II

(Незаконодателни актове)

РЕГЛАМЕНТИ

ДЕЛЕГИРАН РЕГЛАМЕНТ (ЕС) № 1252/2014 НА КОМИСИЯТА

от 28 май 2014 година

за допълнение на Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета по отношение на принципите и насоките за добра производствена практика за активни вещества за лекарствени продукти за хуманна употреба

(текст от значение за ЕИП)

ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ,

като взе предвид Договора за функционирането на Европейския съюз,

като взе предвид Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба ([1]), и по-специално член 47, трета алинея от нея,

като има предвид, че:

(1) Всички активни вещества, произведени в Съюза, включително активните вещества, предназначени за износ, следва да се произвеждат в съответствие с принципите и насоките за добра производствена практика за активни вещества, определени в публикуваните от Комисията технически насоки относно производството на активни вещества. Съществува необходимост принципите и насоките за добра производствена практика за активни вещества да се определят в правно обвързващ акт.

(2) С цел да се насърчи използването на хармонизирани стандарти на световно равнище следва да бъдат определени принципи и насоки за добра производствена практика за активни вещества в съответствие с насоките за активни вещества, установени от Международната конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба.

(3) Принципите и насоките за добра производствена практика следва да бъдат определени по отношение на всички въпроси, операции и процеси, които имат основно значение за определяне на качеството на активните вещества, например управление на качеството, персонал, помещения и оборудване, документация, управление на материалите, производство, контрол на качеството на производствения процес, опаковане, етикетиране, мерки за лабораторен контрол, връщане, оплаквания и изземване, възлагане на производители по договори и преопаковане. С цел да се гарантира спазването на тези принципи и насоки от страна на производителите на активни вещества следва да се изиска създаването и въвеждането на ефикасна система за управление на качеството на тези вещества.

(4) Персоналът, който работи в нехигиенични условия, облечен е с неподходящо облекло или извършва потенциално замърсяващи дейности в производствената зона, може да влоши качеството на активното вещество. Това следва да се предотврати чрез прилагането на подходящи за производствените операции хигиенни и здравни навици. Тези практики следва да бъдат предвидени в системата за управление на качеството, установена от производителя на активното вещество.

(5) За да се гарантира необходимото качество на активното вещество, е необходимо потенциалното замърсяване и кръстосаното замърсяване да бъдат сведени до минимум, като се изисква да се използват специално предвидени за тази цел съоръжения, производствени процеси и контейнери, както и подходящи мерки за контрол на замърсяването.

([1]) ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

(6) При производството на вредни за човешкото здраве активни вещества е особено важно да се предотврати кръстосаното замърсяване. Замърсяването на други продукти със силно сенсибилизиращи активни вещества би могло да представлява сериозна заплаха за общественото здраве, тъй като излагането на въздействието на тези вещества много често води до развитие на свръхчувствителност и алергични реакции. По тази причина производството на такива активни вещества следва да бъде разрешено единствено в отделни производствени зони. За производството на активни вещества, които могат да бъдат вредни за човешкото здраве поради тяхната активност или заразен или токсичен характер, може да бъде необходимо използването на отделни производствени зони. За тези вещества производителят следва да извърши оценка на рисковете за човешкото здраве и на необходимостта от отделни производствени зони.

(7) За да улесни проследяването, идентифицирането и решаването на възможни проблеми с качеството, както и за да провери съответствието с добрата производствена практика, производителят следва да води подробна писмена документация за всички извършвани процеси, които са свързани с производството на активни вещества, включително за отклоненията от тези процеси.

(8) За да гарантират, че лекарствените продукти отговарят на съответните стандарти за качество, безопасност и ефикасност, и за да осигурят защита на общественото здраве, производителите на дадено активно вещество следва незабавно да съобщават на производителите на лекарствени продукти, използващи това активно вещество, за всички промени, които могат да повлияят на неговото качество.

(9) Трябва да съществуват подходящи процедури за регистриране и проверка на оплаквания, свързани с качеството, както и за изземване на продукти, за да може бързо да се преодоляват опасения, свързани с качеството, и да се премахват от пазара активни вещества, които не отговарят на стандартите за качество или представляват сериозна заплаха за общественото здраве.

