

## II

(Nem jogalkotási aktusok)

## RENDELETEK

## A BIZOTTSÁG 1252/2014/EU FELHATALMAZÁSON ALAPULÓ RENDELETE

(2014. május 28.)

**a 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek hatóanyagaina vonatkozó helyes gyártási gyakorlat elvei és az azokkal kapcsolatos iránymutatások tekintetében történő kiegészítéséről**

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló, 2001. november 6-i 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvre <sup>(1)</sup> és különösen annak 47. cikke harmadik bekezdésére,

mivel:

- (1) Minden, az unióban gyártott hatóanyagot, beleértve a kivételre szánt hatóanyagokat is, azokkal a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó alapelvekkel és iránymutatásokkal összhangban kell gyártani, amelyek jelenleg a Bizottság által közzétett, a hatóanyagok gyártására vonatkozó technikai iránymutatásokban szerepelnek. A hatóanyagok helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelveket és iránymutatásokat egy kötelező erejű jogi aktusban kell megállapítani.
- (2) A harmonizált szabványok globális szintű használatának előmozdítása érdekében a hatóanyagok helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelveket és iránymutatásokat az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezése műszaki követelményeinek harmonizálásáról szóló nemzetközi konferencia által megállapított, a hatóanyagokra vonatkozó iránymutatásokkal összhangban kell megállapítani.
- (3) A helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó alapelveket és iránymutatásokat mindazon témakörökkel, műveletekkel és folyamatokkal kapcsolatban meg kell határozni, amelyek a hatóanyag minőségét alapvetően befolyásolják, úgy mint minőségirányítás, személyzet, helyiségek és berendezések, dokumentáció, anyaggazdálkodás, gyártás, folyamat közbeni ellenőrzések, csomagolás, címkézés, laboratóriumi ellenőrzések, visszaküldések, panaszok és termék visszahívások, szerződésen alapuló gyártás és újracsomagolás. Ezen alapelvek és iránymutatások betartásának biztosítása céljából a hatóanyaggyártók számára elő kell írni egy hatékony rendszer létrehozását és bevezetését ezen anyagok minőségének biztosítására.
- (4) Nem megfelelő higiéniai állapotú személyzet, nem megfelelő ruházat viselése vagy potenciálisan szennyező tevékenységek végzése a gyártási területen veszélyeztetheti a hatóanyag minőségét. Ezt meg kell előzni olyan tisztasági és egészségügyi gyakorlatok alkalmazásával, amelyek megfelelnek az ott végzett gyártási műveleteknek. Ezekről a gyakorlatokról gondoskodni kell a hatóanyaggyártó által bevezetett minőségirányítási rendszerben.
- (5) A hatóanyag megfelelő minőségének biztosítása érdekében a potenciális szennyeződések és keresztszennyeződések a minimumra kell csökkenteni az e célra tervezett létesítmények, termelési folyamatok és tárolóeszközök használatának kötelezővé tételével és megfelelő szennyeződés-ellenőrzésekkel.

<sup>(1)</sup> HL L 311., 2001.11.28., 67. o.

- (6) A keresztszennyeződés megelőzése különösen fontos az emberi egészségre ártalmas hatóanyagok gyártásánál. Más termékek szennyeződése erősen szenzibilizáló hatóanyagokkal komoly közegészségügyi veszélyt jelenthet, mivel az ilyen anyagoknak való kitettség igen gyakran eredményezi hiperérzékenység vagy allergiás reakciók kialakulását. Ebből kifolyólag ilyen hatóanyagok gyártása csak elkülönített gyártási területeken engedélyezhető. Elkülönített gyártási területek használatára lehet szükség olyan hatóanyagok gyártásánál is, melyek erősségükből illetve fertőző vagy mérgező voltukból adódóan veszélyt jelenthetnek az emberi egészségre. Ezen anyagokkal kapcsolatban a gyártónak értékelést kell készítenie az emberi egészséggel kapcsolatos kockázatokról és az elkülönített gyártási területek szükségességéről.
- (7) Az esetleges minőségi problémák követésének, azonosításának és megoldásának megkönnyítése, valamint a helyes gyártási gyakorlatnak való megfelelés ellenőrzése érdekében a gyártónak részletes írásos feljegyzéseket kell vezetnie minden olyan folyamatról, amelyet a hatóanyagok gyártása során végrehajt, beleértve az ezen folyamatoktól való eltéréseket is.
- (8) A gyógyszerek megfelelő minőségi, biztonsági és hatékonysági szintjének, valamint a közegészség védelmének biztosítása érdekében indokolt előírni a hatóanyaggyártók számára, hogy késedelem nélkül jelentsenek a hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek gyártóinak minden olyan változtatást, amely befolyásolhatja a hatóanyag minőségét.
- (9) Megfelelő eljárások meglétére van szükség a minőséggel kapcsolatos panaszok feljegyzéséhez és kivizsgálásához, valamint a termékvisszahívások végrehajtásához, hogy gyorsan megtörténhessen a minőségi aggályok kezelése és azon hatóanyagok piacról történő kivonása, melyek nem felelnek meg a minőségi előírásoknak, vagy komoly közegészségügyi veszélyt jelentenek.
- (10) Ha a hatóanyag gyártója mást bíz meg a gyártás egy részének elvégzésével, fontos e másik fél felelősségének írásbeli tisztázása a helyes gyártási gyakorlatnak való megfelelés és a minőséggel kapcsolatos intézkedések tekintetében.
- (11) Újracsomagolás és újracímkézés során is szükséges helyes gyártási gyakorlatok alkalmazása a hatóanyagoknak a folyamat során történő hibás címkézésének vagy szennyeződésének elkerüléséhez,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

