

II

(Nelegislativní akty)

NAŘÍZENÍ

NAŘÍZENÍ KOMISE V PŘENESENÉ PRAVOMOCI (EU) č. 1252/2014

ze dne 28. května 2014

**doplňující směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, pokud jde o zásady a pokyny
správné výrobní praxe pro účinné látky pro humánní léčivé přípravky**

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků⁽¹⁾, a zejména na čl. 47 třetí pododstavec uvedené směrnice,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Všechny účinné látky vyráběné v Unii, včetně účinných látek určených pro vývoz, by měly být vyráběny v souladu se zásadami a pokyny správné výrobní praxe pro účinné látky, které jsou v současnosti stanoveny v technických pokynech pro výrobu účinných látek, které vydala Komise. Je nutné stanovit zásady a pokyny správné výrobní praxe pro účinné látky v právně závazném aktu.
- (2) S cílem podporovat používání harmonizovaných standardů na celosvětové úrovni by zásady a pokyny správné výrobní praxe pro účinné látky měly být stanoveny v souladu s pokyny pro účinné látky stanovenými Mezinárodní konferencí o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků.
- (3) Zásady a pokyny správné výrobní praxe by měly být stanoveny pro všechny otázky, činnosti a procesy, které jsou určující pro jakost účinných látek, jako je řízení jakosti, personál, prostory a vybavení, dokumentace, nakládání s materiály, výroba, kontrola kvality během výrobního procesu, balení, označování, laboratorní kontroly, vracení, stížnosti a stahování z oběhu, využívání subdodavatelů a přebalování. Aby bylo zajištěno dodržování těchto zásad a pokynů, měli by být výrobci účinných látek povinni zavést a uplatňovat účinný systém řízení jakosti těchto látek.
- (4) Pracovníci nedodržující hygienické zásady, kteří jsou nevhodně oblečeni či ve výrobním prostoru provádějí činnosti, které mohou vést ke kontaminaci, mohou ohrozit jakost účinné látky. Tomu by se mělo zabránit dodržováním sanitačních a hygienických zvyklostí, které odpovídají prováděným výrobním činnostem. Tyto postupy by měly být stanoveny v rámci zmíněného systému řízení jakosti zavedeného výrobcem účinné látky.
- (5) Aby byla zajištěna odpovídající jakost účinné látky, je nutné minimalizovat možnost kontaminace a křížové kontaminace stanovením požadavku používání prostor, zařízení a vybavení, výrobních postupů a nádob určených k tomuto účelu a provádění odpovídajících kontrol kontaminace.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

- (6) Je zvláště důležité zabránit křížové kontaminaci při výrobě účinných látek škodlivých pro lidské zdraví. Kontaminace dalších produktů vysoce senzibilizujícími účinnými látkami může představovat vážnou hrozbu pro veřejné zdraví, neboť expozice těmto látkám velmi často způsobuje přecitlivělost a alergické reakce. Z tohoto důvodu by měla být výroba takových účinných látek povolena pouze v oddělených výrobních prostorách. Oddělené výrobní prostory mohou být nutné také pro výrobu účinných látek, které mohou být škodlivé pro lidské zdraví z důvodu jejich vysoké účinnosti nebo jejich infekční či toxické povahy. U těchto látek by měl výrobce provádět posouzení rizik pro lidské zdraví a posoudit nutnost oddělených výrobních prostor.
- (7) Za účelem snazšího zjištění možných problémů s jakostí a jejich příčin a jejich snazšího řešení a rovněž pro účely kontroly dodržování správné výrobní praxe by měl výrobce uchovávat podrobné písemné záznamy o všech postupech, které souvisí s výrobou účinných látek, jež provádí, a rovněž o všech případech, kdy se od těchto postupů odchýlí.
- (8) S cílem zajistit, aby léčivé přípravky splňovaly příslušné standardy jakosti, bezpečnosti a účinnosti, a za účelem ochrany veřejného zdraví by výrobci účinných látek měli neprodleně informovat o veškerých změnách, které mohou mít vliv na jakost účinné látky, výrobce léčivých přípravků, kteří danou účinnou látku používají.
- (9) Je třeba zavést vhodné postupy pro zaznamenávání a šetření stížností souvisejících s jakostí a stahovat výrobky z oběhu za účelem rychlé reakce na obavy ohledně nedostatečné jakosti a odstranit z trhu účinné látky, které nespĺňují standardy jakosti nebo představují vážnou hrozbu pro veřejné zdraví.
- (10) Pokud výrobce účinné látky pověří jakoukoli částí výroby další stranu, je důležité písemně stanovit povinnosti této strany ohledně dodržování správné výrobní praxe a opatření týkajících se jakosti.
- (11) Je nutné uplatňovat postupy správné výrobní praxe také při přebalování a přeznačování, aby se nestalo, že účinná látka bude poté nesprávně označena či kontaminována,

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

Článek 1

Oblast působnosti

Toto nařízení stanoví zásady a pokyny správné výrobní praxe pro účinné látky pro humánní léčivé přípravky, včetně účinných látek určených pro vývoz.

