dodavatel zakázky lékárna** jsou dále společně označováni jako „**dodavatelé zakázky**“.

VZHLEDEM K TOMU, že **zadavatel** je zadavatelem klinické studie.

VZHLEDEM K TOMU, že se **dodavatelé zakázky** zavázali vyrábět určité farmaceutické přípravky a tyto přípravky (dále jen „přípravky“, jak jsou definovány níže) dodávat **zadavateli**.

VZHLEDEM K TOMU, že **strany** souhlasí s tím, že dodržování obecně uznávaných farmaceutických zásad a pravidel (SVP) při výrobě a kontrole kvality přípravků a také farmaceuticko-technická kvalita uvedených přípravků jsou základními předpoklady pro všechny činnosti popsané v této smlouvě (dále jen „**výrobní operace**“, jak je tento výraz definován níže).

VZHLEDEM K TOMU, že **strany** mají v úmyslu stanovit své povinnosti a odpovědnosti, pokud jde o spolupráci při výrobních operacích.  
PROTO SE NYNÍ **strany** dohodly takto:

## 1. DEFINICE

„API“ znamená aktivní farmaceutickou složku (Active Pharmaceutical Ingredient).

„**Šarží/dávkou**“ se rozumí definované množství přípravku vyrobené v průběhu daného cyklu tak, aby byl homogenní v rámci stanovených limitů.

**Certifikátem šarže** se rozumí dokument, který potvrzuje, že šarže dokončeného přípravku byla vyrobena v plném souladu se sSVP EU a s požadavky dokumentace nebo PSF a CTA. Někdy se uvádí jako údaj v certifikátu o analýze. Tento dokument se vyžaduje dle nařízení EU.

„**Volně ložený**“ / „**meziprodukt**“ znamená meziprodukt, který byl zpracován po jednom nebo několika výrobních krocích, ale ještě není hotový.

„**Pracovní den**“ znamená jakýkoli den v týdnu kromě soboty a neděle a jakéhokoli jiného státního svátku v příslušné zemi, kde **dodavatel zakázky** vykonává činnosti podle této smlouvy.

„**Certifikátem o analýze**“ (**CoA**) se rozumí písemné osvědčení schválené oddělením kvality / kontroly kvality, které podrobně uvádí příslušné informace, jako je jméno/název, adresa výrobce, číslo šarže, datum výroby a datum ukončení platnosti / opakovaného testování, které potvrzuje, že šarže splňuje specifikace přípravku popsané v dokumentaci nebo stanoveném dokumentu. Zahrnuje výčet výsledků zjištěných při testování vzorku odebraného stanoveným postupem ze šarže materiálu nebo přípravku. Certifikát o analýze musí rovněž obsahovat testy provedené příslušnými metodami a specifikacemi a výsledky těchto testů.

„**Osvědčení o shodě**“ znamená písemné osvědčení, že přípravek splňuje všechny příslušné specifikace a že šarže byla vyrobena za podmínek, které odpovídají všem příslušným předpisům sSVP EU, hlavnímu záznamu o šarži, registrační dokumentaci a všem dalším příslušným regulačním dokumentům, které poskytl **zadavatel**. Někdy se uvádí jako prohlášení v certifikátu o analýze

„**sSDP EU**“ znamená místní správnou distribuční praxi, která je platná a/nebo se stane platnou v rámci území v průběhu platnosti této smlouvy, a aktuální evropskou správnou distribuční praxi pro přepravu účinných látek, pomocných látek, léčivých přípravků, zdravotnických prostředků, referenčních přípravků a doplňků stravy, která je platná a/nebo se stane platnou v průběhu platnosti této smlouvy (použijí se nejpřísnější postupy v rámci správné distribuční praxe).

„**sSVP EU**“ znamená místní správnou výrobní praxi, která je platná a/nebo se stane platnou v rámci území v průběhu platnosti této smlouvy, a aktuální evropskou správnou výrobní praxi pro přípravu léčivých přípravků pro lidské užití, která je platná a/nebo se stane platnou v průběhu platnosti této smlouvy (použijí se nejpřísnější postupy v rámci správné výrobní praxe).

„**Žádost o klinické hodnocení**“ (**CTA Clinical Trial Application**) znamená žádost o povolení klinického hodnocení humánního léčivého přípravku podávanou příslušným orgánům a o stanovisko etických komisí v dané komunitě

„**Důvěrnými informacemi**“ jsou důvěrné informace kterékoli ze stran, jak jsou definovány v článku 10 této smlouvy o zajištění kvality

„**Klinická výzkumná organizace**“ (**CRO**) je nezávislá organizace, která během klinických hodnocení poskytuje podporu farmaceutickým společnostem.

„**Správná distribuční praxe**“ nebo „**SDP**“ znamená sSDP (jak je definována výše), směrnice, předpisy, normy nebo jiné příslušné zásady, kterými se řídí přeprava přípravku, postupy **zadavatele** sdělené **dodavateli zakázky** a jím odsouhlasené nebo jakékoli jiné referenční dokumenty dohodnuté stranami, jak jsou platné ve znění průběžně přijímaných změn nebo doplnění.

„**Správná výrobní praxe**“ nebo „**SVP**“ znamená sSVP (jak je definována výše), směrnice, předpisy, normy nebo jiné příslušné zásady, kterými se řídí výrobní operace přípravku, postupy **zadavatele** sdělené dodavateli zakázky a jím odsouhlasené nebo jakékoli jiné referenční dokumenty dohodnuté stranami, jak jsou platné ve znění průběžně přijímaných změn nebo doplnění.

„**Dodavatel zakázky**“ znamená dodavatele, který řídí nasmlouvané výrobní operace.

„**Zadavatel**“ znamená subjekt, který řídí **dodavatele zakázky** odpovědného za nasmlouvané výrobní operace.

„**Kritická odchylka**“ znamená nedostatek v materiálu, přípravku, systému nebo službě, který může ovlivnit kvalitu, bezpečnost nebo účinnost přípravku nebo může vést k ohrožení života pacienta nebo zákazníka. Kritická odchylka je také jakýkoli nedostatek, který může vést k neshodě přípravku nebo k situaci, kterou regulační orgány případně označí za kritickou.

„**Odchylka**“ znamená jakoukoli odchylku od schváleného pokynu nebo zavedeného standardu během výrobních operací, neshodu se specifikacemi nebo jakékoli selhání systémů souvisejících se SVP. Odchylky se posuzují podle souladu nebo rizika, které představují pro zdraví pacienta, nebo podle požadavků regulačních předpisů.

„**Zmocněnec**“ je jakýkoli zástupce určený **zadavatelem**.

„**Dokumentace**“ znamená registrační dokumentaci přípravku předloženou a schválenou regulačními orgány.

„**Výrobní operace**“ jsou, jednotlivě nebo společně, operace nezbytné k výrobě přípravku, zejména včetně dávkování, výroby, balení, přebalování, označování, přeznačování/přelepování, testování, uvolňování, skladování, manipulace a distribuce přípravků, které má provádět **dodavatel zakázky**, a to vše v souladu s dohodnutými specifikacemi a dokumentací nebo PSF a CTA.

„**Materiálem**“ se v kontextu této smlouvy o zajištění kvality rozumí suroviny včetně API, pomocných látek, primárních a sekundárních obalových materiálů (krabice, etiketa) a všech obalových komponentů nezbytných pro balení přípravku.

„**Závažná odchylka**“ je nekritická odchylka, která může ovlivnit kvalitu, bezpečnost nebo účinnost přípravku nebo schopnost splnit požadavky SxP.

„**Méně závažná odchylka**“ je odchylka, která není klasifikována jako kritická nebo závažná a která má potenciálně dopad na systém SxP, technické vybavení, zařízení, materiál, součást, životní prostředí nebo dokumentaci, ale nemá vliv na kvalitu, bezpečnost nebo účinnost přípravku.

„**Mimo specifikace**“ nebo „**OOS**“ znamená výsledek analýzy mimo specifikace (out-of-specification).



„**Vývojové činnosti**“ jsou činnosti na podporu vývoje přípravku, která zahrnuje analytický vývoj, vývoj receptury, přenos technologií, regulační činnosti a klinickou koordinaci s využitím odborných znalostí **dodavatele** při vývoji farmaceutického přípravku.

## 2. PŘEDMĚT TÉTO SMLOUVY O ZAJIŠTĚNÍ KVALITY

### 2.1 Rozsah

Tato smlouva o zajištění kvality se týká výrobních operací, které má **dodavatel zakázky Zentiva** realizovat za účelem dodání přípravku (tj. placebo) **zadavateli**.

Výrobní operace, na které se vztahuje tato smlouva o zajištění kvality, by měly zahrnovat níže uvedené vývojové činnosti:

- Povinnosti **dodavatele zakázky Zentiva**:  
Dostupné zařízení pro pilotní plán, vyvinutá receptura, dostatek materiálu, vyvinuté analytické metody hotového přípravku, kvalifikace pomocných látek a obalových materiálů pro hotový přípravek (placebo) , schválení dodavatele surovin , nákup pomocných látek / obalového materiálu, nákup nástrojů atd., stanovení výrobního slotu, testování a uvolnění všech surovin / obalových materiálů, výroba šarží, validace analytických metod pro hotový přípravek, testování a uvolnění hotového přípravku (placeba), zahájení studie stability.
- Povinnosti **dodavatele zakázky lékárna**:  
Operace týkající se přípravy placebo pro klinickou studii (příjem přípravku a provádění dalších operací požadovaných **zadavatelem**) do působnosti této smlouvy o zajištění kvality nespádají
- Povinnosti **zadavatele**:  
Klinická část studie bioekvivalence do oblasti působnosti této smlouvy o zajištění kvality nespádá

### 2.2 Administrativní informace

Administrativní informace s uvedením kontaktních osob u **dodavatelů zakázky** a schválených míst pro výrobní operace jsou uvedeny v příloze č. 2.

### 2.3 Povinnosti

Celková odpovědnost a povinnosti **stran** v souvislosti s výrobními operacemi jsou podrobně popsány v článku 13.

### 2.4 Specifikace a dokumentace technických podmínek

Konkrétní podrobnosti spojené s výrobními operacemi, které provádějí **dodavatelé zakázky** jménem **zadavatele**, jsou obsaženy v dokumentech uvedených v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu.

### 2.5 Jazykové požadavky

Dokumenty, které jsou definovány jako položka k dodání **zadavateli**, musí být poskytnuty v anglickém jazyce.