#### 1. cikk

#### Hatály

E rendelet megállapítja emberi felhasználásra szánt gyógyszerek hatóanyagainak – a kivételre szánt hatóanyagokat is beleértve – helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelveket és iránymutatásokat.

#### 2. cikk

#### Fogalommeghatározások

E rendelet alkalmazásában:

1. „gyártás”: az alapanyagok átvétele, az előállítás, a csomagolás, az újracsomagolás, a címkézés, az újracímkézés, a minőség-ellenőrzés, illetve a hatóanyagok kibocsátása során elvégzett műveletek vagy részműveletek, valamint az ezekhez kapcsolódó ellenőrzések;
2. „hatóanyag kiindulási anyaga”: minden olyan anyag, amelyből hatóanyagot készítenek vagy kivonnak;
3. „hatóanyag-intermediér”: olyan anyag, melyet egy hatóanyag gyártása során nyertek, és további feldolgozásra szánnak;
4. „nyersanyag” bármely anyag, reagens vagy oldószer, melyet egy hatóanyag gyártásához szándékoznak felhasználni, és amelyből a hatóanyagot nem közvetlenül állítják elő vagy vonják ki.

### 3. cikk

#### Minőségirányítás

(1) A hatóanyagok gyártói (a továbbiakban: gyártó) kötelesek hatékony rendszert létrehozni, dokumentálni és bevezetni ezen anyagok minőségének biztosítására az általuk végzett gyártási műveletek (a továbbiakban: gyártási folyamat) során. A rendszernek biztosítania kell a vezetés és a gyártó személyzet aktív részvételét.

A rendszernek biztosítania kell, hogy a hatóanyagok megfeleljenek a 12. cikk (1) bekezdése szerint felállított minőségi és tisztasági követelményeknek.

A rendszerbe be kell építeni a minőségi kockázatkezelést is.

(2) A gyártónak ki kell jelölnie egy, a minőségbiztosításért és minőségellenőrzésért felelős minőségbiztosítási egységet, amely független a gyártást végző egységtől.

(3) A gyártónak rendszeresen belső ellenőrzéseket kell végeznie és nyomon kell követnie a megállapításokat.

### 4. cikk

#### Személyzet

(1) A gyártónak biztosítania kell, hogy megfelelő számú személyzet rendelkezzen a hatóanyagok gyártásának elvégzéséhez és felügyeletéhez szükséges, oktatás, szakképzés vagy tapasztalat útján megszerzett képesítésekkel.

(2) A személyzetnek jó tisztasági és egészségügyi gyakorlatokat kell követnie a gyártási területen. A személyzet nem léphet be a gyártási területre, ha:

- a) fertőző betegségben szenved, nyílt léziója vagy más olyan bőrgyógyászati problémája van a szabad testfelületén, amely hátrányosan befolyásolhatja a hatóanyag minőségét vagy tisztaságát;
- b) olyan ruházatot visel, amely láthatóan koszos, vagy nem védi a hatóanyagot a személyzettől származó esetleges szennyeződéstől, illetve nem védi a személyzetet az emberi egészségre potenciálisan veszélyt jelentő hatóanyaggal való érintkezéstől;
- c) a gyártási területre való belépéskor olyan tevékenységet folytat, amely beszennyezheti a hatóanyagot, vagy másként ronthatja annak minőségét.

