II.

(Nezakonodavni akti)

UREDBE

DELEGIRANA UREDBA KOMISIJE (EU) br. 1252/2014

od 28. svibnja 2014.

o dopuni Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u pogledu načela i smjernica dobre proizvođačke prakse za djelatne tvari za lijekove za humanu primjenu

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Direktivu 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu ([1]), a posebno njezin članak 47. treći stavak,

budući da:

(1) Sve djelatne tvari proizvedene u Uniji, uključujući djelatne tvari namijenjene izvozu, treba proizvoditi u skladu s načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse za djelatne tvari koje su trenutačno utvrđene tehničkim smjernicama o proizvodnji djelatnih tvari koje objavljuje Komisija. Potrebno je utvrditi načela i smjernice dobre proizvođačke prakse za djelatne tvari u zakonski obvezujućem aktu.

(2) U svrhu promicanja primjene usklađenih standarda na globalnoj razini, načela i smjernice dobre proizvođačke prakse za djelatne tvari treba uskladiti sa smjernicama za djelatne tvari koje utvrđuje Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih uvjeta za registraciju lijekova za humanu primjenu.

(3) Načela i smjernice dobre proizvođačke prakse trebali bi biti utvrđeni u vezi sa svim pitanjima, postupcima i procesima koji su ključni za utvrđivanje kvalitete djelatnih tvari, kao što je upravljanje kvalitetom, osoblje, prostorije i oprema, dokumentacija, upravljanje materijalima, proizvodnja, ispitivanja kvalitete tijekom proizvodnje, pakiranje, označivanje, laboratorijske kontrole, povrati, tužbe i povlačenja, ugovaranja i prepakiranja. Kako bi se osiguralo poštivanje tih načela i smjernica, od proizvođača djelatnih tvari treba zahtijevati da uspostave i provedu učinkovit sustav za upravljanje kvalitetom tih tvari.

(4) Osoblje u nesanitetskim uvjetima koje nosi neprikladnu odjeću ili obavlja moguće kontaminirajuće aktivnosti u proizvodnom području može ugroziti kvalitetu djelatne tvari. To je potrebno spriječiti uspostavom sanitetskih i zdravstvenih navika koje su primjerene obavljenim proizvodnim aktivnostima. Te prakse moraju biti obuhvaćene sustavom za upravljanje kvalitete koji utvrđuje proizvođač djelatne tvari.

(5) U svrhu osiguranja odgovarajuće kvalitete djelatne tvari, potrebno je smanjiti moguću kontaminaciju i križnu kontaminaciju zahtijevanjem uporabe objekata, proizvodnih procesa i spremnika koji su za to namijenjeni te primjerenih kontrola kontaminacije.

([1]) SL L 311, 28.11.2001., str. 67.

(6) Od posebne je važnosti spriječiti križnu kontaminaciju pri proizvodnji djelatnih tvari štetnih za ljudsko zdravlje. Kontaminacija ostalih proizvoda s visokosenzibilizirajućim djelatnim tvarima mogla bi biti ozbiljna prijetnja javnom zdravlju jer izlaganje tim tvarima vrlo često dovodi do pojave hipersenzitivnih i alergijskih reakcija. Stoga proizvodnju tih djelatnih tvari treba dopustiti samo u zasebnim proizvodnim područjima. Uporaba zasebnih proizvodnih područja mogla bi biti potrebna i u proizvodnji djelatnih tvari potencijalno štetnih za ljudsko zdravlje zbog njihove snage ili infektivne ili toksične prirode. Za te je tvari potrebno da proizvođač procijeni postoji li rizik za ljudsko zdravlje i jesu li potrebna zasebna proizvodna područja.

(7) Radi lakšeg praćenja, otkrivanja i rješavanja mogućih problema s kvalitetom te radi provjere usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom, potrebno je da proizvođač vodi detaljnu pismenu evidenciju svih procesa koje obavlja a koji se odnose na proizvodnju djelatnih tvari, uključujući odstupanja od tih procesa.