(10) Когато производителят на активното вещество поверява част от производството на друга страна, е важно отговорностите на тази друга страна за спазването на добрите производствени практики и мерките за качество да бъдат изяснени в писмен вид.

(11) Добрите производствени практики трябва да се прилагат в процеса на преопаковане и преетикетиране, за да се избегне неправилното етикетиране или замърсяването на активните вещества в този процес,

ПРИЕ НАСТОЯЩИЯ РЕГЛАМЕНТ:

Член 1

Обхват

В настоящия регламент се установяват принципите и насоките за добра производствена практика за активни вещества за лекарствени продукти за хуманна употреба, включително за активни вещества, предназначени за износ.

Член 2

Определения

За целите на настоящия регламент се прилагат следните определения:

1) „производство“ означава цялостна или частична операция с цел получаване на материали, продукти, опаковане, преопаковане, етикетиране, преетикетиране, контрол на качеството или пускане в продажба на активно вещество и свързаните с това мерки за контрол;

2) „изходен материал на активно вещество“ означава всяко вещество, от което се произвежда или извлича активно вещество;

3) „междинен продукт на активното вещество“ означава вещество, получено по време на производството на активно вещество и предназначено за допълнително обработване;

4) „суровина“ означава вещество, реагент или разтворител, предназначени за употреба при производството на активно вещество и от които активното вещество не се произвежда или извлича пряко.

Член 3

Управление на качеството

1. Производителите на активни вещества („производителят“) създават, документират и прилагат ефикасна система за управление на качеството на тези вещества по време на извършваните от тях производствени операции („производствения процес“). Системата предвижда активно участие на управленския и производствения персонал.

Системата гарантира, че активните вещества отговарят на спецификациите за тяхното качество и чистота, установени в съответствие с член 12, параграф 1.

Системата включва управление на риска при качеството.

2. Производителят назначава звено по качеството, което е независимо от производственото звено и отговаря за осигуряването и контрола на качеството.

3. Производителят извършва редовни вътрешни одити и последващи действия по направените констатации.

Член 4

Персонал

1. Производителят осигурява достатъчен на брой персонал с необходимата квалификация, придобита чрез образование, обучение или опит, който да осъществява и контролира производството на активни вещества.

2. Персоналът поддържа добри санитарни и хигиенни условия в производствената зона. Членовете на персонала не получават достъп до производствената зона, ако:

а) страдат от инфекциозно заболяване или имат открити лезии или други дерматологични състояния по открита повърхност на тялото, които могат да окажат отрицателно въздействие върху качеството и чистотата на активното вещество;

б) носят облекло, което е видимо замърсено, не защитава активното вещество от потенциално замърсяване от персонала или не предпазва персонала от излагане на активни вещества, които са потенциално вредни за човешкото здраве;

в) към момента на влизане в производствената зона извършват дейности, които биха могли да замърсят или да влошат по друг начин качеството на активното вещество.

Член 5

Сгради и съоръжения

1. Сградите и съоръженията, които се използват за производството на активни вещества, са разположени, проектирани и изградени така, че да са подходящи за планираните операции и да улесняват почистването и поддръжката, като се имат предвид типът и етапът на производството, за който се използват.

Съоръженията и движението на материалите и на персонала в тях са планирани по начин, чрез който се гарантира, че различните вещества и материали се държат отделно и не се замърсяват помежду си.

2. Сградите се обслужват и ремонтират правилно и се поддържат чисти.

3. Силно сенсибилизиращите активни вещества се произвеждат в отделни производствени зони.

При извършването на производствени операции производителят преценява необходимостта от отделни производствени зони за други активни вещества, които могат да бъдат вредни за човешкото здраве поради тяхната активност или заразен или токсичен характер. Преценката включва оценка на риска за човешкото здраве от съответните активни вещества, като се вземат предвид тяхната активност, токсичност, инфекциозност и съществуващите процедури за минимизиране на риска. Преценката се документира в писмен вид.

Когато преценката показва риск от увреждане на човешкото здраве, активното вещество се произвежда в отделни производствени зони.

Член 6

Оборудване

1. Оборудването, използвано при производството на активни вещества, се проектира, оразмерява и разполага по подходящ начин в зависимост от предвидената употреба, почистване, поддръжка и когато е целесъобразно — санитарна обработка.