Článek 2

Definice

Pro účely tohoto nařízení platí tyto definice:

- 1) „výrobou“ se rozumí jakékoli úplné nebo částečné úkony převzetí materiálů, výroby, balení, přebalování, označování, přeznačování, kontroly jakosti nebo odeslání účinných látek, jakož i související kontroly;
- 2) „výchozí surovinou účinné látky“ se rozumí jakákoli látka, z níž je vyráběna nebo extrahována účinná látka;
- 3) „meziproduktem účinné látky“ se rozumí látka, která je získána při výrobě účinné látky a která je určena pro další zpracování;
- 4) „surovinou“ se rozumí všechny látky, činidla nebo rozpouštědla, které jsou určeny k použití při výrobě účinné látky a z nichž se účinná látka přímo nevyrábí ani neextrahuje.

Článek 3

Řízení jakosti

1. Výrobci účinných látek (dále jen „výrobci“) zavedou, zdokumentují a provádějí účinný systém řízení jakosti těchto látek během jimi prováděných výrobních činností („výrobní proces“). Tento systém musí zajistit aktivní účast vedoucích pracovníků a pracovníků podílejících se na výrobě.

Systém musí zajistit, aby účinné látky splňovaly specifikace jakosti a čistoty stanovené podle čl. 12 odst. 1.

Součástí systému musí být řízení rizik souvisejících s jakostí.

2. Výrobce určí oddělení jakosti, které odpovídá za zajištění a kontrolu jakosti a které je nezávislé na oddělení výroby.
3. Výrobce provádí pravidelné vnitřní audity a následné kontroly na základě zjištěných skutečností.

Článek 4

Personál

1. Výrobce pro výrobu a dozor nad výrobou účinných látek zajistí odpovídající počet pracovníků s potřebnou kvalifikací získanou na základě studia, odborné přípravy či zkušeností.

2. Pracovníci ve výrobním prostoru dodržují patřičnou hygienu. Pracovníci nesmí vstupovat do výrobního prostoru, pokud:

- a) trpí nakažlivou chorobou nebo mají otevřená poranění nebo jiná kožní onemocnění na nekrytých částech těla, která by mohla nepříznivě ovlivnit jakost a čistotu účinné látky;
- b) mají na sobě oblečení, které je viditelně špinavé nebo nechrání účinnou látku před možnou kontaminací pocházející od pracovníků nebo nechrání pracovníky před expozicí účinné látky potenciálně škodlivé pro lidské zdraví;
- c) v okamžiku, kdy vstupují do výrobního prostoru, vykonávají činnosti, jež by mohly kontaminovat nebo jinak ohrozit jakost účinné látky.

Článek 5

Budovy a prostory

1. Budovy a prostory využívané pro výrobu účinných látek se musí nacházet na takovém místě a musí být navrženy a konstruovány tak, aby vyhovovaly zamýšleným činnostem a aby se snadno čistily a udržovaly s ohledem na typ a stupeň výroby, k níž jsou využívány.

Prostory a pohyb materiálu a personálu musí být řešeny tak, aby bylo zajištěno oddělené uchování různých látek a materiálů a aby se tyto látky a materiály vzájemně nekontaminovaly.

2. Budovy musí být řádně udržovány a opravovány a musí v nich být udržována čistota.
3. Vysoce senzibilizující účinné látky musí být vyráběny v oddělených výrobních prostorách.

Při provádění výrobních činností musí výrobce posoudit potřebu oddělených výrobních prostor i pro další účinné látky, které mohou být škodlivé pro lidské zdraví z důvodu jejich vysoké účinnosti nebo jejich infekční či toxické povahy. V rámci tohoto posouzení musí být vyhodnocena rizika těchto účinných látek pro lidské zdraví na základě míry účinnosti látky a její toxicity nebo infekčnosti a zavedených postupů pro minimalizaci rizik. Toto posouzení musí být písemně zdokumentováno.

Je-li na základě posouzení zjištěno riziko poškození lidského zdraví, musí se účinná látka vyrábět v oddělených výrobních prostorách.

Článek 6

Vybavení

1. Provedení a rozměry vybavení používaného při výrobě účinných látek a jeho umístění musí odpovídat jeho zamýšlenému použití a musí umožňovat jeho odpovídající čištění, údržbu a případně sanitaci.