## 3. VÝROBA A DODÁNÍ

### 3.1 Současná správná výrobní praxe (sSVP EU) a současná správná distribuční praxe (sSDP EU)

Výrobní operace a činnosti dodavatelského řetězce se řídí základními zásadami, postupy a zdroji sSVP EU a sSDP EU, které jsou nezbytné k zajištění prostředí vhodného pro výrobu a distribuci přípravků přijatelné kvality, a dále veškerými platnými požadavky na dodržování regulačních předpisů na území, kde se přípravek dodává nebo používá pro klinická hodnocení.

**Dodavatelé zakázky** musí udržovat systém pro počáteční a pravidelnou počítačovou validaci systému v souladu s přílohou č. 11 příručky EU pro správnou výrobní praxi nebo s ekvivalentními místními předpisy o kvalitě, aby byla zajištěna spolehlivá a opakovatelná výroba přípravku.

**Dodavatelé zakázky** musí mít všechna požadovaná oprávnění pro výrobní operace a musí si tato oprávnění udržovat po celou dobu účinnosti této smlouvy o zajištění kvality.

**Dodavatelé zakázky** zavedou vhodná opatření pro zajištění kvality během všech výrobních operací a činností v dodavatelském řetězci (skladování a přeprava přípravků a souvisejících položek, jako je dokumentace, štítky a vzorky, včetně nakládání s odpady a jejich likvidace), aby se zabránilo riziku odcizení přípravků, padělání přípravků, odkloněných přípravků a napodobenin přípravku.

S výjimkou přípravků schválených ke dni podpisu této smlouvy o zajištění kvality, které jsou uvedeny v příloze č. 5, se **dodavatelé zakázky** zavazují, že na stejných výrobních strojích, na kterých se bude vyrábět přípravek, nebudou vyrábět nebezpečné, vysoce toxické, vysoce senzibilizující přípravky, biologické přípravky (např. z živých mikroorganismů), pokud nebude zajištěn soulad výroby s „Pokynem EU o stanovení limitů expozice na základě zdravotního stavu pro použití při identifikaci rizik při výrobě různých léčivých přípravků ve společných zařízeních“ a **zadavatel** o tom nebude předem informován.

S jakoukoli změnou schváleného seznamu v příloze č. 5 se nakládá jako s oznámením a aktualizací této přílohy.

### 3.2 Prostory a zařízení

**Dodavatelé zakázky** provádí výrobní operace na schválených místech uvedených v příloze č. 2 a v souladu s požadavky uvedenými v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu.

Prostory a zařízení používané k výrobě přípravků musí být v souladu se správnou výrobní praxí a platnými regulačními požadavky území, kam se přípravek dodává. V případě, že se území nachází mimo Evropskou unii, je **zadavatel** povinen sdělit **dodavatelům zakázky** specifické požadavky pro dané území.

### 3.3 Smluvní subdodávky

**Dodavatelé zakázky** nesmějí zadat třetí straně žádnou výrobní operaci bez předchozího posouzení a schválení daného ujednání ze strany zadavatele. Ujednání mezi **dodavatelí zakázky** a jakoukoli třetí stranou zajistí, aby informace a poznatky, včetně těch z posouzení vhodnosti třetí strany, byly zpřístupněny stejným způsobem jako mezi původním **zadavatelem** a **dodavatelí zakázky**. Seznam schválených subdodavatelů v souvislosti s výrobními operacemi (včetně testování) v době podpisu smlouvy o zajištění kvality je součástí přílohy č. 4.

### 3.4 Materiál

#### 3.4.1 Materiál zajištěný dodavatelí zakázky

Za proces hodnocení a schvalování dodavatele materiálu odpovídají **dodavatelé zakázky**. **Dodavatelé zakázky** zajistí, aby byl zaveden systém shody pro řízení souvisejících technických a regulačních aspektů. **Dodavatelé zakázky** zajistí, aby byl zaveden systém řízení kvality dodavatele, kterým se zajistí dodávky výhradně materiálů požadované kvality.

**Dodavatelé zakázky** zajistí, aby všechny materiály pořízené pro výrobní operace byly plně v souladu se specifikacemi a technickými podmínkami předepsanými v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu, byly uvolněny k použití a splňovaly všechny platné a aktuální regulační požadavky.

Pomocné látky musí být vhodné pro použití při výrobě hotových přípravků a musí být vyrobeny v souladu s příslušnou SVP na základě formalizovaného posouzení rizik.

Pro každý materiál získají **dodavatelé zakázky** od svých dodavatelů informace týkající se kvality a bezpečnosti materiálu, aby byli schopni poskytnout **zadavatelí** prohlášení o kvalitě a bezpečnosti přípravku uvedené v příloze č. 7. V případě jakékoli změny musí být **zadavatel** informován.

**Zadavatel** si může v případě potřeby vyžádat audit dodavatelů **dodavatelů zakázky** (pouze v případě auditu z konkrétního důvodu). Vzhledem k tomu, že takový audit může být podmíněn souhlasem dodavatele, zavazují se **dodavatelé zakázky** vyvinout maximální úsilí, aby takový souhlas získali.

Po převzetí dodavatelé zakázky materiály v případě potřeby testují podle specifikací předepsaných v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu, a pokud to vyžadují příslušné předpisy, provádí se další testování. V případě potřeby dalších testů se strany společně dohodnou ohledně nákladů na tyto testy.

Kontrola kvality materiálu musí při příjmu zahrnovat důkladnou kontrolu štítků na nádobách, neporušenosti nádob a certifikátu o analýze.

U pomocných látek:

- Identifikace obsahu každé nádoby příslušnými a vhodnými metodami (specifikace a technické podmínky předepsané v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu, platných lékopisech nebo schválené dokumentaci)
- Úplné testování směsných vzorků podle příslušné monografie (specifikace a technické podmínky předepsané v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu, platných lékopisech nebo schválené dokumentaci).

Omezení identifikace a omezení ostatního testování materiálu je přípustné, pokud je to v souladu s podmínkami požadovanými v článku 3.4.2 Omezení identifikace a testování materiálu této smlouvy o zajištění kvality a popsány v postupech **dodavatelů zakázky**.

**Zadavatel** odpovídá za poskytnutí schválených předloh (štítek, krabička, vložené informace pro pacienty) **dodavatelí zakázky lékárna**.

Za zajištění obalového materiálu a jeho kontrolu odpovídají **dodavatelé zakázky**.

#### 3.4.2 Omezení identifikace a testování materiálu

**Dodavatelé zakázky** uplatní „omezení testování“ materiálu pouze v případě, že se použije následující postup:

- **Dodavatelé zakázky** splňují všechny požadavky sSVP EU, včetně požadavku na odběr vzorků uvedeného v příloze č. 7 SVP EU. **Dodavatelé zakázky** uzavřou s dodavatelem smlouvu o zajištění kvality (což není nutné před předložením dokumentace) a provedou alespoň jeden audit kvality bez kritických připomínek, provedou hodnocení, které poskytne dostatečné důkazy (např. historie kvality v minulosti, výroba ve vyhrazeném zařízení, povaha materiálu, povaha hotového přípravku, cesta podání přípravku, zajištěná sledovatelnost dodávek, použití nádob chráněných proti neoprávněné manipulaci), že dodavatel zakázky může trvale poskytovat materiál splňující specifikace. Plné testování se při omezení testování provádí nejméně u tří šarží, a to nejméně jednou ročně.
- Pokud se výrobce nachází mimo region Mezinárodní rady pro harmonizaci (MRH), musí být navíc splněny následující podmínky: nejméně tříletá historie u výrobce, poslední dva audity kvality bez kritických nebo závažných připomínek týkajících se činností kontroly kvality, žádná z posledních deseti přijatých šarží nebyla spojena s výsledky OOS a byla prokázána rovnocennost testovacích metod používaných výrobcem a **dodavatelem zakázky**.

Minimálně jednou ročně by se však měla provádět kompletní analýza.

Pokud jde o pomocné látky, provádí se omezené testování směsného vzorku.

Omezené testování není povoleno v následujících situacích:

- Nakoupené suroviny jsou sterilní a používají se bez dalšího sterilizačního kroku
- Materiál použitý k výrobě pouze hodnoceného léčivého přípravku
- Materiál lidského nebo zvířecího původu (pokud nebylo provedeno posouzení rizik)

Jakákoli změna omezení identifikace a testování materiálu se řídí podle definice v článku 6. Kontrola změn.

### 3.4.3 **Materiál biologického původu zajištěný dodavateli zakázky**

Veškerý materiál, jehož součástí jsou složky živočišného původu, musí splňovat platné regulační požadavky týkající se transmisivní spongiformní encefalopatie (TSE) a virové bezpečnosti. Zadavateli musí být poskytnuta k vyplnění pro regulační účely příslušná dokumentace.

### 3.5 **Výrobní proces**

Přípravek se vyrábí v souladu se schváleným výrobním postupem, jak je uveden v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu a v dokumentaci nebo v PSF a CTA (podle toho, co se vztahuje a je uvedeno v příloze č. 4).

**Dodavatel zakázky Zentiva** odpovídá za výrobu, primární, sekundární balení a štítkování přípravku

Veškeré odchylky od schváleného výrobního procesu se řídí článkem 5. Odchylky a šetření.

Jakákoli změna schváleného výrobního procesu se řídí článkem 6. Kontrola změn.

Výrobní operace se provádí v kontrolovaném prostředí, jak je uvedeno v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu a zařízení musí **dodavatel zakázky Zentiva** pravidelně monitorovat kvůli prokázání dodržování SVP.

### 3.6 **Číslování šarží**

**Dodavatel zakázky Zentiva** přidělí každé vyrobené šarži přípravku jedinečné nezaměnitelné číslo šarže. Toto číslo musí být uvedeno na všech dokladech vystavených **dodavatelem zakázky Zentiva**.

Formát číslování šarží je definován v příloze č. 4.

### 3.7 **Datum výroby a datum přetestování**

Datum přetestování a datum výroby určí dodavatel zakázky Zentiva. Pokud se nestabilita nepředpokládá, lhůta přetestování bude stanovena na čtyři (4) roky. Program stability bude trvat po celou dobu trvání studie bioekvivalence. V případě zjištění jakékoli neshody nebo výsledku, který je mimo trend, dodavatel zakázky Zentiva neprodleně informuje zadavatele.

### 3.8 **Údaje o výrobě, testování a zařízení**

**Dodavatelé zakázky** vedou záznamy o používání zařízení, uvolnění, čištění a případné sterilizaci, o číslech šarží a certifikaci materiálu, o výsledcích a parametrech procesu a o předchozích přípravcích použitých na zařízení.

