II

(Nelegislatívne akty)

NARIADENIA

DELEGOVANÉ NARIADENIE KOMISIE (EÚ) č. 1252/2014

z 28. mája 2014,

ktorým sa dopĺňa smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES, pokiaľ ide o zásady a usmernenia vzťahujúce sa na správnu výrobnú prax pre účinné látky do liekov na humánne použitie

(Text s významom pre EHP)

EURÓPSKA KOMISIA,

so zreteľom na Zmluvu o fungovaní Európskej únie,

so zreteľom na smernicu Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánnych liekoch ([1]), a najmä na jej článok 47 ods. 3,

keďže:

(1) Všetky účinné látky, ktoré sa vyrábajú v Únii, vrátane účinných látok určených na vývoz, by sa mali vyrábať v súlade so zásadami a usmerneniami vzťahujúcimi sa na správnu výrobnú prax pre účinné látky, ktoré sú v súčasnosti stanovené v technických usmerneniach na výrobu účinných látok, ktoré uverejnila Komisia. Je potrebné v právne záväznom akte stanoviť zásady a usmernenia vzťahujúce sa na správnu výrobnú prax pre účinné látky.

(2) S cieľom podporiť využívanie harmonizovaných noriem na svetovej úrovni by sa zásady a usmernenia vzťahujúce sa na správnu výrobnú prax pre účinné látky mali stanoviť v súlade s usmerneniami pre účinné látky, ktoré stanovila Medzinárodná konferencia o zosúladení technických požiadaviek na registráciu farmaceutík na humánne použitie.

(3) Zásady a usmernenia vzťahujúce sa na správnu výrobnú prax by mali byť stanovené v súvislosti so všetkými otázkami, činnosťami a procesmi, ktoré zohrávajú kľúčovú úlohu pri určovaní kvality účinných látok, napríklad riadenie kvality, zamestnanci, priestory a vybavenie, dokumentácia, manažment materiálu a surovín, výroba, kontroly kvality počas procesu výroby, balenie, označovanie, laboratórne kontroly, vrátenie tovaru, sťažnosti a stiahnutia, subdodávky a opätovné balenie. S cieľom zabezpečiť dodržiavanie týchto zásad a usmernení by sa od výrobcov účinných látok malo vyžadovať, aby stanovili a zaviedli účinný systém na riadenie kvality týchto látok.

(4) Zamestnanci nespĺňajúci hygienické podmienky, oblečení v nevhodnom odeve alebo vykonávajúci potenciálne znečisťujúce činnosti vo výrobných priestoroch môžu ohroziť kvalitu účinnej látky. Malo by sa tomu zabrániť dodržiavaním hygienických a zdravotných návykov, ktoré sú primerané pre vykonávané výrobné činnosti. Uvedené postupy by mali byť ustanovené v systéme riadenia kvality stanovenom výrobcom účinnej látky.

(5) S cieľom zabezpečiť primeranú kvalitu účinnej látky je potrebné minimalizovať potenciálnu kontamináciu a krížovú kontamináciu tým, že sa vyžaduje využívanie priestorov, výrobných procesov a nádob určených na tento účel, ako aj vhodných kontrol kontaminácie.

([1]) Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67.

(6) Je mimoriadne dôležité, aby sa pri výrobe účinných látok škodlivých pre ľudské zdravie zabránilo krížovej kontaminácii. Kontaminácia iných produktov veľmi senzibilizujúcimi účinnými látkami by mohla predstavovať závažné ohrozenie verejného zdravia, keďže vystavenie účinkom týchto látok má veľmi často za následok vznik hypersenzitivity a alergických reakcií. Z tohto dôvodu by sa mala výroba týchto účinných látok povoliť iba v oddelených výrobných priestoroch. Využitie oddelených výrobných priestorov môže byť dôležité aj pre výrobu účinných látok, ktoré majú potenciál pôsobiť škodlivo na ľudské zdravie z dôvodu ich potencie alebo infekčnej či toxickej povahy. V prípade týchto látok by mal výrobca uskutočniť posúdenie rizík pre zdravie ľudí a potrebu oddelených výrobných priestorov.