(8) Kako bi se osigurali primjereni standardi kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti lijekova te zaštitilo javno zdravlje, potrebno je da proizvođači djelatne tvari proizvođačima lijekova koji upotrebljavaju djelatnu tvar bez odgađanja jave sve promjene koje mogu utjecati na kvalitetu djelatne tvari.

(9) Potrebno je uvesti primjerene postupke za bilježenje i istraživanje pritužbi u vezi s kvalitetom i obavljati povlačenja proizvoda radi brzog rješavanja problema s kvalitetom i s tržišta ukloniti djelatne tvari koje nisu u skladu sa standardima kvalitete ili su ozbiljna prijetnja javnom zdravlju.

(10) Kada proizvođač djelatne tvari povjeri dio proizvodnje drugoj osobi, važno je u pismenom obliku objasniti odgovornosti te druge osobe u pogledu usklađenosti s dobrim proizvođačkim praksama i mjerama kvalitete.

(11) Primjena dobrih proizvođačkih praksi na proces prepakiranja i ponovnog označivanja potrebna je kako bi se izbjeglo krivo označivanja djelatnih tvari ili njihova kontaminacija u tom procesu,

DONIJELA JE OVU UREDBU:

Članak 1.

Područje primjene

Ovom se Uredbom utvrđuju načela i smjernice dobre proizvođačke prakse za djelatne tvari za lijekove za humanu primjenu, uključujući djelatne tvari namijenjene izvozu.

Članak 2.

Definicije

Za potrebe ove Uredbe primjenjuju se sljedeće definicije:

1. „proizvodnja” znači cjelokupan ili djelomičan postupak zaprimanja materijala, proizvodnje, pakiranja, prepakiranja, označivanja, ponovnog označivanja, kontrole kvalitete ili stavljanja u promet djelatnih tvari i povezane kontrole;

2. „polazni materijal djelatne tvari” znači svaka tvar od koje se djelatna tvar proizvodi ili izuzima;

3. „međuproizvod djelatne tvari” znači tvar koja se dobiva tijekom proizvodnje neke djelatne tvari i koja je namijenjena za daljnju preradu;

4. „sirovina” znači svaka tvar, reagens ili otapalo namijenjeni za uporabu u proizvodnji djelatne tvari i od koje se djelatna tvar izravno ne proizvodi ili izuzima.

Članak 3.

Upravljanje kvalitetom

1. Proizvođači djelatnih tvari („proizvođač") uspostavljaju, dokumentiraju i provode učinkovit sustav za upravljanje kvalitetom tih tvari tijekom proizvodnih postupaka koje obavljaju („proizvodni postupak"). Sustav omogućuje aktivno sudjelovanje rukovodećeg i proizvodnog osoblja.

Sustavom se osigurava usklađenost djelatnih tvari sa specifikacijama za njihovu kvalitetu i čistoću utvrđenima u skladu s člankom 12. stavkom 1.

Sustav uključuje kvalitetno upravljanje rizikom.

2. Proizvođač imenuje jedinicu za kvalitetu u čijoj je nadležnosti osiguranje kvalitete i kontrola kvalitete, a koja je neovisna o proizvodnoj jedinici.

3. Proizvođač provodi redovne unutarnje revizije i kontrole nalaza.

Članak 4.

Osoblje

1. Proizvođač osigurava dovoljan broj zaposlenika s potrebnom stručnom spremom stečenom obrazovanjem, osposobljavanjem ili iskustvom za obavljanje i nadzor proizvodnje djelatnih tvari.

2. Osoblje primjenjuje dobre sanitetske i higijenske mjere u proizvodnom području. Osoblje ne smije pristupiti proizvodnom području ako:

(a) boluje od zarazne bolesti ili ima otvorene ozljede ili druga dermatološka stanja na izloženoj površini tijela koja bi mogla negativno utjecati na kvalitetu i čistoću djelatne tvari;

(b) nosi odjeću koja je vidljivo nečista ili ne štiti djelatnu tvar od moguće kontaminacije koja dolazi od osoblja ili ne štiti osoblje od izlaganja djelatnim tvarima koje mogu biti štetne za ljudsko zdravlje;

(c) u trenutku ulaska u proizvodno područje, obavljaju aktivnosti kojima bi se mogla kontaminirati ili drukčije ugroziti kvaliteta djelatne tvari.