Vybavení musí být konstruováno a používáno tak, aby povrchy, jež přicházejí do styku se surovinami, výchozími surovinami účinných látek, meziprodukty účinných látek nebo účinnými látkami, nenarušovaly jejich jakost do té míry, že tyto suroviny, výchozí materiály účinných látek, meziprodukty účinných látek či účinné látky přestanou splňovat specifikace stanovené podle čl. 12 odst. 1.

2. Výrobce písemně stanoví postupy pro čištění vybavení a následné ověření jeho vhodnosti k použití ve výrobním procesu.

3. Kontrolní, měřicí, vázicí, monitorovací a zkušební vybavení, které je klíčové pro zajištění jakosti účinné látky, musí být kalibrováno v souladu s těmito písemnými postupy a určeným harmonogramem.

Článek 7

Dokumentace a záznamy

1. Výrobce vytvoří a vede systém dokumentace a písemné postupy pro výrobní proces.

Všechny dokumenty vztahující se k výrobnímu procesu musí být vytvářeny, přezkoumávány, schvalovány a distribuovány v souladu s písemnými postupy.

Výrobce uchovává záznamy týkající se nejméně těchto prvků souvisejících s výrobním procesem:

- 1) čištění a používání vybavení;
- 2) původ surovin, výchozích materiálů účinných látek a meziproduktů účinných látek;
- 3) kontrola surovin, výchozích materiálů účinných látek a meziproduktů účinných látek;
- 4) používání surovin, výchozích materiálů účinných látek a meziproduktů účinných látek;
- 5) označování účinných látek a obalových materiálů;
- 6) základní výrobní pokyny;
- 7) výroba a kontrola šarží;
- 8) laboratorní kontroly.

Vystavování dokumentů vztahujících se k výrobnímu procesu a jejich revize, nahrazování a rušení musí být kontrolovány a o revizi, nahrazení či zrušení musí být uchovávány záznamy.

2. Veškeré činnosti prováděné během výrobního procesu, které souvisí s jakostí, musí být zaznamenány v době, kdy probíhají. Jakékoli odchýlení se od písemných postupů zmíněných v čl. 7 odst. 1 musí být zdokumentováno a vysvětleno. Odchylky, které mají vliv na jakost účinné látky nebo v jejichž důsledku účinná látka nevyhovuje specifikacím podle čl. 12 odst. 1, musí být prošetřeny a šetření a jeho závěry musí být zdokumentovány.

3. Po provedení výrobních a kontrolních operací uchovává výrobce veškeré výrobní a kontrolní záznamy ještě alespoň jeden rok po datu skončení použitelnosti dané šarže. V případě účinných látek se stanovenými daty přezkoušení uchovává výrobce záznamy ještě nejméně tři roky poté, co byla na trh uvedena celá šarže.

Článek 8

Nakládání s materiály

1. Výrobce musí písemně stanovit postupy pro zajištění jakosti dodávaných materiálů upravující tyto aspekty:

- 1) převzetí;
- 2) identifikace;

- 3) izolace;
 - 4) skladování;
 - 5) manipulace;
 - 6) odběry vzorků,
 - 7) zkoušky;
 - 8) schvalování;
 - 9) odmítnutí.
2. Výrobce musí mít systém pro hodnocení dodavatelů klíčových materiálů.

Článek 9

Výroba a kontrola během výroby

1. Provádějí se kontroly výrobních operací za účelem monitorování výrobního procesu a jeho úprav nebo ověření souladu účinné látky se specifikacemi jakosti a čistoty podle čl. 12 odst. 1. Výrobní činnosti, jež jsou klíčové pro zajištění toho, aby účinná látka splňovala specifikace jakosti zmíněné v čl. 12 odst. 1, se provádějí pod vizuálním dohledem kvalifikovaných pracovníků či jsou podrobeny rovnocenné kontrole.
2. Vážení a měření surovin a výchozích materiálů účinných látek musí být přesná a musí být prováděna způsobem, který nenarušuje použitelnost těchto surovin a materiálů.
3. Výrobní činnosti, včetně veškerých činností prováděných po čištění meziproductů účinné látky nebo účinné látky se provádějí způsobem, který zabraňuje kontaminaci surovin, výchozích surovin účinných látek, meziproductů účinných látek a účinných látek jinými materiály.

Článek 10

Balení a označování

1. Obaly musí poskytovat přiměřenou ochranu proti poškození či kontaminaci účinné látky od okamžiku, kdy je účinná látka zabalena, do okamžiku, kdy je použita při výrobě léčivých přípravků.
2. Uchovávání, tištění a používání etiket na obalech účinných látek musí být kontrolováno. Na etiketách musí být uvedeny informace potřebné k zajištění jakosti účinné látky.