(7) Na uľahčenie vysledovateľnosti, identifikácie a riešenia potenciálnych problémov kvality, ako aj na overenie dodržiavania správnej výrobnej praxe by mal výrobca viesť podrobné písomné záznamy všetkých vykonaných postupov, ktoré sa vzťahujú na výrobu účinných látok vrátane odchýlok od týchto postupov.

(8) V záujme zabezpečenia toho, aby lieky mali primerané normy týkajúce sa kvality, bezpečnosti a účinnosti, a s cieľom ochrany verejného zdravia by výrobcovia účinnej látky mali výrobcom liekov používajúcim danú účinnú látku bezodkladne oznámiť akékoľvek zmeny, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu účinnej látky.

(9) Je potrebné mať zavedené vhodné postupy na zaznamenávanie a prešetrovanie sťažností týkajúcich sa kvality a uskutočniť stiahnutie výrobkov od používateľov s cieľom urýchlene riešiť problémy týkajúce sa kvality a odstrániť z trhu účinné látky, ktoré nespĺňajú normy kvality alebo predstavujú závažnú hrozbu pre verejné zdravie.

(10) Ak výrobca účinnej látky poverí ktoroukoľvek časťou výroby inú stranu, je dôležité písomne objasniť zodpovednosti uvedenej druhej strany, pokiaľ ide o súlad so správnou výrobnou praxou a opatreniami v oblasti kvality.

(11) Uplatňovanie správnej výrobnej praxe pri procese opätovného balenia a opätovného označovania je potrebné s cieľom zabrániť tomu, aby sa účinné látky nesprávne označili alebo pri týchto procesoch došlo k ich kontaminácii,

PRIJALA TOTO NARIADENIE:

Článok 1

Rozsah účinnosti

V tomto nariadení sa stanovujú zásady a usmernenia vzťahujúce sa na správnu výrobnú prax pre účinné látky do liekov na humánne použitie vrátane účinných látok určených na vývoz.

Článok 2

Vymedzenie pojmov

Na účely tohto nariadenia sa uplatňujú tieto vymedzenia pojmov:

1. „výroba“ znamená akúkoľvek úplnú alebo čiastočnú činnosť príjmu materiálu, výroby, balenia, opätovného balenia, označovania, opätovného označovania, kontroly kvality alebo uvoľnenia účinných látok a súvisiace kontroly;

2. „vstupná surovina účinnej látky“ znamená akúkoľvek látku, z ktorej sa vyrába alebo extrahuje účinná látka;

3. „medziprodukt účinnej látky“ znamená látku, ktorá sa získava počas výroby účinnej látky a ktorá je určená na ďalšie spracovanie;

4. „surovina“ znamená akúkoľvek látku, reaktant alebo rozpúšťadlo, ktoré sú určené na použitie pri výrobe účinnej látky a z ktorých sa účinná látka priamo nevyrába ani neextrahuje.

Článok 3

Riadenie kvality

1. Výrobcovia účinných látok (ďalej len „výrobca“) vypracujú, zdokumentujú a implementujú účinný systém riadenia kvality týchto látok počas nimi uskutočňovaných výrobných činností („výrobný postup“). Systém musí zabezpečiť aktívnu účasť vedenia a zamestnancov zúčastnených na výrobe.

Systém musí zabezpečiť, aby účinné látky spĺňali špecifikácie pre ich kvalitu a čistotu stanovené v súlade s článkom 12 ods. 1

Systém musí zahŕňať riadenie rizika kvality.

2. Výrobca zriadi oddelenie kvality nezávislé od výrobného oddelenia zodpovedné za zabezpečenie a kontrolu kvality.

3. Výrobca vykonáva pravidelné vnútorné audity a následné opatrenia na základe zistení.

Článok 4

Zamestnanci

1. Výrobca zabezpečí primeraný počet zamestnancov, ktorí majú potrebnú kvalifikáciu získanú prostredníctvom štúdia, odbornej prípravy alebo praxe na výrobu účinných látok a dohľad nad ňou.