Tuto dokumentaci uchovávají **dodavatelé zakázky** tak, jak je definováno v článku 4.6. Uchovávání dokumentů

### 3.9 **Přepřepování a opětovné zpracování**

Přepřepování a opětovné zpracování není povoleno, pokud se na tom **strany písemně** nedohodnou nebo pokud to již není definováno v dokumentaci nebo v PSF a CTA (pokud existují).

Přepřepování a opětovné zpracování musí být validováno a zdokumentováno v záznamu o šarži přípravku.

**Dodavatelé zakázky** informují **zadavatele** o všech šaržích přípravku, které zahrnují krok přepřepování nebo opětovného zpracování.

### 3.10 **Následný postup po výrobní operaci**

Jako následný postup po výrobní operaci a pro případ preventivní a nápravné součinnosti při jakémkoli potenciálním nebo existujícím technickém problému, který případně má vliv na dodávku přípravku, mají zástupci **zadavatele** po projednání a předchozí písemné dohodě s **dodavateli zakázky** možnost zúčastnit se všech nebo části výrobních operací prováděných **dodavateli zakázky**.

## 4. **KVALITA A SHODA**

### 4.1 **Odběr vzorků**

**Dodavatel zakázky Zentiva** zajistí odběr vzorků během výrobních operací v souladu se SVP pro použití jako vzorky pro uchování, vzorky pro analýzu a vzorky pro testování stability, jak je definováno v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu.

### 4.2 **Testování**

#### 4.2.1 **Materiál**

**Dodavatel zakázky Zentiva** provede testování veškerého materiálu v souladu se specifikacemi definovanými v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu.

Jakákoli změna ve schváleném testování, včetně omezené identifikace nebo omezeného testování po převzetí, se řídí článkem 6. Kontrola změn.

#### 4.2.2 **Testování v průběhu procesu**

**Dodavatel zakázky Zentiva** provede a zdokumentuje veškeré požadované testování v průběhu procesu, jak je definováno v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu.

#### 4.2.3 **Přípravek**

**Dodavatel zakázky Zentiva** odpovídá za testování přípravku v souladu s metodami testování přípravků a se specifikacemi definovanými v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu.

#### 4.2.4 **Referenční standardy pro testování**

Nevztahuje se



#### 4.3 Hlavní záznam o šarži a dokumentace záznamu o šarži

**Dodavatel zakázky Zentiva** vytvoří a vede hlavní záznam o šarži, v němž jsou uvedeny všechny kroky výroby přípravku.

Jakékoli významné změny v záznamu o šarži se řídí článkem 6. Kontrola změn. Kopie revidovaného schváleného hlavního záznamu o šarži se na vyžádání předá **zadavateli**.

Pro každou vyrobenou šarži přípravku vyplní **dodavatel zakázky Zentiva** záznam o šarži dokumentující kroky při výrobě šarže v souladu s formátem aktuálního schváleného hlavního záznamu o šarži a v souladu s požadavky SVP.

Anglický překlad těchto dokumentů by měl být k dispozici na vyžádání u **zadavatele**.

#### 4.4 Postup pro uvolnění šarží

Před jakoukoli dodávkou přípravku se **dodavatelé zakázky** ujistí, že výrobní operace každé šarže přípravku byly provedeny v souladu se SVP, specifikacemi a všemi ustanoveními této smlouvy o zajištění kvality.

V případě, že se výrobní místo **dodavatelů zakázky** nachází v Evropské unii, musí kvalifikovaná osoba (KO) **dodavatele zakázky** před dodáním přípravku **zadavateli** certifikovat šarži v souladu s nařízením EU 2017/1569 a pokynem EU C(2017) 8179.

V případě, že výrobní operace provádějí **dodavatelé zakázky** mimo Evropskou unii, měli by poskytnout nezbytné záznamy a dokumentaci, aby mohl **zadavatel** provést kontrolu a uvolnění šarží v rámci EU. Sada záznamů a dokumentace, které je třeba poskytnout, je podrobně uvedena v příloze č. 11.

Konečnou likvidaci placeba pro klinické hodnocení provede **zadavatel** v souladu s požadavky PSF a nařízením EU 2017/1569 a pokynem EU C(2017) 8179.

Jakýkoli specifický požadavek spojený s uvolněním přípravku musí být definován v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu.

#### 4.5 Dokumentace k šaržím

**Soubor specifikací přípravku** by se měl průběžně aktualizovat s tím, jak probíhá vývoj přípravku, přičemž by měla být zajištěna odpovídající dohledatelnost k předchozím verzím. Měl by obsahovat následující dokumenty nebo na ně odkazovat:

- specifikace včetně prohlášení o TSE/BSE a metod analýzy včetně validace výchozích materiálů, obalového materiálu;
- specifikace meziproductů, volně ložených a hotových přípravků, metody analýzy včetně validace;
- složení přípravku;
- popis výrobního procesu včetně metod a testování v průběhu procesu;
- případně příslušné technické smlouvy se **zadavateli**;
- údaje o stabilitě;
- podmínky skladování a přepravy;
- primární analytická dokumentace výchozího materiálu (API, pomocné látky, obalový materiál podle potřeby), konečného přípravku, referenčního přípravku a stability (dostupné údaje o klinické šarži).
- jakákoli další dokumentace, která se vyžaduje na základě potřeby.

Jednotlivé dokumenty je možné sdílet na vyžádání obou stran.

Ve výrobním závodě **dodavatele zakázky Zentiva** by měl být připraven soubor specifikací vyráběného přípravku a **dodavatel zakázky Zentiva** by ho měl také uchovávat.

Kopii záznamu o výrobní šarži poskytnou **dodavatelé zakázky zadavateli** (pokud je požadována) na konci výrobní operace.

Tato dokumentace musí:

- shrnovat výrobní operace;
- zahrnovat seznam šetření a závěrů pro všechny odchylky od schváleného výrobního procesu;
- poskytovat výsledky analýz životního prostředí a výsledků analýz v průběhu procesu, které se vymykají specifikacím nebo představují neobvyklé trendy;
- popisovat provedené významné změny a
- obsahovat prohlášení o náhodné a virové bezpečnosti.

Veškerá dokumentace poskytovaná **dodavatelem zakázky Zentiva zadavateli** a naopak musí být v anglickém jazyce.

#### 4.6 Uchovávání dokumentů

**Dodavatelé zakázky** musí bezpečně uchovávat dokumentaci o šarži nejméně po dobu jednoho roku po skončení platnosti šarže, ke které se vztahuje, nebo nejméně pět let po certifikaci šarže kvalifikovanou osobou, podle toho, která lhůta je delší.

Zprávy o kontrolách regulačních orgánů a dokumentace o stažení přípravku z trhu se uchovávají po dobu nejméně 20 (dvaceti) let po uplynutí životnosti přípravku.

Kritická dokumentace, včetně nezpracovaných údajů (například týkajících se validace nebo stability), která je podkladem informací pro registraci, by měla být uchovávána po dobu platnosti registrace. Považuje se za přijatelné vyřadit určitou dokumentaci (např. nezpracované údaje podporující validační zprávy nebo zprávy o stabilitě), pokud byly údaje nahrazeny úplnou sadou nových údajů. V úvahu se berou jakékoli přísnější místní předpisy. Odůvodnění tohoto postupu by mělo být zdokumentováno a mělo by zohledňovat požadavky na uchovávání dokumentace o šaržích; například v případě údajů o validaci procesu by měly být doprovodné nezpracované údaje uchovávány po dobu nejméně stejně dlouhou jako záznamy o všech šaržích, jejichž uvolnění bylo na základě této validace založeno.

Dokumentace a záznamy archivované **dodavatelí zakázky** musí být na žádost regulačních orgánů poskytnuty k dispozici **zadavateli** do 5 (pěti) pracovních dnů.

V případě uzavření nebo prodeje zařízení **dodavatelů zakázky** musí být po informování **zadavatele** přijata opatření k přesunu veškeré dokumentace a záznamů na nové místo nebo do zabezpečeného skladovacího místa.

Dokumentace a záznamy, které již nejsou potřebné z důvodu platných požadavků na uchování záznamů, by mohly být odstraněny ze systému **dodavatelů zakázky** a zničeny v souladu s jejich postupem.

#### 4.7 Regulační podpora

**Dodavatelé zakázky** poskytují podporu **zadavateli** tak, aby **zadavatel** mohl včas řešit žádosti regulačních orgánů. **Dodavatelé zakázky** předají informace, které mají k dispozici, aby umožnili **zadavateli** posoudit soulad s úředními pokyny, směrnicemi a předpisy.

**Dodavatel zakázky** vytvoří všechny dokumenty týkající se chemických látek, výroby a kontroly (CMC) ve formátu požadovaném orgány pro předložení.

Tato regulační podpora zahrnuje vývoj a validaci analytických a výrobních metod v případech, kdy lze mít za to, že v současnosti používané metody nesplňují současná očekávání a průmyslové normy, a rovněž poskytnutí prohlášení odborníka na kvalitu (QES) nebo „prohlášení kvalifikované osoby o dodržování SVP výrobcem účinné látky“ na žádost regulačních orgánů.

#### 4.8 Uchování vzorků

**Dodavatelé zakázky** si ponechají reprezentativní vzorky přípravku a odpovídajících materiálů, pokud odpovídají za jejich dodání. **Zadavatel** si ponechá reprezentativní vzorky materiálu dodaného **dodavatelům zakázky**.

**Referenční vzorky** musí být dostatečně velké, aby bylo možné provést 2 (dvě) úplná analytická testování šarže. Jakákoli navrhovaná výjimka z tohoto požadavku se řídí článkem 6. Kontrola změn.

**Retenční vzorky** jsou ke každému typu prezentace přípravku.

Vzorky se musí skladovat v bezpečných podmínkách, které odpovídají stanoveným skladovacím podmínkám materiálu nebo přípravku.

Vzorky se uchovávají v souladu s požadavky SVP, regulačními a bezpečnostními požadavky, přičemž doba uchování musí být minimálně jeden rok po uplynutí doby použitelnosti přípravku, nebo dva roky po ukončení klinického hodnocení, podle toho, která lhůta je delší.

Referenční vzorky a vzorky pro uchování přípravku by měli uchovávat jak **dodavatelé zakázky**, tak **zadavatel**.

Referenční vzorky materiálu (s výjimkou rozpouštědel, vody a plynů) si **dodavatelé zakázky** ponechají po dobu uchování referenčních vzorků přípravku.

#### 4.9 Stabilita

**Dodavatel zakázky Zentiva** bude udržovat program testování stability přípravku v souladu s podmínkami SVP, MRH a podle písemného protokolu.