### 5. cikk

#### Épületek és létesítmények

(1) A hatóanyagok gyártásánál használt épületeket és létesítményeket úgy kell elhelyezni, tervezni és megépíteni, hogy megfeleljenek az ott végezni kívánt műveleteknek, és hogy megkönnyítsék a tisztítást és karbantartást, figyelembe véve, hogy az épületeket és létesítményeket milyen jellegű műveletekre, illetve a gyártás melyik fázisában használják.

A létesítményeket, illetve az anyagáramlást és a személyek mozgását úgy kell megtervezni, hogy biztosított legyen a különböző anyagok különválasztása, és hogy azok ne szennyezzék egymást.

(2) Az épületeket megfelelően karban kell tartani, javítani és tisztítani kell.

(3) Erősen szenzibilizáló hatóanyagokat elkülönített gyártási területeken kell gyártani.

Gyártási műveletek végzésénél a gyártónak értékelnie kell az elkülönített gyártási területek szükségességét olyan hatóanyagok esetében, melyek erősségükből, illetve fertőző vagy mérgező voltukból adódóan veszélyt jelenthetnek az emberi egészségre. Az értékelésnek vizsgálnia kell az ezen hatóanyagok által az emberi egészségre gyakorolt kockázatot, figyelembe véve azok erősségét, toxicitását, fertőzőképességét és a meglévő kockázatcsökkentő eljárásokat. Az értékelést írásban kell rögzíteni.

Ha az értékelés kockázatot jelez az emberi egészségre, a hatóanyagot elkülönített gyártási területeken kell gyártani.

## 6. cikk

### Berendezések

(1) A hatóanyagok gyártásánál használt berendezést a szándékolt használatának, tisztításának, karbantartásának és adott esetben fertőtlenítésének megfelelően kell tervezni, méretezni és elhelyezni.

A berendezéseket úgy kell kialakítani és működtetni, hogy azon felületek, melyek a nyersanyagokkal, a hatóanyag kiindulási anyagaival, hatóanyag-intermedierekkel vagy hatóanyagokkal kerülnek érintkezésbe, ne változtassák meg a nyersanyagok, a hatóanyag kiindulási anyagai, a hatóanyag-intermedierek, illetve a hatóanyagok minőségét olyan mértékben, hogy azok ne feleljenek meg a 12. cikk (1) bekezdése szerint felállított követelményeknek.

(2) A gyártónak írásbeli eljárásokat kell kidolgoznia a berendezés tisztítására és a berendezés gyártási folyamatban történő használatra való alkalmasságának a tisztítást követően elvégzendő ellenőrzésére vonatkozóan.

(3) A hatóanyag minőségének biztosítása szempontjából kritikus ellenőrző-, súlymérő-, egyéb mérő-, felügyelő- és vizsgálóberendezéseket írásbeli eljárások szerint és meghatározott időközönként kalibrálni kell.

## 7. cikk

### Dokumentáció és nyilvántartás

(1) A gyártó köteles létrehozni és fenntartani egy dokumentumkezelő rendszert és a gyártási folyamatot lefedő írásbeli eljárásokat.

Minden, a gyártási folyamattal kapcsolatos dokumentumot az írásbeli eljárásoknak megfelelően kell elkészíteni, felülvizsgálni, jóváhagyni és terjeszteni.

A gyártó feljegyzéseket vezet legalább a következő, a gyártási folyamattal kapcsolatos elemekről:

1. a berendezések tisztítása és használata;
2. a nyersanyagok, a hatóanyag kiindulási anyagai és a hatóanyag-intermedierek eredete;
3. a nyersanyagokkal, a hatóanyag kiindulási anyagaival és a hatóanyag-intermedierekkel kapcsolatos ellenőrzések;
4. a nyersanyagok, a hatóanyag kiindulási anyagai és a hatóanyag-intermedierek felhasználása;
5. a hatóanyagok és a csomagolóanyagok címkézése;
6. gyártási előírat;
7. a tételek gyártása és ellenőrzése;
8. laboratóriumi ellenőrzések.

A gyártási folyamattal kapcsolatos dokumentumok kiadását, felülvizsgálatát, cseréjét és visszavonását ellenőrizni kell, és feljegyzéseket kell vezetni ezek felülvizsgálatáról, cseréjéről és visszavonásáról.

