

II

(Ne teisėkūros procedūra priimami aktai)

REGLAMENTAI

KOMISIJOS DELEGUOTASIS REGLAMENTAS (ES) Nr. 1252/2014

2014 m. gegužės 28 d.

kuriuo Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/83/EB papildoma nuostatomis dėl žmonėms skirtų vaistų veikliųjų medžiagų gerosios gamybos praktikos principų ir gairių

(Tekstas svarbus EEE)

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus ⁽¹⁾, ypač į jos 47 straipsnio trečią pastraipą,

kadangi:

- (1) visos Sąjungoje gaminamos veikliosios medžiagos, įskaitant eksportuoti skirtas veikliąsias medžiagas, turėtų būti gaminamos pagal veikliųjų medžiagų gerosios gamybos praktikos principus ir gaires, kurie šiuo metu yra nustatyti Komisijos paskelbtose techninėse veikliųjų medžiagų gamybos gairėse. Būtina nustatyti veikliųjų medžiagų gerosios gamybos praktikos principus ir gaires teisiškai privalomu aktu;
- (2) siekiant skatinti naudoti darniuosius standartus pasauliniu lygmeniu, veikliųjų medžiagų gerosios gamybos praktikos principai ir gairės turėtų būti nustatyti atsižvelgiant į Tarptautinės konferencijos dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo nustatytas veikliųjų medžiagų gaires;
- (3) gerosios gamybos praktikos principai ir gairės turėtų apimti visus klausimus, veiklą ir procesus, kurie yra labai svarbūs veikliųjų medžiagų kokybei nustatyti, pvz., kokybės valdymą, darbuotojus, patalpas ir įrangą, dokumentus, medžiagų valdymą, gamybą, kokybės tikrinimus proceso metu, pakavimą, ženklimą, laboratorinius patikrinimus, grąžinimus, skundus ir atšaukimą, sutarčių sudarymą ir perpakavimą. Siekiant užtikrinti, kad būtų laikomasi šių principų ir gairių veikliųjų medžiagų gamintojai turėtų būti įpareigoti nustatyti ir įgyvendinti veiksmingą šių medžiagų kokybės valdymo sistemą;
- (4) darbuotojai, dirbantys antisanitarinėmis sąlygomis, dėvintys netinkamą aprangą arba užsiimantys galinčia teršti veikla gamybos vietoje, gali pakenkti veikliosios medžiagos kokybei. Tam turėtų būti užkirstas kelias užtikrinant sanitariją ir sveikatos įpročius, kurie yra tinkami atliekamoms gamybos operacijoms. Tokia praktika turėtų būti numatyta veikliosios medžiagos gamintojo nustatytoje kokybės valdymo sistemoje;
- (5) siekiant užtikrinti tinkamą veikliosios medžiagos kokybę, būtina iki minimumo sumažinti galimą užterštumą ir kryžminį užteršimą reikalaujant naudoti patalpas, gamybos procesus ir talpyklas, skirtus šiam tikslui, taip pat vykdyti atitinkamą taršos kontrolę;

⁽¹⁾ O L L 311, 2001 11 28, p. 67.

- (6) ypač svarbu, kad būtų išvengta kryžminio užteršimo gaminant kenksmingas žmonių sveikatai veikliąsias medžiagas. Kitų produktų užteršimas labai įjautrinančiomis veikliosiomis medžiagomis galėtų kelti rimtą grėsmę visuomenės sveikatai, kadangi sąlytis su šiomis medžiagomis labai dažnai sukelia padidėjusį jautrumą ir alergines reakcijas. Dėl šios priežasties šių veikliųjų medžiagų gamyba turėtų būti leidžiama tik atskirtose gamybos vietose. Naudoti atskirtas gamybos vietas taip pat gali būti būtina gaminant veikliąsias medžiagas, kurios gali būti kenksmingos žmonių sveikatai dėl savo veikimo gebos arba jų infekcinio ar toksinio pobūdžio. Tokių medžiagų atveju gamintojas turėtų įvertinti riziką žmonių sveikatai ir atskirų gamybos vietų poreikį;
- (7) siekiant sudaryti palankesnes sąlygas atsekti, nustatyti ir išspręsti galimas kokybės problemas, taip pat patikrinti, ar laikomasi gerosios gamybos praktikos, gamintojas turėtų saugoti išsamius užrašus apie visus procesus, kuriuos jis atlieka, susijusius su veikliųjų medžiagų gamyba, įskaitant nukrypimus nuo šių procesų;
- (8) siekiant užtikrinti, kad vaistai atitiktų atitinkamus kokybės, saugumo ir veiksmingumo standartus, taip pat apsaugoti visuomenės sveikatą, veikliųjų medžiagų gamintojai turėtų nedelsdami pranešti apie visus pakeitimus, kurie gali turėti įtakos veikliosios medžiagos kokybei, vaistų gamintojams, naudojantiems tą veikliąją medžiagą;
- (9) būtina turėti patvirtintas tinkamas procedūras užregistruoti ir nagrinėti su kokybe susijusius skundus ir atšaukti produktą, kad būtų sparčiai sprendžiamos kokybės problemos ir pašalintos iš rinkos veikliosios medžiagos, kurios neatitinka kokybės standartų arba kelia didelę grėsmę visuomenės sveikatai;
- (10) jei veikliosios medžiagos gamintojas patiki bet kokią gamybos dalį kitai šaliai, svarbu patikslinti raštu tos kitos šalies atsakomybę, kad būtų laikomasi gerosios gamybos praktikos ir kokybės užtikrinimo priemonių;
- (11) gerosios gamybos praktikos taikymas perpakavimo ir pakartotinio ženklavimo procesui yra būtinas siekiant užtikrinti, kad veikliosios medžiagos nebūtų neteisingai paženklintos arba užterštos per šį procesą,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