**Dodavatel zakázky Zentiva** řádně prošetří všechny výsledky OOS zjištěné během programu testování stability. Pokud doba prošetřování OOS přesáhne interně stanovené lhůty v SOP **dodavatele zakázky** nebo 90 kalendářních dnů, musí být **zadavatel** informován o průběžných výsledcích.

Kopie protokolu o stabilitě může být **zadavateli** poskytnuta pro referenční účely.

Odpovědná **strana** neprodleně informuje druhou **stranu** v případě jakýchkoli potvrzených výsledků OOS zjištěných během programu testování stability. Tato sdělení musí druhé **straně** umožnit provést nezbytná oznámení regulačním orgánům.

Písemná zpráva o šetření včetně analýzy hlavních příčin a posouzení dopadů se poskytne co nejdříve, nejpozději však do 30 (třiceti) pracovních dnů od potvrzení.

**Zadavatel** a **dodavatelé zakázky** v každém případě zajistí, aby byly příslušné orgány informovány v souladu se sSVP EU. Pokud **dodavatelé zakázky** mají informovat své místní orgány, musí být obsah těchto informací odsouhlasen **zadavatelem**.

Kopie konečné verze průběžných a dokončených zpráv o stabilitě zašle na vyžádání odpovědná **strana** druhé straně.

#### 4.10 Odmítnutí přípravku

Jakýkoli problém, který by mohl způsobit odmítnutí přípravku, musí být neprodleně oznámen **zadavateli**.

#### 4.11 Řešení sporů

V případě, že mezi **dodavatelí zakázky** a **zadavatelem** vznikne spor týkající se přijatelnosti šarže přípravku, musí být řešení v souladu s pravidly SVP a postupuje se ve fázích takto:

- První fáze vyžaduje přímou komunikaci mezi odpovědnými pracovníky pro zajištění kvality **všech stran** za účelem zjištění skutečného stavu věci.
- **Dodavatelé zakázky** vystaví zprávu o šetření, kterou přezkoumá a schválí jejich oddělení kvality. Tato zpráva musí obsahovat úplné podrobnosti o problému spolu s případnou diskusí o platnosti a váze výsledků šetření.
- Zprávu o šetření přezkoumá **zadavatelovo** oddělení kvality. **Strany** se dohodnou na přijetí opatření.
- Pokud tato opatření nevedou k vyřešení, bude přizván nezávislý odborník, který rozhodne o vhodném opatření. Tohoto nezávislého odborníka vyberou společně **dodavatelé zakázky** a **zadavatelova** oddělení kvality.

- Výsledky tohoto nezávislého odborného hodnocení se použijí k určení odpovědnosti za závadu, ale bez ohledu na výsledek si **zadavatel** ponechává právo rozhodnout o likvidaci přípravku.

#### 4.12 Regulační kontrola

**Dodavatelé zakázky** jsou povinni neprodleně informovat **zadavatele** o jakýchkoli kontrolách ze strany regulačních orgánů a o výsledku jakýchkoli jednání po kontrole s kontrolním orgánem, která se mohou týkat přípravku nebo souvisejících procesů, a umožnit přítomnost **zadavatelovy** pověřené osoby v případě požadavku zdravotnických orgánů.

**Zadavatel** neprodleně informuje **dodavatele zakázky** o všech písemných zjištěních učiněných během kontroly prováděné regulačními orgány, která mají přímý nebo nepřímý dopad na kvalitu nebo dodávku **zadavatelových** přípravků.

**Strany** se dohodly, že budou spolupracovat na jakékoli odpovědi, která bude sdělena regulačním orgánům.

V případě, že **dodavatelé zakázky** využívají pro výrobní operace subdodavatele (viz článek 3.2. Prostory a zařízení), zavazují se, že zajistí souhlas tohoto subdodavatele s umožněním kontroly ze strany příslušného regulačního orgánu daného území.

#### 4.13 Audit

##### 4.13.1 Audit u dodavatele zakázky

**Dodavatelé zakázky** umožní pravidelně a do určitého počtu dnů, na kterém se **strany** dohodnou, zástupcům **zadavatele** přístup do svých výrobních, skladovacích, laboratorních a souvisejících prostor a k souvisejícím záznamům za účelem kontroly.

**Zadavatel** informuje **dodavatele zakázky** o každém plánovaném auditu a jeho podrobném programu písemným oznámením 90 (devadesát) pracovních dnů před datem zahájení auditu, s výjimkou auditu z konkrétního důvodu.

Pokud jsou zjištěny významné problémy s kvalitou, musí být **zadavateli** umožněno provést v případě potřeby auditu, které mají vést k vyřešení těchto problémů.

Četnost těchto auditů stanoví **zadavatel**. Počet auditů je obvykle jeden za dva roky u nesterilních přípravků a jeden za rok u sterilních přípravků, s výjimkou auditu z konkrétního důvodu a následných kontrol plánů nápravných opatření v případě jakýchkoli kritických zjištění.

**Zadavatel** předloží zprávu o auditu týkající se zjištění zjištěných během auditu a **dodavatelé zakázky** musí s každou otázkou řešenou v rámci auditu vyjádřit souhlas nebo nesouhlas.

**Dodavatelé zakázky** reagují na kritická zjištění opravou a/nebo plány nápravných a preventivních opatření do 20 (dvaceti) pracovních dnů od obdržení jakéhokoli oficiálního požadavku (zpráva o auditu, dokumentace o uzavření, jiné). U závažných a méně závažných zjištění se do 30 (třiceti) pracovních dnů předloží navrhovaný plán opatření s cílovými daty uzavření.

##### 4.13.2 Audit subdodavatelů v rámci odpovědnosti dodavatele zakázky

Pokud **dodavatelé zakázky** využívají pro výrobní operace subdodavatele (viz článek 3.2. Prostory a zařízení) a v případě pochybností o kvalitě umožní **dodavatelé zakázky**, aby **zadavatel** provedl audit externě zadaných činností prováděných **dodavateli zakázky** nebo jeho společně odsouhlasenými subdodavateli.

Pokud audit provádí **dodavatelé zakázky**, musí být zpráva o auditu nebo jeho shrnutí a dohodnutý plán nápravných a preventivních opatření s cílovými daty uzavření na vyžádání k dispozici **zadavateli** k nahlédnutí na pracovišti **dodavatele zakázky**.

Pokud jsou zjištěny významné problémy s kvalitou, musí být **zadavateli** umožněno provést v případě potřeby specifické auditu / auditu z konkrétního důvodu, které mají vést k vyřešení těchto problémů.

#### 4.14 Problémy po uvolnění

##### 4.14.1 Závady zjištěné po uvolnění

Po zjištění, že kterákoli dříve uvolněná šarže neodpovídá specifikacím nebo případné dokumentaci nebo byla jakýmkoli způsobem zfalšována nebo nesprávně označena, **dodavatelé zakázky** o tomto nedostatku a jeho povaze neprodleně informují **zadavatele**.

**Zadavatel** je povinen informovat **dodavatele zakázky** o jakémkoli jím zjištěném selhání souvisejícím s výrobními operacemi prováděnými **dodavateli zakázky**.

Takové selhání se vyšetří v souladu s regulačními lhůtami a **strany** při určování příčiny selhání a požadovaných nápravných opatření spolupracují.

##### 4.14.2 Reklamační příprava

**Zadavatel** shromažďuje všechny reklamační případy týkající se kvality přípravku a předává **dodavatelům zakázky** k prošetření každou reklamaci/stížností, která by mohla souviset s výrobními operacemi prováděnými **dodavateli zakázky**.

Pokud **dodavatelé zakázky** obdrží od třetí strany jakoukoli stížnost/reklamaci, která se týká nebo by se mohla týkat přípravku, neprodleně o ní informuje **zadavatele**.

U každé reklamace **zadavatel** posoudí její úroveň kritičnosti a určí její kategorii.

V případě závady kvality přípravku „třídy I“ a „třídy II“ informuje **zadavatel dodavatele zakázky** do 1 (jednoho) pracovního dne od obdržení reklamace.

V případě závady kvality přípravku „třídy III“ a „třídy IV“ informuje **zadavatel dodavatele zakázky** nejpozději do 5 (pěti) pracovních dnů od obdržení reklamace.

Po obdržení musí být šetření provedené **dodavatelí zakázky** včasné a přesné. Celková doba pro poskytnutí úplné zprávy o šetření **zadavatelí** nesmí překročit 20 (dvacet) pracovních dnů od obdržení reklamace a případného vzorku k ní.

V případě reklamace závady přípravku „třída I“ zašlou **dodavatelé zakázky** předběžně informace do tří (3) pracovních dnů a předběžnou zprávu o šetření do sedmi (7) kalendářních dnů. Pokud je reklamace přípravku v průběhu šetření kvalifikována jako potenciální závažný incident, např. s možností stažení přípravku z trhu, informují o tom **dodavatelé zakázky zadavatele** nejdříve telefonicky a následně písemně nebo e-mailem do dvaceti čtyř (24) hodin po takové prvotní klasifikaci reklamace přípravku.

V případě, že šetření ze strany **dodavatelů zakázky** trvá déle, než je dohodnutá lhůta, **dodavatelé zakázky** o tom **zadavatele informují** a **strany** stanoví přiměřenou lhůtu pro dodržení požadovaných regulačních lhůt.

#### 4.14.3 Padělání

Každá ze **stran** neprodleně písemně oznámí druhé **straně** jakýkoli známý případ padělání nebo podezření na něj v souvislosti s přípravkou a **dodavatelé zakázky** neprodleně poskytnou **zadavatelí** součinnost podle jeho požadavků.

#### 4.14.4 Stažení přípravku

**Zadavatel** je povinen neprodleně informovat **dodavatele zakázky** o jakémkoli skutečném nebo potenciálním stažení šarže přípravku kvůli výrobním operacím a materiálu.

**Dodavatelé zakázky** neprodleně informují **zadavatele**, pokud se domnívají, že může být nutné stažení šarže přípravku kvůli výrobním operacím a materiálu.

**Dodavatelé zakázky** provedou šetření a co nejdříve poskytnou rychlou počáteční reakci. Poté v každém případě dostatečně brzy poskytnou úplnou zprávu, aby **zadavatel** mohl dodržet všechny požadované regulační lhůty. V případě potřeby **strany** spolupracují na informacích, které mají být zaslány regulačním orgánům.

**Zadavatel** nese odpovědnost za zahájení stažení přípravku z trhu a **strany** se postarají o včasné stažení přípravku z trhu v celé distribuční síti spojené s danou šarží přípravku.

V případě, že mají **dodavatelé zakázky** nebo **zadavatel** tuto povinnost ze zákona nebo že se dobrovolně rozhodnou stáhnout přípravek z trhu, přijmou **strany** veškerá opatření k provedení takového stažení v souladu s regulačními požadavky.