Članak 5.

Zgrade i objekti

1. Zgrade i objekti koji se upotrebljavaju u proizvodnji djelatnih tvari smješteni su, projektirani i građeni tako da odgovaraju namijenjenim postupcima i omogućuju lakše čišćenje i održavanje u pogledu vrste i faze proizvodnje za koje se zgrade i objekti upotrebljavaju.

Objekti i protok materijala i osoblja kroz objekte projektiraju se na način kojim se osigurava da se različite tvari i materijali čuvaju odvojeno i ne kontaminiraju jedni druge.

2. Zgrade se propisno održavaju i popravljaju te se održavaju u čistom stanju.

3. Visokosenzibilizirajuće djelatne tvari proizvode se u zasebnim proizvodnim područjima.

Pri obavljanju proizvodnih postupaka, proizvođač procjenjuje potrebu za zasebnim proizvodnim područjima za ostale djelatne tvari potencijalno štetne za zdravlje ljudi zbog njihove snage ili zbog njihove infektivne ili toksične prirode. Procjenom se ocjenjuje smatraju li se te djelatne tvari rizikom za zdravlje ljudi uzimajući u obzir snagu, toksičnost, infektivnost djelatne tvari i uspostavljene postupke za smanjenje rizika. Procjena se dokumentira u pismenom obliku.

Kada procjena pokaže da postoji rizik od štete za ljudsko zdravlje, djelatna tvar mora se proizvoditi u zasebnim proizvodnim područjima.

Članak 6.

Oprema

1. Oprema upotrijebljena u proizvodnji djelatnih tvari primjereno se planira, razmjerava i smješta za njezinu namjenu, čišćenje, održavanje i, prema potrebi, sanitaciju.

Oprema se sastavlja i njome se rukuje tako da površine koje dolaze u dodir sa sirovinama, polaznim materijalima djelatne tvari, međuproizvodima djelatne tvari ili djelatnim tvarima ne mijenjaju kvalitetu sirovina, polaznih materijala djelatne tvari, međuproizvoda djelatne tvari ili djelatnih tvari do mjere do koje oni više nisu u skladu sa specifikacijama utvrđenima u skladu s člankom 12. stavkom 1.

2. Proizvođač utvrđuje pismene postupke za čišćenje opreme i naknadnu provjeru odgovara li ona primjeni u proizvodnom procesu.

3. Oprema za kontrolu, vaganje, mjerenje, nadzor i ispitivanje koja je ključna za osiguranje kvalitete djelatne tvari prilagođuje se u skladu s pismenim postupcima i utvrđenim rasporedom.

Članak 7.

Dokumentacija i evidencija

1. Proizvođač uspostavlja i vodi sustav dokumentacije i pismene postupke kojima je obuhvaćen proizvodni proces.

Svi dokumenti povezani s proizvodnim procesom pripremaju se, pregledavaju, odobravaju i distribuiraju u skladu s pismenim postupcima.

Proizvođač vodi evidenciju o najmanje sljedećim elementima povezanima s proizvodnim procesom:

1. čišćenje i uporaba opreme;

2. podrijetlo sirovina, polaznih materijala djelatne tvari i međuproizvoda djelatne tvari;

3. kontrole u pogledu sirovina, polaznih materijala djelatne tvari i međuproizvoda djelatne tvari;

4. uporaba sirovina, polaznih materijala djelatne tvari i međuproizvoda djelatne tvari;

5. označivanje djelatnih tvari i materijala za pakiranje;

6. glavne proizvodne upute;

7. proizvodnja i kontrola serija;

8. laboratorijske kontrole.

Izdavanje, revidiranje, zamjena i povlačenje dokumenata u vezi s proizvodnim procesom kontrolira se, a zapisi o njihovom revidiranju, zamjeni i povlačenju čuvaju se.