2. Zamestnanci vo výrobných priestoroch dodržiavajú správne zdravotné a hygienické návyky. Zamestnanci nesmú vstupovať do výrobných priestorov, ak:

a) trpia infekčnou chorobou alebo majú otvorené lézie či iné dermatologické problémy na exponovanom povrchu tela, čo by mohlo mať negatívny vplyv na kvalitu a čistotu účinnej látky;

b) majú oblečený odev, ktorý je viditeľne špinavý alebo nechráni účinnú látku pred potenciálnou kontamináciou zo strany zamestnancov, alebo nechráni zamestnancov pred expozíciou účinným látkam s možným škodlivým účinkom na ľudské zdravie;

c) v čase vstupu do výrobných priestorov vykonávajú činnosti, ktoré by mohli kontaminovať účinnú látku alebo inak ohroziť jej kvalitu.

Článok 5

Budovy a priestory

1. Budovy a priestory používané na výrobu účinných látok sú umiestnené, navrhnuté a konštruované tak, aby zodpovedali plánovaným operáciám a uľahčovali čistenie a údržbu so zreteľom na typ a stupeň výroby, na ktoré sa budovy a zariadenia používajú.

Zariadenia a tok materiálu a zamestnancov v zariadeniach musia byť navrhnuté tak, aby sa zabezpečilo, že jednotlivé látky a materiály sú oddelené a navzájom sa nekontaminujú.

2. Budovy musia byť riadne udržiavané a opravované a udržiavané v čistom stave.

3. Veľmi senzibilizujúce účinné látky sa vyrábajú v oddelených výrobných priestoroch.

Pri vykonávaní výrobných činností musí výrobca posúdiť potrebu oddelených výrobných priestorov pre iné účinné látky, ktoré majú potenciál pôsobiť škodlivo na ľudské zdravie z dôvodu ich potencie alebo infekčnej či toxickej povahy. Pri posudzovaní sa hodnotí riziko pre zdravie ľudí, ktoré predstavujú tieto účinné látky pri zohľadnení potencie účinnej látky, jej toxicity, infekčnosti a zavedených postupov na minimalizáciu rizika. Posúdenie sa zdokumentuje v písomnej forme.

Ak sa posúdením preukáže riziko poškodenia ľudského zdravia, účinná látka sa vyrába v oddelených výrobných priestoroch.

Článok 6

Zariadenia

1. Zariadenia, ktoré sa používajú pri výrobe účinných látok, musia byť vhodne navrhnuté, primeranej veľkosti a polohy na ich zamýšľané použitie, čistenie, údržbu a v prípade potreby sanitáciu.

Zariadenia musia byť skonštruované a prevádzkované tak, aby povrchy, ktoré prichádzajú do kontaktu so surovinami, vstupnými surovinami účinnej látky, medziproduktmi účinnej látky alebo účinnými látkami, nemali vplyv na kvalitu surovín, vstupných surovín účinnej látky, medziproduktov účinnej látky alebo účinných látok do tej miery, že by už neboli v súlade so špecifikáciami stanovenými v súlade s článkom 12 ods. 1

2. Výrobca vypracuje písomné postupy na čistenie zariadení a následné overenie ich vhodnosti na použitie vo výrobnom procese.

3. Kontrolné, vážiace, meracie, monitorovacie a skúšobné zariadenia, ktoré sú rozhodujúce pre zabezpečenie kvality účinnej látky, sa musia kalibrovať v súlade s písomnými postupmi a stanoveným harmonogramom.

Článok 7

Dokumentácia a záznamy

1. Výrobca zriaďuje a vedie dokumentačný systém a písomné postupy vzťahujúce sa na výrobný proces.

Všetky dokumenty týkajúce sa výrobného procesu musia byť pripravené, prehodnotené, schválené a distribuované v súlade s písomnými postupmi.

Pokiaľ ide o výrobný proces, výrobca vedie záznamy aspoň o týchto prvkoch:

1. čistenie a použitie zariadení;

2. pôvod surovín, vstupných surovín účinnej látky a medziproduktov účinnej látky;

3. kontroly týkajúce sa surovín, vstupných surovín účinnej látky a medziproduktov účinnej látky;

4. použitie surovín, vstupných surovín účinnej látky a medziproduktov účinnej látky;

5. označenie účinných látok a baliacich materiálov;

6. hlavné výrobné pokyny;

7. výroba a kontrola šarží;

8. laboratórne kontroly.