Конструкцията на оборудването и работата с него не трябва да позволяват повърхностите, които влизат в контакт със суровините, изходните материали на активните вещества, междинните продукти на активните вещества или самите активни вещества, да променят тяхното качество до такава степен, че да не отговарят на спецификациите, установени в съответствие с член 12, параграф 1.

2. Производителят изготвя писмени процедури за почистването на оборудването и последващата проверка на неговата годност за употреба в производствения процес.

3. Оборудването за контрол, претегляне, измерване, наблюдение и изпитване, което има основно значение за осигуряване на качеството на активното вещество, се калибрира в съответствие с писмените процедури и по утвърден график.

Член 7

Документация и записи

1. Производителят изготвя и поддържа система за документиране и писмени процедури, обхващащи производствения процес.

Всички документи, свързани с производствения процес, се изготвят, преглеждат, одобряват и разпространяват в съответствие с писмените процедури.

Производителят поддържа архив най-малко за следните елементи, свързани с производствения процес:

1) почистване и използване на оборудването;

2) произход на суровините, изходните материали и междинните продукти на активното вещество;

3) мерки за контрол на суровините, изходните материали и междинните продукти на активното вещество;

4) използване на суровините, изходните материали и междинните продукти на активното вещество;

5) етикетиране на активните вещества и опаковъчните материали;

6) основни производствени инструкции;

7) производство и контрол на партидите;

8) лабораторен контрол.

Издаването, преразглеждането, замяната и оттеглянето на документи, свързани с производствения процес, подлежат на контрол, като се поддържат записи за тяхното преразглеждане, замяна и оттегляне.

2. Всички свързани с качеството дейности, извършвани по време на производствения процес, се документират в момента на изпълнението им. Всяко отклонение от писмените процедури, посочени в член 7, параграф 1, се документира и мотивира. При отклонения, които засягат качеството на активното вещество или заради които активното вещество не отговаря на спецификациите, посочени в член 12, параграф 1, се прави съответна проверка, а резултатите и заключенията от проверката се документират.

3. След извършването на производствените операции и операциите по контрол производителят съхранява всички записи за тях най-малко в продължение на една година след изтичане на срока на годност на партидата. За активно вещество, за което са определени дати на повторно изпитване, производителят съхранява записите най-малко три години след като цялата партидата е пусната на пазара.

Член 8

Управление на материалите

1. Производителят разполага с писмени процедури, които имат за цел да се осигури качеството на входящите материали и обхващат следните елементи:

1) получаване;

2) идентифициране;

3) карантина;

4) складиране;

5) боравене;

6) вземане на проби;

7) изпитване;

8) одобрение;

9) отхвърляне.

2. Производителят разполага със система за оценяване на доставчиците на материалите от основно значение.

Член 9

Производство и контрол по време на производството

1. Производствените операции подлежат на мерки за контрол, чрез които се наблюдава и коригира производственият процес или се удостоверява, че активното вещество отговаря на спецификациите за качество и чистота в съответствие с член 12, параграф 1. Производствените операции, които са от решаващо значение, за да се гарантира, че активното вещество отговаря на спецификациите за качество, посочени в член 12, параграф 1, се извършват под визуалния надзор на квалифициран персонал или се подлагат на еквивалентен контрол.

2. Претеглянето и измерването на суровините и изходните материали на активното вещество са точни и се извършват по начин, който не оказва влияние върху тяхната годност за употреба.

3. Производствените операции, включително всяка операция след пречистването на междинните продукти на активното вещество или на самото активно вещество, се извършват по начин, при който суровините, изходните материали и междинните продукти на активното вещество, както и самите активни вещества не могат да бъдат замърсени от други материали.

Член 10

Опаковане и етикетиране

1. Контейнерите осигуряват достатъчна защита срещу влошаване на качеството или замърсяване на активното вещество от момента на опаковане на активното вещество до момента на неговото използване в производството на лекарствени продукти.

2. Складирането, отпечатването и използването на етикетите върху опаковките на активните вещества подлежат на контрол. Етикетите съдържат необходимата информация, която потвърждава качеството на активното вещество.

Член 11

Пускане на пазара

Активно вещество се пуска на пазара едва след като звеното по качеството разреши да бъде пуснато в продажба.