**Zadavatel** a **dodavatelé zakázky** v každém případě zajistí, aby byly příslušné orgány informovány v souladu se sSVP EU. Pokud dodavatel zakázky informuje své místní orgány, musí být obsah těchto informací odsouhlasen zadavatelem.

Záznamy o šarži stahovaného přípravku uchovávají **dodavatelé zakázky** tak, jak je definováno v článku 4.6. Uchovávání dokumentů

#### 4.14.5 Lékařský dohled a nežádoucí účinek léčiva / nežádoucí příhody (ADR/E)

**Zadavatel** nese odpovědnost za všechny činnosti související s lékařským dohledem a podáváním zpráv regulačním orgánům.

### 5. ODCHYLKY A ŠETŘENÍ

**Dodavatelé zakázky** v záznamu o šarži zaznamenají a klasifikují podle úrovně kritičnosti všechny odchylky ve výrobních operacích spojených s přípravkem s posouzením oprávněného zástupce, který je kvalifikovaný a odpovídá za zajištění kvality.

Kritické odchylky a také odchylky, které mohou vést k odmítnutí přípravku a případnému zpoždění dodávek, musí být neprodleně, nejpozději však do 72 (sedmdesátí dvou) hodin po zaznamenání, nahlášeny **zadavatelí**, aby bylo možné v případě potřeby vhodně a včas informovat regulační orgány.

Seznam příkladů klasifikovaných odchylek je uveden v příloze č. 6.

**Dodavatelé zakázky** nesou odpovědnost za prošetření všech odchylek souvisejících s výrobními operacemi, za které odpovídají. Písemná zpráva o šetření musí být předložena co nejdříve, nejpozději však do 30 (třiceti) kalendářních dnů poté, co **dodavatelé zakázky** kritickou odchylku interně vydali.

Zpráva o šetření by měla zahrnovat alespoň tyto aspekty:

- Analýza hlavních příčin
- Analýza dopadů, včetně účinků jakéhokoli selhání na bezpečnost, účinnost, identitu a kvalitu přípravku
- Nápravná a/nebo preventivní opatření
- Informace o opětovném výskytu / křížové kontrole

Je možné vyžádat další odběr vzorků, testování a kontroly, které se zdokumentují v záznamu o šarži.

V případě kritické odchylky předloží **dodavatelé zakázky** předběžnou zprávu o šetření do 10 (deseti) **pracovních dnů** od vydání odchylky.

Šetření selhání se řeší a uzavírá před likvidací přípravku.

Po výskytu odchylek obě strany ve shodě určí význam dopadu těchto odchylek na přípravky, a podle toho rozhodnou o tom, jak bude dále naloženo s dotčenými šaržemi přípravku.

### 6. KONTROLA ZMĚN

**Dodavatelé zakázky** musí mít zdokumentovaný systém pro sledování kvality a souladu změn s regulačními předpisy.

**Dodavatelé zakázky** a **zadavatel** se budou vzájemně písemně informovat o všech návrzích změn, které mají dopad v rámci regulačních předpisů nebo které by mohly ovlivnit kvalitu a specifikace přípravku, jak je uvedeno v příloze č. 4 a 6. U některých

změn, jak jsou definovány v příloze č. 6, iniciovaných jednou ze **stran**, musí být posouzení kvality včetně navrhovaného plánu opatření před provedením přezkoumáno a písemně schváleno oddělením kvality druhé **strany**.

V případě změny s regulačními opatřeními musí **dodavatelé zakázky** písemně potvrdit regulační strategii definovanou **zadavatelem**. Uvolnění první šarže přípravku na trh po provedení změny se uskuteční až po případném schválení regulačními orgány a po potvrzení ze strany **zadavatele**.

Provádění změn v důsledku aktualizace lékopisu nevyžaduje schválení ze strany **zadavatele**. **Zadavatel** provede tyto změny vyplývající z aktualizace lékopisu nejpozději do 6 (šesti) měsíců od prvního zveřejnění, pokud příslušné orgány nepožadují jinak. V případě, že změny souvisejí se změnou dokumentace, měl by být zahájen standardní proces řízení změn.

## 7. KVALIFIKACE A VALIDACE

### 7.1 Kvalifikace zařízení, technického vybavení a vybavení

**Dodavatelé zakázky** nesou odpovědnost za kvalifikaci veškerého příslušného technického vybavení, vybavení, počítačových systémů a zařízení souvisejících s výrobními operacemi, a také za jejich řádnou kalibraci a údržbu.

### 7.2 Validace procesů a analýz

**Dodavatelé zakázky** zajistí, aby byl výrobní proces před zahájením běžné výroby náležitě validován.

Údaje o stabilitě pro dobu skladování volně loženého přípravku / meziprojektu odpovídajícím způsobem vytvoří **dodavatelé zakázky**, případně se na nich na základě plánu studie stability dohodne **zadavatel** s **dodavatelem zakázky**.

### 7.3 Čištění

**Dodavatelé zakázky** musí mezi jednotlivými šaržemi různých přípravků (i mezi jednotlivými přípravky) provádět účinné čištění, aby se zabránilo křížové kontaminaci.

Hodnocení limitů pro čištění bude vycházet z „Pokynů EMA pro stanovení limitů expozice na základě zdravotního stavu, které se mají použít ve sdílených zařízeních (listopad 2014)“, které poskytují pokyny pro stanovení limitů expozice na základě zdravotního stavu pro identifikaci rizik při výrobě různých léčivých přípravků ve sdílených zařízeních. **Dodavatelé zakázky** porovnají stávající limity pro čištění (obvykle 1/1000 minimální terapeutické dávky) s limitem pro čištění odvozeným z vypočtené/odhadnuté PDE (povolené denní expozice), který poskytne **zadavatel** se specifikacemi a technickými podmínkami předepsanými v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu.

Účinnost čištění musí být náležitě ověřena na základě analýzy rizik a zdokumentována před výrobou první dávky přípravku pro **zadavatele**. Účinnost čištění se aktualizuje tak, aby zahrnovala všechny nové přípravky vyráběné v zařízeních používaných k výrobě přípravku pro **zadavatele**.

## 8. PERSONÁL

**Dodavatelé zakázky** zajistí, aby měli v souladu s požadavky SVP dostatečně kvalifikovaný personál pro podporu výrobních operací přípravku pro **zadavatele**.

## 9. UCHOVÁVÁNÍ A EXPEDICE

### 9.1 Manipulace ze strany dodavatele zakázky

Podrobnosti o specifických požadavcích na označování, uzavírání a neporušenost nádob, kontrolu a monitorování teploty a zabezpečení přípravku musí být dohodnuty mezi **dodavatelem zakázky** a **zadavatelem** a definovány v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu.

### 9.2 Expedice zadavatelí

**Zadavatel** nese odpovědnost za přepravu přípravku v souladu se specifikacemi a technickými podmínkami definovanými v příloze č. 4 nebo v samostatném dokumentu až do doby, kdy je přípravek vyzvednut nebo doručen od **dodavatele zakázky Zentiva dodavatelí zakázky lékárna**.

**Dodavatelé zakázky** zajistí sledovatelnost a neporušenost přípravku během přepravy na přijímající pracoviště určená **zadavatelem** zavedením prostředků, jako například:

- Jsou přijata odpovídající opatření, aby se zabránilo rozlítí, rozbití, neoprávněné manipulaci, zneužití nebo krádeži (např. zapečetění, převázání krabic)
- Jsou zavedena ochranná opatření proti zkažení nebo vystavení extrémním podmínkám (např. teplota, světlo, vlhkost) a proti odpadkům, prachu a škůdcům
- Měl by být zaveden komunikační systém, který by poskytoval informace potřebné k řízení dopravy

**Zadavatel** využívá pouze speditéry a dopravce, kteří jsou kvalifikovaní a jsou řízeni v souladu se sSDP EU.

**Zadavatel** koordinuje s využívanými speditéry a dopravci vyhodnocení případné/ho odchylky/sporu vzniklé/ho v souvislosti s přepravou.

**Zadavatel** poskytne rozhodnutí o likvidaci dotčených jednotek přípravku po poškození, ke kterému došlo během přepravy.

## 10. ZACHOVÁNÍ DŮVĚRNOSTI

Ustanovení článku 7 smlouvy o vývojových činnostech týkající se důvěrnosti a omezení použití se plně vztahují na všechny výrobní operace, procesy, dokumenty o kvalitě a další informace týkající se přípravků, které jedna **strana** a/nebo kterákoli z jejích přidružených společností přímo nebo nepřímo poskytla druhé straně nebo kterékoli z přidružených společností uvedené druhé strany v rámci této smlouvy o zajištění kvality.

## 11. DOBA TRVÁNÍ

Tato smlouva o zajištění kvality nabývá účinnosti dnem jejího uzavření a zůstává v platnosti až do uplynutí doby platnosti nebo ukončení smlouvy o vývojových činnostech.

Ukončení nebo vypršení platnosti této smlouvy o zajištění kvality nemá vliv na práva a povinnosti **stran**, které vznikly před ukončením nebo vypršením platnosti této smlouvy o zajištění kvality a které výslovně nebo ze své povahy mají trvat i po ukončení nebo vypršení platnosti této smlouvy o zajištění kvality, včetně článku 4.6. Uchovávání dokumentů, článku 4.8. Uchovávání vzorků, článku 4.9. Stabilita a článku 4.14. Problémy po uvolnění.

Po dobu platnosti této smlouvy o zajištění kvality a po ukončení činnosti, se strany písemně dohodnou na správě dokumentace, vzorků, materiálu, zařízení a přípravků souvisejících s nasmlouvanými činnostmi.

Tuto smlouvu o zajištění kvality je možné na žádost kterékoli **strany** přezkoumat a aktualizovat.

Jakákoli změna nebo doplnění jakéhokoli ustanovení obsaženého v této smlouvě o zajištění kvality, včetně všech připojených příloh, nabývá účinnosti pouze na základě písemného dokumentu podepsaného řádně zmocněnými a jmenovanými zástupci obou **stran**.

## 12. RÚZNÁ USTANOVENÍ

### 12.1 Rozpory se smlouvou o vývojových činnostech a s dokumentací kvality specifickou pro výrobu přípravku

Jakýkoli článek této smlouvy o zajištění kvality, který je v rozporu se smlouvou o vývojových činnostech, se považuje za neplatný, pokud se ovšem rozporné ustanovení netýká výhradně otázek kvality.