(2) Minden, a gyártási folyamat során a minőséggel kapcsolatban végzett tevékenységről a végrehajtással egy időben feljegyzést kell készíteni. A 7. cikk (1) bekezdésében említett írásbeli eljárásoktól való bármilyen eltérést fel kell jegyezni és meg kell indokolni. Minden eltérést, amely a hatóanyag minőségét befolyásolja, vagy megakadályozza, hogy a hatóanyag megfeleljen a 12. cikk (1) bekezdésében említett követelményeknek, ki kell vizsgálni, és a vizsgálatot, valamint annak eredményeit dokumentálni kell.

(3) A gyártási és ellenőrzési műveletek elvégzése után a gyártó minden, a gyártással és ellenőrzésekkel kapcsolatos feljegyzést megőriz a tétel lejáratí ideje után legalább még egy évig. Olyan hatóanyag esetében, amelyre újratesztelési időpont van meghatározva, a gyártó a teljes tétel forgalomba hozatala után legalább három évig köteles megőrizni a feljegyzéseket.

## 8. cikk

### Anyaggazdálkodás

(1) A gyártónak írásbeli eljárásokkal kell rendelkeznie a bejövő anyagok minőségének biztosítására, lefedve a következő területeket:

1. átvétel;
2. azonosság megállapítása;

3. zárlat;
4. raktározás;
5. mozgatás;
6. mintavétel;
7. vizsgálatok;
8. jóváhagyás;
9. visszautasítás.

(2) A gyártónak rendelkeznie kell a kritikus anyagok szállítóinak értékelésére szolgáló rendszerrel.

#### 9. cikk

### Gyártás és folyamat közbeni ellenőrzés

(1) A gyártási műveleteket ellenőrizni kell annak érdekében, hogy a gyártási folyamatot felügyeljék és szabályozzák, vagy ellenőrizzék, hogy a hatóanyag megfelel-e a 12. cikk (1) bekezdése szerint felállított minőségi és tisztasági követelményeknek. A 12. cikk (1) bekezdése szerint felállított minőségi követelményeknek való megfelelés szempontjából kritikus gyártási műveletek végzését képzett személyzetnek kell szemmel tartania vagy ezzel egyenértékű ellenőrzésnek kell alávetni.

(2) A nyersanyagok és hatóanyag kiindulási anyagok tömegének vagy egyéb jellemzőjének mérését pontosan kell elvégezni, és úgy, hogy a mérés ne befolyásolja ezeknek a felhasználásra való alkalmasságát.

(3) A gyártási műveleteket, beleértve a hatóanyag-intermedierek vagy hatóanyagok tisztítása után végzett műveleteket is, olyan módon kell elvégezni, amely megvédi a nyersanyagokat, a hatóanyag kiindulási anyagait, a hatóanyag-intermediereket és a hatóanyagokat a más anyagokkal való szennyeződéstől.

#### 10. cikk

### Csomagolás és címkézés

(1) A tárolóeszközöknek megfelelő védelmet kell nyújtaniuk a hatóanyag minőségromlása vagy szennyeződése ellen a hatóanyag becsomagolásának pillanatától addig a pillanatig, amíg azt fel nem használják gyógyszerek gyártásához.

(2) A hatóanyagok csomagolásán használt címkék tárolását, nyomtatását és felhasználását ellenőrizni kell. A címkéknek tartalmazniuk kell a hatóanyag minőségének biztosításához szükséges információkat.

#### 11. cikk

### Forgalomba hozatal

Egy hatóanyag csak akkor hozható forgalomba, ha a minőségbiztosítási egység forgalomba bocsátotta azt.

#### 12. cikk

### Laboratóriumi ellenőrzések

(1) A gyártó követelményeket állít fel az általa gyártott hatóanyagok, valamint a gyártás során felhasznált nyersanyagok, hatóanyag kiindulási anyagok és hatóanyag-intermedierek minőségére és tisztaságára vonatkozóan.

(2) Az (1) bekezdésben említett követelményeknek való megfelelést laboratóriumi vizsgálatokkal kell ellenőrizni.

A gyártónak minden hatóanyag-tételre vonatkozóan vizsgálati jegyzőkönyvet kell kiállítania a következő hatóságok, illetve felek kérésére:

- a) egy tagállam illetékes hatóságai;
- b) olyan hatóanyaggyártók, akiknek a hatóanyagot további feldolgozás, csomagolás, újracsomagolás, címkézés vagy újracímkézés céljára közvetve vagy közvetlenül szállították;

- c) hatóanyagok forgalmazói és közvetítői;
  - d) olyan gyógyszergyártók, akiknek a hatóanyagot közvetve vagy közvetlenül szállították.
- (3) A gyártó a hatóanyag stabilitását stabilitási vizsgálatokkal ellenőrzi. A lejáratidőt vagy újratesztelési időpontot a stabilitási vizsgálatokból nyert adatok kiértékelése alapján kell megállapítani. A hatóanyag megfelelően azonosított mintáit a hatóanyag eltarthatósági időtartamának alapján kidolgozott mintavételi tervnek megfelelően meg kell őrizni.