Vydávanie, úprava, nahradenie a zrušenie dokumentov týkajúcich sa výrobného procesu musia byť kontrolované a musia sa uchovávať záznamy o ich úprave, nahradení a zrušení.

2. Všetky činnosti súvisiace s kvalitou vykonávané počas výrobného procesu sa zaznamenávajú v čase ich vykonávania. Akákoľvek odchýlka od písomných postupov uvedených v článku 7 ods. 1 sa musí zaznamenať a vysvetliť. Odchýlky, ktoré majú vplyv na kvalitu účinnej látky alebo ktoré bránia účinnej látky splniť špecifikácie uvedené v článku 12 ods. 1, sa preskúmajú a vyšetrovanie a jeho závery sa zdokumentujú.

3. Po skončení činností výroby a kontroly si výrobca ponechá všetky výrobné a kontrolné záznamy aspoň počas obdobia jedného roka od dátumu exspirácie šarže. V prípade účinnej látky s dátumami ďalšieho skúšania si výrobca ponechá záznamy počas obdobia najmenej troch rokov po uvedení kompletnej šarže na trh.

Článok 8

Manažment materiálu a surovín

1. Výrobca musí mať zavedené písomné postupy na zabezpečenie kvality prichádzajúceho materiálu zahŕňajúce tieto prvky:

1. príjem;

2. identifikácia;

3. karanténa;

4. uskladnenie;

5. manipulácia;

6. odber vzoriek;

7. testovanie;

8. schvaľovanie;

9. zamietnutie.

2. Výrobca musí mať zavedený systém na hodnotenie dodávateľov rozhodujúcich materiálov.

Článok 9

Kontrola výroby a výrobného procesu

1. Výrobné činnosti podliehajú kontrolám s cieľom monitorovať a prispôsobovať výrobný proces alebo overovať, či účinná látka spĺňa špecifikácie kvality a čistoty podľa článku 12 ods. 1 Výrobné činnosti, ktoré sú rozhodujúce na to, aby účinná látka spĺňala špecifikácie kvality uvedené v článku 12 ods. 1, sa vykonávajú pod vizuálnym dozorom kvalifikovaných zamestnancov alebo pod rovnocennou kontrolou.

2. Váženie a meranie surovín a vstupných surovín účinnej látky musí byť presné a musí sa uskutočňovať spôsobom, ktorý nemá vplyv na ich vhodnosť na použitie.

3. Výrobné činnosti vrátane akejkoľvek činnosti po vyčistení medziproduktov účinnej látky alebo účinnej látky sa vykonávajú spôsobom, ktorý zabraňuje kontaminácii surovín, vstupných surovín účinnej látky, medziproduktov účinnej látky a účinných látok inými materiálmi.

Článok 10

Balenie a označovanie

1. Nádoby musia poskytovať primeranú ochranu pred zhoršením kvality alebo kontamináciou účinnej látky od okamihu zabalenia účinnej látky až do jej použitia na výrobu liekov.

2. Skladovanie, tlač a používanie označení na balení účinných látok sa kontroluje. Označenia musia obsahovať informácie potrebné na zabezpečenie kvality účinnej látky.

Článok 11

Uvádzanie na trh

Účinná látka sa uvedie na trh až potom, ako ju uvoľní na predaj oddelenie kvality.

Článok 12

Laboratórne kontroly

1. Výrobca stanoví špecifikácie kvality a čistoty pre účinné látky, ktoré vyrába, ako aj pre suroviny, vstupné suroviny účinnej látky a medziprodukty účinnej látky používané v uvedenom procese.

2. Vykonávajú sa laboratórne testy na overenie súladu so špecifikáciami uvedenými v odseku 1.

Výrobca vydáva certifikáty analýzy pre každú šaržu účinnej látky na žiadosť:

a) príslušných orgánov členského štátu,

b) výrobcov účinných látok dodávaných priamo alebo nepriamo s účinnou látkou na účely ďalšieho spracovania, balenia, opätovného balenia, označovania alebo zmeny v označovaní účinnej látky;

c) distributérov a sprostredkovateľov účinných látok;

d) výrobcov liekov dodávaných priamo alebo nepriamo s účinnou látkou.