**Strany** se mohou průběžně dohodnout na další dokumentaci kvality, včetně smlouvy o zajištění kvality specifické pro daný přípravek, která podrobněji popisuje způsoby provádění výrobních operací pro daný přípravek. V případě rozporu mezi ustanoveními této smlouvy o zajištění kvality a ustanoveními takové dodatečné dokumentace o kvalitě mají přednost ustanovení dodatečné dokumentace o kvalitě.

### 12.2 Prohlášení o ošetření dřevěných palet

**Dodavatelé zakázky** na základě informací od svých dodavatelů potvrzují, že dřevo použité k výrobě palet používaných v závodě **dodavatelů zakázky** ke skladování a přepravě nebylo nikdy ošetřeno bromovanými fenoly, včetně 2-4-6 tribromfenolu (TBF).

## 13. MATICE ODPOVĚDNOSTI

	Dodavatel zakázky Zentiva	Dodavatel zakázky lékárna	Zadavatel
<b>Výrobní proces</b>			
Poskytnutí receptury a výrobního procesu v souladu s regulačními předpisy, včetně specifikací přípravku	✓ <i>receptura a výrobní proces</i>		✓ <i>specifikace přípravku</i>
Poskytnutí veškeré relevantní/aplikovatelné technické dokumentace pro výrobu	✓		
Implementace procesu na schváleném pracovišti	✓		<i>Součinnost poskytovaná v případě potřeby</i>
Zodpovídá za to, že přípravek není ohrožen žádnou jinou činností na pracovišti dodavatele zakázky	✓	✓	
Proces v souladu se sSVP EU a sSDP EU	✓	✓	<i>Odborné znalosti poskytované v případě potřeby</i>
<b>Analytika, laboratoř, odběr vzorků a testování</b>			
Vývoj analytických metod	✓		
Přenos analytických metod	<i>Nevztahuje se</i>	<i>Nevztahuje se</i>	<i>Nevztahuje se</i>
Uchovávání a skladování vzorků materiálu a přípravků	✓ <i>primární balení, testovaný přípravek ve volně loženém stavu, testovaný přípravek v primárním balení</i>	✓	✓
Odběr vzorků, analýza a uvolnění materiálu	✓ <i>pomocné látky</i>		
Procesní analýza pro výrobu a balení	✓		

	Dodavatel zakázky Zentiva	Dodavatel zakázky lékárna	Zadavatel
Odběr vzorků a analýza přípravku (testovací a referenční)	✓ placebo	✓ reference	✓
Dodávky referenčních standardů pro laboratorní rozbor	✓	✓	
Informace a šetření v případě potvrzené OOS	✓	✓	
Oznámení o potvrzené OOS regulačním orgánům			✓
Výkon a podávání zpráv o programu stability	✓ placebo		
Srovnávací rozpuštění mezi testovacím přípravkem a referenčním přípravkem	<i>Nevztahuje se</i>	<i>Nevztahuje se</i>	<i>Nevztahuje se</i>
<b>Kvalita a dodržování předpisů</b>			
Výrobní licence	✓	✓	
Schválení jakýchkoli subdodavatelských zařízení	✓	✓	
Kopie objednávky zadavatele studie na provedení klinických hodnocení			✓
Vytvoření hlavních dokumentů k šarži	✓		
Systém číslování šarží	✓		
Příprava a kontrola záznamů o šaržích	✓	✓	
Archivace výrobních záznamů a souvisejících dokumentů	<i>Originál uchováván</i>	<i>Originál uchováván</i>	<i>V případě potřeby je třeba upřesnit</i>
Certifikace šarží dle nařízení EU 2017/1569 a pokynu EU C(2017) 8179	✓ GMP certifikace placebo, rozbor	✓ označování, certifikace QP	✓ uvolnění do studie
Konečné naložení s přípravkem (SDP)			✓
Zajištění správných skladovacích podmínek před expedicí	✓		
Přepravní dokumentace			✓
Vydání dokumentace o šarži	✓	✓	
Informace a šetření v případě odchylky	✓	✓	✓
Kontrola změn <ul style="list-style-type: none"> <li>vyžádaná ze strany dodavatele zakázky</li> <li>vyžádaná ze strany zadavatele</li> </ul>	✓ <i>Přezkoumání a schválení</i>	✓ <i>Přezkoumání a schválení</i>	<i>Přezkoumání a schválení</i> ✓
Audit SVP ve výrobním zařízení dodavatele zakázky			✓
Řízení kontrol SVP / regulačních kontrol na pracovišti	✓	✓	
Prohlášení QP pro API a meziprodukty / volně ložený materiál	<i>Nevztahuje se</i>	<i>Nevztahuje se</i>	<i>Nevztahuje se</i>
<b>Regulační záležitosti</b>			
Správa životního cyklu licencí, certifikátů SVP a hlavních souborů pracoviště	✓	✓	
Správa životního cyklu licencí a registračních souborů			✓
Dodání veškeré potřebné technické a regulační dokumentace	✓	✓	✓
Aktualizace regulační dokumentace (změny procesů a balení, údaje o stabilitě atd.)			<i>Přezkoumání a předložení</i>
Hlášení výsledků testování stability přípravku regulačním orgánům	<i>Poskytnutí vstupů a dat v závislosti na straně odpovědné za program stability</i>		
	<i>Poskytnutí vstupů a dat</i>	<i>Poskytnutí vstupů a dat</i>	<i>Přezkoumání a předložení</i>
Aktualizace specifikací	✓	<i>Nevztahuje se</i>	✓ (schválení)
Dokumentace k materiálu a shodě (nahodilost, BSE/TSE, zbytková rozpouštědla, obavy o virovou bezpečnost, dodržování zásad SVP API)	✓	✓	
<b>Materiál</b>			

	<b>Dodavatel zakázky Zentiva</b>	<b>Dodavatel zakázky lékárna</b>	<b>Zadavatel</b>
Kvalifikace dodavatele a řízení kvality (včetně auditu kvality – kromě auditu dodavatele API – pro výrobce a distributora, prohlášení o SVP pro API a dodržování platné SVP pro pomocné látky)	✓ <i>pomocné látky</i>	✓	✓ <i>distributor*</i>
Audit dodavatele API	<i>Nevztahuje se</i>	<i>Nevztahuje se</i>	<i>Nevztahuje se</i>
Schválení materiálu	✓	✓	
Bezpečnostní list	✓ <i>pomocné látky</i>	✓	
Poskytnutí materiálu	✓ <i>pomocné látky</i>	✓	
<b>Kvalifikace/validace</b>			
Kvalifikace všech zařízení pro výrobní operace	✓	✓	
Validace výrobního procesu	<i>Nevztahuje se</i>	<i>Nevztahuje se</i>	<i>Nevztahuje se</i>
Validace testovacích metod	✓		
<b>Vyřizování reklamací/stížností, lékařský dohled a stažení z trhu</b>			
Shromažďování reklamací (kvality a zdravotních)			✓
Přezkoumání a zodpovězení reklamací kvality	<i>Vyšetřování</i>	<i>Vyšetřování</i>	✓
Přezkoumání a zodpovězení zdravotní reklamace	<i>Vyšetřování, pokud potenciálně souvisí s výrobními operacemi</i>	<i>Vyšetřování, pokud potenciálně souvisí s výrobními operacemi</i>	✓ <i>Vyšetřování v lékařských záležitostech</i>
Stažení	<i>Sdělení úřadům po schválení zadavatele</i>	<i>Sdělení úřadům po schválení zadavatele</i>	<i>Rozhodnutí a komunikace s regulačními orgány</i>

\* U materiálu dodaného zadavatelem

#### 14. HISTORIE TOHOTO DOKUMENTU

Při změně nebo revizi této smlouvy o zajištění kvality nebo některé z příloh se aktualizuje historie revizí (příloha č. 3). Mělo by se provést příslušné vytištění (příloha č. 3 a aktualizovaná příloha nebo základní dokument), aby bylo možné připojit podpisy oprávněných osob.



**15. PODPISY**

NA DŮKAZ ČEHOŽ byla tato smlouva o zajištění kvality řádně podepsána ve 3 (třech) originálních vyhotoveních.

**Jménem zadavatele (název zadavatele)**

Schválil/a	Schválil/a
Jméno: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	Jméno: prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc
Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	Funkce: děkan 3. LF UK
Datum a podpis*:	Datum a podpis*:
26.5.2023	26.5.2023

**Jménem dodavatele zakázky Zentiva**

Schválil/a	Schválil/a
Jméno: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	Jméno: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Datum a podpis*:	Datum a podpis*:
13.6.2023	8.6.2023

**Jménem dodavatele zakázky lékárna**

Schválil/a	Schválil/a
Jméno: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	Jméno: MUDr. Jan Votava, MBA
Funkce: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	Funkce: ředitel
Datum a podpis*:	Datum a podpis*:
1.6.2023	5.6.2023

\* Podepisuje kvalifikovaná osoba nebo pověřená osoba nebo zástupce pro kvalitu, pokud funkce QP neexistuje

\*\* V případě potřeby podepíše generální ředitel nebo pověřená osoba

## PŘÍLOHA Č. 1 – PŘÍPRAVEK

Tato příloha má být podrobně popsána v související smlouvě o zajištění kvality specifické pro daný přípravek.

(Seznam přípravků vyráběných dodavatelem zakázky Zentiva nebo odkaz na smlouvu o výrobě a dodávkách)

Přípravek	Výrobní operace	Odpovědnost k API	Uvolnění na trh / certifikace šarže ze strany dodavatele zakázky
Acipimox 250 mg placebo, tvrdé kapsle	Výroba, primární balení pro volně ložený přípravek, primární a sekundární balení, štítkování, testování, , testování v rámci studie stability, skladování, manipulace, přeprava	Nevztahuje se	ne

**POPIS CELÉHO DODAVATELSKÉHO ŘETĚZCE LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU POČÍNÁJE VÝROBNÍMI PRACOVÍŠTI VÝCHOZÍHO MATERIÁLU A SLOŽEK A VČETNĚ VŠECH STRAN ZAPOJENÝCH DO VŠECH VÝROBNÍCH A DOVOZOVÝCH ČINNOSTÍ**

**Schválení zadavatele:**

Jméno: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Datum a podpis\*: 26.5.2023

**Schválení dodavatele zakázky Zentiva**

Jméno: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Datum a podpis\*: 8.6.2023

**Schválení dodavatele zakázky lékárna**

Jméno: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Funkce: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Datum a podpis\*: 1.6.2023

\* podepisují QP smluvních stran nebo pověřené osoby, případně zástupce smluvních stran pro kvalitu, pokud funkce QP neexistuje

**PŘÍLOHA Č. 2 – ADMINISTRATIVNÍ INFORMACE**

Tato příloha má být podrobně popsána v související smlouvě o zajištění kvality specifické pro daný přípravek.