Член 12

Лабораторен контрол

1. Производителят изготвя спецификации за качеството и чистотата на произвежданите от него активни вещества, както и за суровините, изходните материали и междинните продукти на активното вещество, използвани в този процес.

2. Провеждат се лабораторни изпитвания, за да се провери съответствието със спецификациите, посочени в параграф 1.

Производителят издава сертификати за анализ за всяка партида активно вещество по искане на:

а) компетентните органи на държава членка;

б) производителите на активни вещества, на които активното вещество се доставя пряко или непряко за по-нататъшна преработка, опаковане, преопаковане, етикетиране или преетикетиране на активното вещество;

в) дистрибуторите и посредниците на активните вещества;

г) производителите на лекарствени продукти, на които активното вещество се доставя пряко или непряко.

3. Производителят следи за стабилността на активното вещество чрез проучвания на стабилността. Датите на изтичане на срока на годност или на повторно изпитване на активните вещества се определят въз основа на оценка на данните, получени от проучванията на стабилността. Идентифицираните по надлежния начин проби на активното вещество се съхраняват в съответствие с плана за вземане на проби, установен въз основа на срока на годност на активното вещество.

Член 13

Валидиране

Производителят създава и прилага политика за валидиране на процесите и процедурите, които са от основно значение, за да се гарантира, че активното вещество отговаря на спецификациите за качество и чистота, установени в съответствие с член 12, параграф 1.

Член 14

Контрол на промените

1. Преди да извърши промени в производствения процес, които могат да повлияят на производството и контрола на активното вещество, производителят извършва оценка на потенциалното им въздействие върху качеството на активното вещество.

2. Промени в производствения процес, които имат отрицателно въздействие върху качеството на активното вещество, не се извършват.

3. Производителят на активно вещество незабавно уведомява производителите на лекарствени продукти, които снабдява с активното вещество, за всички промени в производствения процес, които могат да повлияят на качеството на активното вещество.

Член 15

Отхвърляне и връщане

1. Партидите с активни вещества и междинни продукти на активни вещества, които не отговарят на спецификациите, установени в съответствие с член 12, параграф 1, се отхвърлят, обозначават се като такива и се поставят под карантина.

2. Производител, който повторно обработва или преработва отхвърлени партиди от активното вещество, които не отговарят на спецификациите, или възстановява суровини и разтворители за повторна употреба в производствения процес, спазва процедурите, установени в съответствие с член 7, параграф 1, и извършва подходящи мерки за контрол, за да гарантира, че:

а) повторно обработеното или преработеното активно вещество отговаря на изискванията за качество, установени в съответствие с член 12, параграф 1;

б) възстановените суровини и разтворители са подходящи за употребата, за която са предвидени в производствения процес.

3. Върнатите активни вещества се обозначават като такива и се поставят под карантина.

Член 16

Оплаквания и изземване

1. Производителят документира и проверява всички оплаквания, свързани с качеството.

2. Производителят установява процедури за изземване на активните вещества от пазара.

3. В случай че иззетото активно вещество представлява сериозна заплаха за общественото здраве, производителят незабавно информира компетентните органи.

Член 17

Производство по договор

1. Производствена операция или свързана с нея операция, която трябва да се извърши от името на производителя на активното вещество от друга страна („производител по договор“), е предмет на писмен договор.

В договора ясно се определят отговорностите на производителя по договор с оглед на добрата производствена практика.

2. Производителят на активното вещество упражнява контрол с цел да се гарантира, че при операциите, извършвани от производителя по договор, се спазва добрата производствена практика.

3. Производствена операция или свързана с нея операция, която е възложена на производител по договор, не се възлага на трета страна без писменото съгласие на производителя на активното вещество.

Член 18

Преопаковане

Когато активното вещество се преопакова от производител в контейнер, който се различава от оригиналния контейнер по обем, по материала, от който е направен, или по непрозрачност за светлина, производителят извършва проучвания на стабилността на активното вещество и въз основа на проучванията определя дата на изтичане на срока на годност или на повторно изпитване.

Член 19

Влизане в сила

Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след публикуването му в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Прилага се от 25 май 2015 г.

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави членки.

Съставено в Брюксел на 28 май 2014 година.

За Комисията

Председател

José Manuel BARROSO