3. Výrobca kontroluje stabilitu účinnej látky prostredníctvom štúdií stability. Dátumy exspirácie alebo ďalšieho skúšania účinných látok sa stanovujú na základe vyhodnotenia údajov vyplývajúcich zo štúdií stability. Príslušne identifikované vzorky účinnej látky sa uchovávajú v súlade s plánom odberu vzoriek stanoveným na základe času použiteľnosti účinnej látky.

Článok 13

Validácia

Výrobca stanovuje a vykonáva politiku validácie pre tie procesy a postupy, ktoré sú rozhodujúce na to, aby účinná látka spĺňala špecifikácie kvality a čistoty stanovené v súlade s článkom 12 ods. 1

Článok 14

Kontrola zmien

1. Výrobca musí vyhodnotiť možný vplyv na kvalitu účinnej látky v súvislosti s akýmikoľvek zmenami výrobného procesu, ktoré môžu ovplyvniť výrobu a kontrolu účinnej látky, a to pred vykonaním týchto zmien.

2. Zmeny výrobného procesu, ktoré negatívne ovplyvňujú kvalitu účinnej látky, sa nerealizujú.

3. Výrobca účinnej látky bezodkladne oznámi výrobcom liekov, ktorým účinnú látku dodáva, akékoľvek zmeny výrobného procesu, ktoré môžu mať vplyv na kvalitu účinnej látky.

Článok 15

Zamietnutie a vrátenie

1. Šarže účinných látok a medziproduktov účinných látok, ktoré nespĺňajú špecifikácie stanovené v súlade s článkom 12 ods. 1, sa zamietnu, takto označia a dajú do karantény.

2. Výrobca, ktorý opätovne spracúva alebo prepracúva zamietnuté šarže účinnej látky, ktoré nespĺňajú špecifikácie, alebo zhodnocuje suroviny a rozpúšťadlá na opätovné použitie vo výrobnom procese, musí dodržiavať postupy stanovené v súlade s článkom 7 ods. 1 a vykonáva primerané kontroly, aby sa zabezpečilo, že:

a) opätovne spracovaná alebo prepracovaná účinná látka spĺňa špecifikácie kvality stanovené v súlade s článkom 12 ods. 1;

b) zhodnotené suroviny a rozpúšťadlá sú vhodné na ich zamýšľané použitie vo výrobnom procese.

3. Vrátené účinné látky musia byť identifikované ako vrátené a držané v karanténe.

Článok 16

Sťažnosti a stiahnutia

1. Výrobca zaznamená a vyšetrí všetky sťažnosti týkajúce sa kvality.

2. Výrobca zavedie postupy na stiahnutie účinných látok z trhu.

3. V prípade stiahnutej účinnej látky predstavujúcej závažné ohrozenie verejného zdravia výrobca bezodkladne informuje príslušné orgány.

Článok 17

Zmluvná výroba

1. Výrobná činnosť alebo s ňou súvisiaca činnosť, ktorá sa má vykonávať v mene výrobcu účinnej látky inou stranou („zmluvný výrobca“), je predmetom písomnej zmluvy.

V zmluve sa jednoznačne definujú povinnosti zmluvného výrobcu, pokiaľ ide o správnu výrobnú prax.

2. Výrobca účinnej látky kontroluje, aby činnosti vykonávané zmluvným výrobcom spĺňali správnu výrobnú prax.

3. Výrobná činnosť alebo s ňou súvisiaca činnosť, ktorou bol poverený zmluvný výrobca, nesmie byť zadaná tretej strane bez písomného súhlasu výrobcu účinnej látky.

Článok 18

Opätovné zabalenie

Ak výrobca účinnú látku opätovne zabalí do nádoby, ktorá sa odlišuje od pôvodnej nádoby z hľadiska jej objemu alebo materiálu, z ktorého je vyrobená, alebo jej nepriehľadnosti, vedie o tejto účinnej látke štúdie stability a na základe týchto štúdií pridelí dátum exspirácie alebo dátum ďalšieho skúšania.

Článok 19

Nadobudnutie účinnosti

Toto nariadenie nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom po jeho uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Uplatňuje sa od 25. mája 2015.

Toto nariadenie je záväzné v celom rozsahu a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.

V Bruseli 28. mája 2014

Za Komisiu

predseda

José Manuel BARROSO