Pracoviště **dodavatele zakázky a zadavatele** pro výrobní operace:

Výrobní operace	Název pracoviště a úplná adresa
Výrobce	Zentiva k.s.
Balení	Zentiva k.s.
Kontrola kvality	Zentiva k.s.
Studie stability	Zentiva k.s.
Uvolnění / GMP certifikace šarže	Zentiva k.s.
Skladování přípravku v sekundárním balení	Zentiva k.s. Ústavní lékárna FNKV
Skladování referenčních a retenčních vzorků přípravku	Zentiva k.s. Univerzita Karlova
Jiné (např. odběr vzorků v EU, dovoz do EU atd.)	Nevztahuje se

**Pracoviště dodavatele zakázky pro výrobní operace**

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

**Seznam kontaktů**

Funkce	Kontakt zadavatele Telefon a e-mail	Dodavatel zakázky Zentiva Telefon a e-mail	Dodavatel zakázky lékárna Telefon a e-mail
Kvalifikovaná osoba	nevztahuje se	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Uvolnění přípravku	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Výrobní operace	nevztahuje se	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Plánování / logistika	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	nevztahuje se	nevztahuje se
Testování kontroly kvality	nevztahuje se	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Stabilita	nevztahuje se	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	nevztahuje se
Kvalifikace/validace	nevztahuje se	Xx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	nevztahuje se
Přezkum kvality přípravku	nevztahuje se	nevztahuje se	nevztahuje se
Reklamacie přípravku	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Řízení kontroly změn	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Vyšetřování	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

<b>Funkce</b>	<b>Kontakt zadavatele Telefon a e-mail</b>	<b>Dodavatel zakázky Zentiva Telefon a e-mail</b>	<b>Dodavatel zakázky lékárna Telefon a e-mail</b>
Regulační záležitosti	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	nevztahuje se	nevztahuje se

**Schválení zadavatele:**

Jméno: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Datum a podpis\*: 26.5.2023

**Schválení dodavatele zakázky Zentiva**

Jméno: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Datum a podpis\*: 8.6.2023

**Schválení dodavatele zakázky lékárna**

Jméno: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Funkce: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxx FNKV

Datum a podpis\*: 1.6.2023

\* podepisují QP smluvních stran nebo pověřené osoby, případně zástupce smluvních stran pro kvalitu, pokud funkce QP neexistuje

**PŘÍLOHA Č. 3 – HISTORIE REVIZÍ SMLOUVY O ZAJIŠTĚNÍ KVALITY A PŘÍLOH**

Při změně nebo revizi této smlouvy o zajištění kvality nebo některé z příloh se aktualizuje historie revizí. Všechny přílohy smlouvy o zajištění kvality by měly být uloženy v jednom wordovém souboru. Pokud dojde ke změnám v jednotlivých přílohách, měly by se tyto přílohy aktualizovat, číslo jejich verze by se mělo o jedno zvýšit a podle potřeby by se měly vytisknout a podepsat. V historii revizí tohoto souboru by se měla zaznamenat příslušná aktualizace. Tento soubor by se měl uložit jako nový dokument (např. včetně data aktualizace).

Verze smlouvy o zajištění kvality	Aktualizovaná příloha (č.)	Nová verze	Datum aktualizace (rok/měsíc/den)	Shrnutí změn
1.0	1 až 7	Nevztahuje se	<i>Datum</i>	Nová smlouva o zajištění kvality, všechny přílohy ve verzi 1.0

**Schválení zadavatele:**

Jméno: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
 Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
 Datum a podpis\*: 26.5.2023

**Schválení dodavatele zakázky Zentiva**

Jméno: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
 Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
 Datum a podpis\*: 8.6.2023

**Schválení dodavatele zakázky lékárna**

Jméno: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
 Funkce: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx FNKV  
 Datum a podpis\*: 1.6.2023

\* podepisují QP smluvních stran nebo pověřené osoby, případně zástupce smluvních stran pro kvalitu, pokud funkce QP neexistuje

## PŘÍLOHA Č. 4 – SPECIFIKACE A TECHNICKÉ PODMÍNKY

Tato příloha má být podrobně popsána v související smlouvě o zajištění kvality specifické pro daný přípravek.

Tato příloha je specifická pro každý projekt a musí se do ní vyplnit všechny informace a musí se upravit o všechny informace nezbytné pro řádné provedení výrobních operací prováděných **dodavatelem zakázky** jménem **zadavatele**.

V případě potřeby by se tato příloha mohla spravovat jako dokument oddělený od hlavní smlouvy o zajištění kvality pro smluvní výrobu, podepsaný mezi **zadavatelem** a **dodavatelem zakázky**. V takovém případě musí být tato příloha vypracována současně s hlavní smlouvou o zajištění kvality a musí být schválena před zahájením výrobních operací.

Pokud se tato dokumentace spravuje jako samostatný dokument, musí tuto přílohu podepsat QP **stran** nebo pověřené osoby, případně zástupce pro kvalitu **stran**, pokud funkce QP neexistuje, a aktualizace této dokumentace by se měla spravovat prostřednictvím systému kontroly změn definovaného a schváleného **stranami**.

### « Ilustrativní seznam - upraví se »

Referenční číslo a verze dokumentu:

**TRW 310321, vs.01**

Rozsah

Přípravky	<p><u>Testovaný přípravek:</u></p> <p>Název: Acipimox 250 mg placebo</p> <p>Léková forma: tvrdé tobolky</p> <p>Síla: neobsahuje API</p> <p><u>Referenční přípravek:</u></p> <p>Nevztahuje se</p>
Výrobní operace	<p><u>Testovaný přípravek:</u></p> <p>Příprava směsi pro vložení do kapslí → vložení do kapslí → balení ve volně loženém stavu → testování → balení do primárního obalového materiálu → balení do sekundárního obalového materiálu (štítkování) → uvolnění (GMP certifikace) → expedice</p> <p><u>Referenční přípravek:</u></p> <p>Nevztahuje se</p>
Dodavatelský řetězec	<p><u>Popis dodavatelského řetězce souvisejícího s přípravky (tj. cesta, zprostředkovatel, přístavy nalodění a vylodění)</u></p> <p>Placebo v sekundární obalu se zasílá dodavateli zakázky lékárna za kontrolovaných podmínek (15-25°C) spolu se záznamníkem dat (dataloggerem) pro každou dodávku.</p>

Zvláštní upozornění

Ne

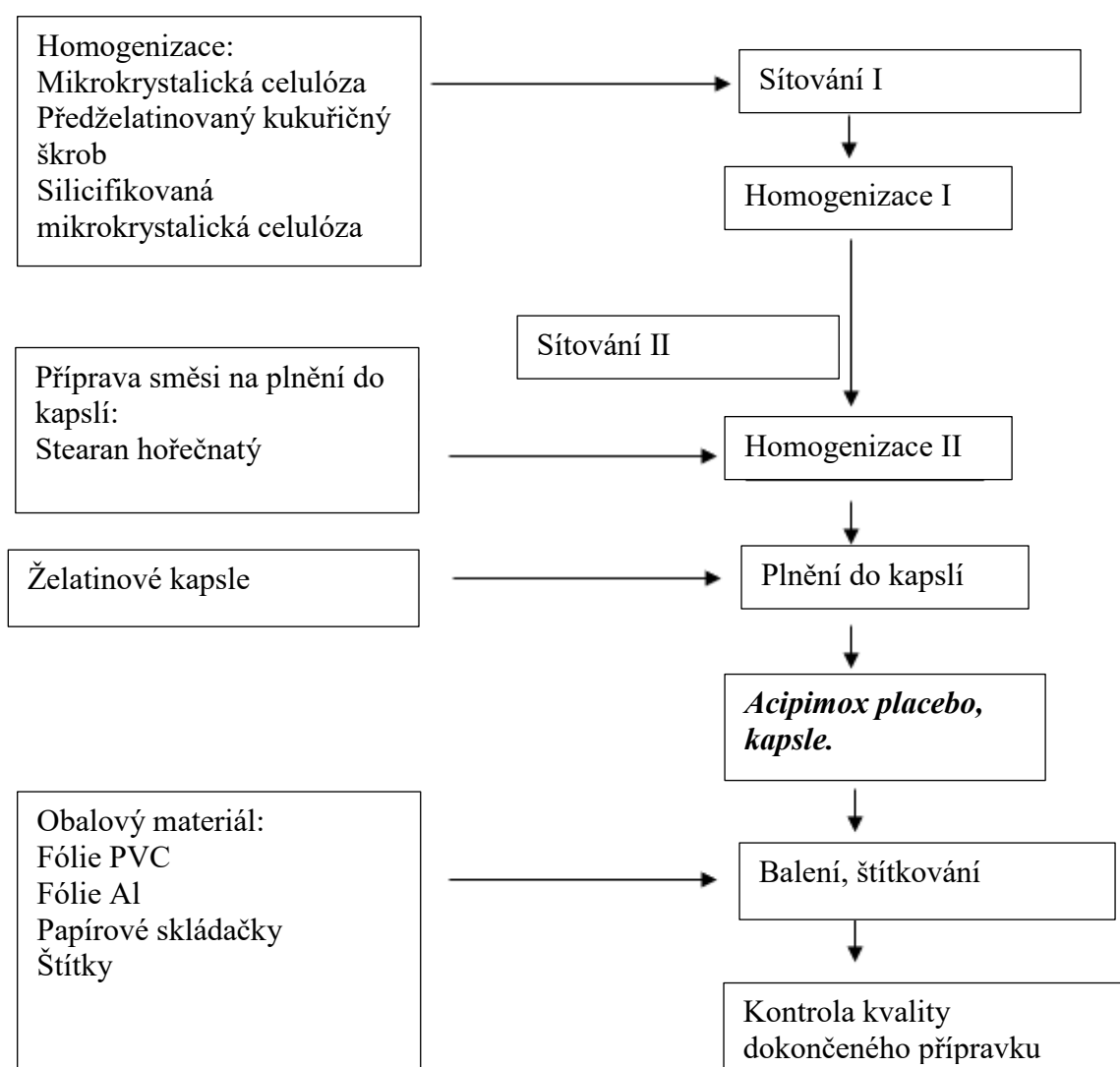
Výrobní operace

## Receptura šarže

Složení	Množství/šarže
Mikrokrytalická celulóza	7,2 kg
Předželatinovaný kukuřičný škrob	2,04 kg
Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza	0,03 kg
Stearan hořečnatý	0,18 kg
Kapsle	30 000 kusů

## Výrobní schéma

## Výrobní kroky



**Dodávky / Transparentnost dodavatelského řetězce**

	<b>Složení</b>	<b>Výrobce/dodavatel</b>
1.	Mikrokrytalická celulóza	Gujarat Microwax Pvt.Ltd., Unit 1:Survey No.291/1&2,Kalol-Mehs, Nandasan, Mehsana dis, Indie Rettenmaier & Soehne GmbH Co, Freiburger Str. 7, Weißenborn, Německo
2.	Předželatinovaný kukuřičný škrob	Colorcon Inc, 3702 East 21st Street, Indianapolis, USA
3.	Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza	Evonik Industries AG, Unterkanalstrasse 3, Rheinfelden, Německo
4.	Stearan hořečnatý	Peter Greven Nederland C.V., Edisonstraat 1, PG Venlo, Nizozemsko
5.	Kapsle	ACG Europe d.o.o, Frankopanska 79, Ludbreg, Chorvatská republika

**Specifikace**

Specifikace přípravku bude součástí souboru specifikací přípravku. Soubor specifikací přípravku připraví **dodavatel zakázky Zentiva**.