2. Sve aktivnosti povezane s kvalitetom izvršene tijekom proizvodnog procesa bilježe se u vrijeme kada se obavljaju. Dokumentira i objašnjava se svako odstupanje od pismenih postupaka iz članka 7. stavka 1. Odstupanja koja utječu na kvalitetu djelatne tvari ili sprečavaju njezinu usklađenost sa specifikacijama iz članka 12. stavka 1. istražuju se, a istraga i njezini zaključci dokumentiraju se.

3. Nakon provedbe postupaka proizvodnje i kontrole, proizvođač čuva svu evidenciju o proizvodnji i kontroli najmanje godinu dana nakon datuma isteka serije. Za djelatnu tvar s datumima ponovnog ispitivanja, proizvođač čuva evidenciju najmanje tri godine nakon što je potpuna serija stavljena na tržište.

Članak 8.

Upravljanje materijalom

1. Proizvođač ima uspostavljene pismene postupke za osiguranje kvalitete ulaznog materijala koji obuhvaćaju sljedeće elemente:

1. primanje;

2. identifikaciju;

3. karantenu;

4. skladištenje;

5. rukovanje;

6. uzimanje uzorka;

7. ispitivanje;

8. odobravanje;

9. odbacivanje.

2. Proizvođač ima uspostavljen sustav za ocjenjivanje dobavljača ključnih materijala.

Članak 9.

Proizvodnja i kontrola tijekom proizvodnje

1. Proizvodni postupci podliježu kontrolama radi nadzora i prilagodbe proizvodnog procesa ili provjere usklađenosti djelatne tvari sa specifikacijama kvalitete i čistoće iz članka 12. stavka 1. Proizvodni postupci koji su ključni za osiguranje usklađenosti djelatne tvari sa specifikacijama kvalitete iz članka 12. stavka 1. izvršavaju se pod vizualnim nadzorom stručnog osoblja ili podliježu jednakovrijednoj kontroli.

2. Vaganje i mjerenje sirovina i polaznih materijala djelatne tvari precizno je i provodi se na način koji ne utječe na njihovu prikladnost za uporabu.

3. Proizvodni postupci, uključujući svaki postupak nakon pročišćavanja međuproizvoda djelatne tvari ili djelatne tvari, provode se na način kojim se sprečava kontaminacija sirovina, polaznih materijala djelatne tvari, međuproizvoda djelatne tvari i djelatnih tvari drugim materijalima.

Članak 10.

Pakiranje i označivanje

1. Spremnici pružaju odgovarajuću zaštitu od propadanja ili kontaminacije djelatne tvari od trenutka kada je djelatna tvar pakirana do trenutka njezine primjene u proizvodnji lijekova.

2. Kontrolira se skladištenje, tiskanje i uporaba oznaka na pakiranju djelatne tvari. Oznake sadržavaju informacije potrebne za osiguranje kvalitete djelatne tvari.

Članak 11.

Stavljanje na tržište

Djelatna tvar stavlja se na tržište tek nakon što je jedinica za kvalitetu pusti u prodaju.

Članak 12.

Laboratorijske kontrole

1. Proizvođač utvrđuje specifikacije za kvalitetu i čistoću djelatnih tvari koje proizvodi i za sirovine, polazne materijale djelatne tvari i međuproizvode djelatne tvari upotrijebljene u tom procesu.

2. Provode se laboratorijska ispitivanja radi provjere usklađenosti sa specifikacijama iz stavka 1.

Proizvođač izdaje potvrde o analizi za svaku seriju djelatne tvari na zahtjev:

(a) nadležnih tijela države članice;

(b) proizvođača djelatnih tvari koji se izravno ili neizravno opskrbljuju djelatnom tvari u svrhu daljnje prerade, pakiranja, prepakiranja, označivanja ili ponovnog označivanja djelatne tvari;

(c) distributera i posrednika djelatnih tvari;

(d) proizvođača lijekova koji se izravno ili neizravno opskrbljuju djelatnom tvari.