### 13. cikk

#### Validálás

A gyártó kidolgoz és végrehajt egy validálási politikát azon folyamatokra és eljárásokra, melyek kritikusak abból a szempontból, hogy a hatóanyag megfeleljen a 12. cikk (1) bekezdése szerint felállított minőségi és tisztasági követelményeknek.

### 14. cikk

#### Változás-ellenőrzés

- (1) Mielőtt a gyártó olyan változtatásokat vezet be a gyártási folyamatban, amelyek befolyásolhatják az aktív hatóanyag előállítását és ellenőrzését, értékeli e változtatások lehetséges hatását a hatóanyag minőségére.
- (2) Tilos bevezetni olyan változtatásokat a gyártási folyamatba, amelyek hátrányosan befolyásolják a hatóanyag minőségét.
- (3) A hatóanyag gyártója késedelem nélkül értesíti azokat a gyógyszergyártókat, akiknek a hatóanyagot szállítja, a gyártási folyamat minden olyan megváltoztatásáról, amely befolyásolhatja a hatóanyag minőségét.

### 15. cikk

#### Visszautasítás és visszaküldés

- (1) A hatóanyagok vagy hatóanyag-intermedierek azon tételeit, melyek nem felelnek meg a 12. cikk (1) bekezdése szerint felállított követelményeknek, vissza kell utasítani, mint ilyet meg kell jelölni és zárlat alá kell helyezni.
- (2) A gyártónak, aki egy hatóanyagot visszautasított, a követelményeknek meg nem felelő tételeit újrafeldolgozza, átalakítja, vagy a gyártás során való újrahasznosítás céljából azokból nyersanyagokat vagy oldószereket von ki, a 7. cikk (1) bekezdése szerint felállított eljárásokat kell követnie és megfelelő ellenőrzéseket kell végeznie, hogy biztosítsa a következőket:
- a) az újrafeldolgozott vagy átalakított hatóanyag megfelel a 12. cikk (1) bekezdése szerint felállított minőségi követelményeknek;
  - b) a kivont nyersanyagok és oldószerek alkalmasak a gyártási folyamatban való kívánt felhasználásra.
- (3) A visszaküldött hatóanyagokat mint ilyeneket azonosítani kell és zárlat alá kell helyezni.

### 16. cikk

#### Panaszok és termék visszahívások

- (1) A gyártó feljegyez és kivizsgál minden minőséggel kapcsolatos panaszt.
- (2) A gyártónak eljárásokat kell kidolgoznia a hatóanyagoknak a piacról való visszahívására.
- (3) Ha a visszahívott hatóanyag komoly közegészségügyi veszélyt jelent, a gyártó késedelem nélkül értesíti az illetékes hatóságokat.

## 17. cikk

**Szerződéses gyártás**

(1) Bármely, a hatóanyag gyártójának megbízásából egy másik fél (a továbbiakban: szerződéses gyártó) által végzett gyártási vagy ahhoz kapcsolódó műveletről írásbeli szerződést kell kötni.

A szerződés világosan meghatározza a szerződéses gyártó felelősségét a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozóan.

(2) A hatóanyag gyártója ellenőrzi, hogy a szerződéses gyártó által végzett műveletek megfelelnek a helyes gyártási gyakorlatnak.

(3) Egy szerződéses gyártóra bízott gyártási vagy ahhoz kapcsolódó művelet nem adható tovább harmadik félnek mint alvállalkozónak a hatóanyag gyártójának írásbeli hozzájárulása nélkül.

## 18. cikk

**Újracsomagolás**

Ha a hatóanyagot egy gyártó olyan tárolóeszközbe csomagolja újra, amely az eredeti tárolóeszköztől térfogatában, az anyagában vagy átlátszóságában különbözik, stabilitási vizsgálatokat kell végeznie a hatóanyagon, és ezen vizsgálat alapján kell megállapítania a lejáratí időt vagy újratestelési időpontot.

## 19. cikk

**Hatálybalépés**

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ezt a rendeletet 2015. május 25-től kell alkalmazni.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2014. május 28-án.

a Bizottság részéről  
az elnök  
José Manuel BARROSO