**Dokumentace**

Hlavní záznam o šarži pro výrobu volně loženého přípravku a primární balení připraví **dodavatel zakázky Zentiva**, který odpovídá rovněž za číslování šarží.

Následující **dokumentaci k šaržím** poskytne **dodavatel zakázky Zentiva zadavateli** na vyžádání nebo v případě, že je stanoveno jinak.

- Dokumentace souboru specifikací přípravku (PSF)
- Kopie záznamu o výrobě šarže
- Povinný je **certifikát o analýze a osvědčení o shodě** – vzor je uveden níže
- **Údaje o stabilitě volně loženého přípravku**
- Příslušná dokumentace výrobního procesu: Údaje IPC, grafika, štítky čistých zařízení atd. Vyšetřování a závěry u případných odchylek od schváleného výrobního procesu
- Nezpracované údaje

Štítky na blistry a finální balení

Každý blister bude označen štítkem dle následujícího vzoru:

Štítek na blister

<p>Acipimox 250 mg, placebo Hard capsules b. G010323 10 cps. – GMP batch PVC250//AI 0,020 Expiration date: 02/2027</p>
--

Štítek na krabičku

<p>Acipimox 250 mg, placebo Hard capsules b. G010323 30 cps. – GMP batch PVC250//AI 0,020 Expiration date: 02/2027</p>
--

**Podmínky skladování a přepravy**

Přípravek v sekundárním obalu bude odeslán **dodavateli zakázky lékárna** za kontrolovaných podmínek SVP (15-25°C).

Vzorky (placeba) budou zaslány dodavateli zakázky lékárna za kontrolovaných podmínek SVP (15-25°C).



**Odběr vzorků**

Minimální množství surovin, které má **dodavatel zakázky Zentiva** uchovávat jako referenční vzorky (2x úplná analýza podle platné specifikace).

Definované množství testovaného přípravku v primárním balení (2x úplná analýza podle platné specifikace) si ponechá jak **dodavatel zakázky Zentiva**, tak **dodavatel zakázky lékárna** jako referenční vzorky.

Jako retenční vzorky (1 finální balení testovaného přípravku) si ponechá jak **dodavatel zakázky Zentiva**, tak **dodavatel zakázky lékárna**.

Jak referenční tak retenční vzorky budou uchovávány ve vyhrazeném prostoru po dobu nejméně 2 let od ukončení příslušného klinického hodnocení.

**Postup pro uvolnění šarží**

Oštitkovaný přípravek v sekundárním balení uvolní **dodavatel zakázky Zentiva zadavateli** s certifikátem o analýze a osvědčením o shodě. – vzor je uveden níže.

**CERTIFICATE of CONFORMITY XX/YYYY**  
For clinical testing

Name of product:  
Strength:  
Dosage form:  
Batch number:  
Study code:  
EudraCT No:  
Protocol number:  
Importing country:  
Date of manufacture:  
Certificate of analysis:  
Expiry/Retest date:  
Package size and type:  
Storage conditions:

I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured, including packaging/labelling and quality control in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the product specification file for Investigational Medicinal Products and QA agreements. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP. This batch complies with the requirements of Article 62(1) of Regulation (EU) No 536/2014 and article 4 of Delegated Regulation 2017/1569.

No deviation influencing the quality of product was found. / Any deviations from the approved process, were fully evaluated and approved by authorized personnel.

Prague .....  
Qualified person

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37, Prague, Czech Republic  
Manufacturing Authorisation nr. : 25473/2/INS/98 in last variation

**Schválení zadavatele:**

Jméno: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
Datum a podpis\*: 26.5.2023

**Schválení dodavatele zakázky Zentiva**

Jméno: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
Datum a podpis\*: 8.6.2023

**Schválení dodavatele zakázky lékárna**

Jméno: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
Funkce: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx FNKV  
Datum a podpis\*: 1.6.2023

\* podepisují QP smluvních stran nebo pověřené osoby, případně zástupce smluvních stran pro kvalitu, pokud funkce QP neexistuje

**PŘÍLOHA Č. 5 – VYSOCE TOXICKÉ NEBO SENZIBILIZUJÍCÍ PŘÍPRAVKY**

---

Tato příloha má být podrobně popsána v související smlouvě o zajištění kvality specifické pro daný přípravek.

*nevztahuje se*

---

## PŘÍLOHA Č. 6 – DODATEČNÉ INFORMACE PRO ŘÍZENÍ ODCHYLEK A KONTROLY ZMĚN

### PŘÍKLADY KRITICKÝCH A ZÁVAŽNÝCH ODCHYLEK (SEZNAM NENÍ VYČERPÁVAJÍCÍ)

#### Kritická:

- Selhání simulace aseptického procesu
- Záměna přípravku
- Nedodržení kritických kroků nebo kritických atributů kvality (OOS) během výroby, kontroly nebo studií stability, jak je definováno v pokynech pro výrobu nebo kontrolu kvality
- Nesplnění požadavků ve třídě A
- Problém se stavem složek (tj. použití materiálu od nekvalifikovaného dodavatele nebo použití materiálu, který nebyl uvolněn)
- Záznamy o sterilizaci materiálu přicházejícího do styku s přípravkem, který se používá při aseptickém plnění, nejsou k dispozici.
- Použitá API, jejíž platnost vypršela (a nebyla znovu testována), nebo byla zamítnuta.

**Závažná:** odchylka v kvalitě, která může vést k odmítnutí přípravku a potenciálnímu zpoždění dodávek, musí být oznámena nejpozději při kontrole šarže KO (jak je definováno v článku 5)

- Nesplnění požadavků ve třídě B
- Provozní parametr mimo rozsah pro parametr definovaný jako nekritický, jak je definováno v pokynech k výrobě
- Problém při odběru vzorků
- Opakování méně závažných odchylek (několikanásobné opakování)
- Použití neschváleného referenčního standardu k testování API nebo léčivého přípravku.
- Nedostatečně vyškolený personál pro provádění testů sterility.
- Výroba byla zahájena bez uvolnění linky.
- Zkouška integrity filtru byla provedena pomocí zařízení bez zdokumentované kvalifikace instalace
- Hrubé pochybení personálu v kritickém aseptickém procesu.
- Tlakový diferenciál u aseptického plnění mimo stanovené limity.

#### Méně závažná:

- Zpoždění preventivní údržby
- Parametry výrobního procesu nebo údaje z monitorování životního prostředí dosáhnou alarmujících úrovní, ale jsou stále v přijatelném rozmezí
- Tlakový diferenciál v mycí zóně třídy D mimo stanovené limity

### POLOŽKY U KONTROLY ZMĚN (SEZNAM NENÍ VYČERPÁVAJÍCÍ)

#### Seznam změn vyžadujících schválení druhou stranou:

- volně ložený premix, specifikace materiálu,
- změna dodavatele jakéhokoli identifikovaného kritického materiálu (tj. API)
- specifikace obalového materiálu,
- specifikace volně loženého přípravku,
- výrobní operace,
- testovací operace, včetně omezené identifikace nebo omezeného testování materiálů
- certifikát o analýze a prohlášení o shodě,
- formulář osvědčení o shodě (pokud se používá),
- jakákoli jiná změna oproti specifikacím a technickým podmínkám (příloha č. 4), která by mohla ovlivnit kvalitu přípravku nebo jeho registrační status,
- změna přípravku uvedeného v příloze č. 5

#### Seznam změn vyžadujících informování druhé strany:

Klíčoví pracovníci (jakákoli změna týkající se odpovědných pracovníků)

- Zařízení (včetně počítačových a automatizovaných systémů a hardwaru), které může ovlivnit kvalitu přípravku nebo regulační podání
- Kontroly zařízení, technického vybavení a životního prostředí
- Hlavní záznam o šarži
- Jakýkoli (počítačový) systém a software používaný k uchovávání, archivaci nebo vyhledávání dokumentů a záznamů o SxP,

#### Schválení zadavatele:

Jméno: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Datum a podpis\*: 26.5.2023

**Schválení dodavatele zakázky Zentiva**

Jméno: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Funkce: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Datum a podpis\*: 8.6.2023

**Schválení dodavatele zakázky lékárna**

Jméno: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Funkce: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX FNKV

Datum a podpis\*: 1.6.2023

\* podepisují QP smluvních stran nebo pověřené osoby, případně zástupce smluvních stran pro kvalitu, pokud funkce QP neexistuje

**PŘÍLOHA Č. 7 – KVALITA A BEZPEČNOST MATERIÁLU A PŘÍPRAVKŮ**

---

Tato příloha má být podrobně popsána v související smlouvě o zajištění kvality specifické pro daný přípravek.

Pokud se to vyžaduje, měl by **dodavatel zakázky** poskytnout **zadavateli** prohlášení týkající se následujících témat pro každý přípravek, a to na základě informací o materiálu:

1. Původ přípravku
2. Zbytková rozpouštědla
3. BSE/TSE
4. Virová bezpečnost
5. Shoda s ICHQ3D
6. Ošetření dřevěných palet

**Schválení zadavatele:**

Jméno: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
Datum a podpis\*: 26.5.2023

**Schválení dodavatele zakázky Zentiva**

Jméno: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
Datum a podpis\*: 8.6.2023

**Schválení dodavatele zakázky lékárna**

Jméno: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
Funkce: Xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx FNKV  
Datum a podpis\*: 1.6.2023

*\* podepisují QP smluvních strana nebo pověřené osoby, případně zástupce smluvních stran pro kvalitu, pokud funkce QP neexistuje*