Článek 11

Uvádění na trh

Účinná látka může být uvedena na trh až po té, co její prodej schválilo oddělení jakosti.

Článek 12

Laboratorní kontroly

1. Výrobce stanoví specifikace pro jakost a čistotu účinné látky, kterou vyrábí, a pro suroviny, výchozí materiály účinné látky a meziproducty účinné látky použité při výrobě.
2. Ověření splnění specifikací zmíněných v odstavci 1 se provádí pomocí laboratorních zkoušek.

Výrobce vystaví osvědčení o analýze pro každou šarži účinné látky na žádost:

- a) příslušných orgánů členského státu;
- b) výrobců účinných látek dodávaných přímo nebo nepřímo s účinnou látkou pro účely dalšího zpracování, balení, přebalení, označení nebo přeznačení účinné látky;

- c) distributorů a obchodníků s účinnými látkami;
- d) výrobců léčivých přípravků dodávaných přímo nebo nepřímo s účinnou látkou.

3. Výrobce monitoruje stabilitu účinné látky prostřednictvím studií stability. Data skončení použitelnosti účinných látek nebo jejich přezkoušení se stanoví na základě vyhodnocení údajů získaných ze studií stability. Uchovávají se řádně označené vzorky účinné látky, a to podle plánu odběru vzorků stanoveného na základě trvanlivosti účinné látky.

Článek 13

Validace

Výrobce vytvoří a provádí systém validace procesů a postupů klíčových pro zajištění toho, aby účinná látka splňovala specifikace jakosti a čistoty stanovené podle čl. 12 odst. 1.

Článek 14

Kontrola změn

1. Výrobce musí před provedením jakýchkoli změn výrobního procesu, které mohou ovlivnit výrobu a kontrolu účinné látky, vyhodnotit jejich možný dopad na jakost účinné látky.
2. Nesmí se provádět takové změny výrobního procesu, které mají nepříznivý dopad na jakost účinné látky.
3. Výrobce účinné látky neprodleně informuje výrobce léčivých přípravků, kterým účinnou látku dodává, o veškerých změnách výrobního procesu, které mohou ovlivnit jakost účinné látky.

Článek 15

Odmítnutí a vracení

1. Šarže účinných látek a meziproductů účinných látek, které nesplňují specifikace stanovené podle čl. 12 odst. 1, se odmítnou, náležitě označí a izolují.
2. Výrobce, který znovu zpracovává nebo upravuje odmítnuté šarže účinné látky, které nevyhovují specifikacím, nebo z nich získává suroviny a rozpouštědla pro opětovné využití ve výrobním procesu, musí dodržovat postupy stanovené podle čl. 7 odst. 1 a provádět vhodné kontroly, aby bylo zajištěno, že:
 - a) opětovně zpracovaná nebo upravená účinná látka vyhovuje specifikacím jakosti stanovenými podle čl. 12 odst. 1;
 - b) zpětně získané suroviny a rozpouštědla jsou vhodné pro jejich zamýšlené použití ve výrobním procesu.
3. Vracené účinné látky musí být náležitě označeny a izolovány.

Článek 16

Stížnosti a stahování z oběhu

1. Výrobce zaznamená a prošetří veškeré stížnosti týkající se jakosti.
2. Výrobce zavede postupy pro stahování účinných látek z trhu.
3. V případě, že účinná látka stažená z oběhu představuje vážnou hrozbu pro veřejné zdraví, informuje výrobce neprodleně příslušné orgány.

Článek 17

Smluvní výroba

1. Jakákoli výrobní operace nebo operace spojená s výrobou, kterou jménem výrobce účinné látky provádí jiná strana („smluvní výrobce“), musí být předmětem písemné smlouvy.

Ve smlouvě musí být jasně vymezena odpovědnost smluvního výrobce, pokud jde o správnou výrobní praxi.

2. Výrobce účinné látky kontroluje, že jsou operace, které provádí smluvní výrobce, v souladu se správnou výrobní praxí.

3. Výrobní operace nebo operace spojená s výrobou, jíž byl pověřen smluvní výrobce, nesmí být zadána třetí straně bez písemného souhlasu výrobce účinné látky.

Článek 18

Přebalování

Pokud výrobce účinnou látku přebaluje do obalu, jenž se liší od původního obalu co do objemu nebo materiálu nebo propustnosti světla, musí provést studie stability účinné látky a na základě těchto studií stanovit datum skončení její použitelnosti či datum jejího přezkoušení.

Článek 19

Vstup v platnost

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Použije se od 25. května 2015.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 28. května 2014.

Za Komisi

předseda

José Manuel BARROSO