3. Proizvođač nadzire stabilnost djelatne tvari s pomoću studija o stabilnosti. Datumi za istek ili ponovno ispitivanje djelatnih tvari utvrđuju se na temelju ocjene podataka dobivenih iz studija o stabilnosti. Primjereno utvrđeni uzorci djelatne tvari čuvaju se u skladu s planom odabira uzorka utvrđenim na temelju vijeka trajanja djelatne tvari.

Članak 13.

Utvrđivanje valjanosti

Proizvođač uspostavlja i provodi politiku utvrđivanja valjanosti za one procese i postupke koji su ključni za osiguravanje usklađenosti djelatne tvari sa specifikacijama kvalitete i čistoće utvrđenima u skladu s člankom 12. stavkom 1.

Članak 14.

Kontrola promjene

1. Prije provedbe određenih promjena proizvodnog procesa koje bi mogle utjecati na proizvodnju i kontrolu djelatne tvari proizvođač ocjenjuje mogući utjecaj tih promjena.

2. Promjene proizvodnog procesa koje negativno utječu na kvalitetu djelatne tvari ne provode se.

3. Proizvođač djelatne tvari bez odgađanja obavješćuje proizvođače lijekova koje opskrbljuje djelatnom tvari o svim promjenama proizvodnog procesa koje mogu utjecati na kvalitetu djelatne tvari.

Članak 15.

Odbacivanje i povrati

1. Serije djelatnih tvari i međuproizvoda djelatne tvari koje nisu u skladu sa specifikacijama utvrđenim u skladu s člankom 12. stavkom 1. odbacuju se, označuju kao takve i stavljaju u karantenu.

2. Proizvođač koji ponovno prerađuje ili ponovno obrađuje odbačene serije djelatne tvari koje nisu u skladu sa specifikacijama ili ponovno uzima sirovine i otapala za ponovnu uporabu u proizvodnom procesu, slijedi postupke utvrđene u skladu s člankom 7. stavkom 1. i obavlja primjerene kontrole kako bi osigurao:

(a) usklađenost ponovno prerađene ili ponovno obrađene djelatne tvari sa specifikacijama kvalitete utvrđenima u skladu s člankom 12. stavkom 1.;

(b) da ponovno preuzete sirovine i otapala odgovaraju svojoj namjeni u proizvodnom procesu.

3. Vraćene djelatne tvari određuju se kao takve i stavljaju u karantenu.

Članak 16.

Pritužbe i povlačenja

1. Proizvođač bilježi i istražuje sve pritužbe povezane s kvalitetom.

2. Proizvođač utvrđuje postupke za povlačenje djelatnih tvari s tržišta.

3. U slučaju povučene djelatne tvari koja je ozbiljna prijetnja za javno zdravlje, proizvođač obavješćuje nadležna tijela bez odgađanja.

Članak 17.

Ugovorna proizvodnja

1. Proizvodni postupak ili s njim povezani postupak koji će u ime proizvođača djelatne tvari izvršiti druga stranka („ugovorni proizvođač") podliježe pismenom ugovoru.

U ugovoru se jasno određuju odgovornosti ugovornog proizvođača u vezi s dobrom proizvođačkom praksom.

2. Proizvođač djelatne tvari kontrolira da postupci koje izvršava ugovorni proizvođač poštuju dobru proizvođačku praksu.

3. Proizvodni postupak ili s njim povezani postupak koji je povjeren ugovornom proizvođaču ne smije se podugovarati trećoj osobi bez pismenog odobrenja proizvođača djelatne tvari.

Članak 18.

Prepakiranje

Kada proizvođač djelatnu tvar prepakira u spremnik koji se razlikuje od izvornog spremnika u odnosu na obujam ili materijal od kojeg je izrađen ili propusnost svjetlosti, proizvođač provodi studije o stabilnosti za tu djelatnu tvar i određuje datum isteka ili ponovnog ispitivanja na temelju tih studija.

Članak 19.

Stupanje na snagu

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Primjenjuje se od 25. svibnja 2015.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 28. svibnja 2014.

Za Komisiju
Predsjednik
José Manuel BARROSO