1 straipsnis

Taikymo sritis

Šiame reglamente nustatomi žmonėms skirtų vaistų veikliųjų medžiagų, įskaitant eksportui skirtas veikliąsias medžiagas, gerosios gamybos praktikos principai ir gairės.

2 straipsnis

Apibrėžtys

Šiame reglamente vartojamų terminų apibrėžtys:

- 1) Gamyba – bet kokia visiška ar dalinė medžiagų gavimo operacija, gamyba, pakavimas, perpakavimas, ženklavimas, pakartotinis ženklavimas, kokybės kontrolė ar veikliųjų medžiagų išleidimas ir susiję tikrinimai;
- 2) veikliosios medžiagos pradinė medžiaga – bet kokia medžiaga, iš kurios pagaminama arba ekstrahuojama veiklioji medžiaga;
- 3) veikliosios medžiagos tarpinis produktas – medžiaga, kuri yra gaunama gaminant veikliąją medžiagą ir kuri skirta tolesniam perdirbimui;
- 4) Žaliava – bet kokia medžiaga, reagentas arba tirpiklis, kurie yra skirti naudoti gaminant veikliąją medžiagą ir iš kurių tiesiogiai veiklioji medžiaga nėra pagaminama arba ekstrahuojama.

3 straipsnis

Kokybės valdymas

1. Veikliųjų medžiagų gamintojai („gamintojas“) sukuria, dokumentuoja ir įgyvendina veiksmingą šių medžiagų kokybės valdymo sistemą jų atliekamų gamybos operacijų metu („gamybos procesas“). Sistemoje numatomas aktyvus valdymo ir gamybos personalo dalyvavimas.

Sistema užtikrinama, kad veikliosios medžiagos atitiktų jų kokybės ir grynumo specifikacijas, nustatytas pagal 12 straipsnio 1 dalį.

Sistema apima kokybės rizikos valdymą.

2. Gamintojas paskiria kokybės padalinį, kuris yra nepriklausomas gamybos padalinys ir būtų atsakingas už kokybės užtikrinimą ir kokybės kontrolę.
3. Gamintojas atlieka reguliarius vidaus auditus ir tolesnius veiksmus dėl nustatytų faktų.

4 straipsnis

Darbuotojai

1. Gamintojas turi užtikrinti pakankamą skaičių darbuotojų, turinčių reikiamą kvalifikaciją, įgytą per išsilavinimą, mokymą ar patirtį, vykdyti ir prižiūrėti veikliųjų medžiagų gamybą.
2. Darbuotojai turi dirbti tinkamomis sanitarinėmis ir higienos sąlygomis gamybos vietoje. Darbuotojai neturi patekti į gamybos vietą, jei jie:
 - a) serga užkrečiama liga ar turi atvirų pažeidimų ar kitų matomo kūno paviršiaus dermatologinių pokyčių, kurie galėtų neigiamai paveikti veikliosios medžiagos kokybę ir grynumą;
 - b) dėvi aprangą, kuri yra akivaizdžiai nešvari arba neapsaugo veikliosios medžiagos nuo galimo darbuotojų sukkelto užteršimo, arba neapsaugo darbuotojų nuo sąlyčio su veikliosiomis medžiagomis, galimai kenksmingomis žmonių sveikatai;
 - c) patekimo į gamybos vietą metu vykdo veiklą, kuri galėtų užteršti arba kitaip paveikti veikliosios medžiagos kokybę.

5 straipsnis

Pastatai ir patalpos

1. Pastatai ir patalpos, naudojami veikliųjų medžiagų gamybai, turi būti išdėstyti, suprojektuoti ir sukonstruoti taip, kad būtų tinkami pagal numatomas operacijas ir juos būtų lengviau valyti ir prižiūrėti atsižvelgiant į gamybos tipą ir etapą, kuriems pastatai ir patalpos yra naudojami.

Patalpos ir medžiagų bei darbuotojų srautas per patalpas turi būti suprojektuoti taip, kad įvairios cheminės ir kitos medžiagos būtų laikomos atskirai ir neterštų viena kitos.

2. Pastatai turi būti tinkamai prižiūrimi ir remontuojami, taip pat laikomi švarūs.
3. Labai įjautrinančios veikliosios medžiagos turi būti gaminamos atskirtose gamybos vietose.

Gamintojas įvertina poreikį naudoti atskiras gamybos vietas gaminant veikliąsias medžiagas, kurios gali būti kenksmingos žmonių sveikatai dėl jų veikimo gebos arba jų infekcinio ar toksinio pobūdžio. Vertinime turi būti įvertinta rizika žmogaus sveikatai, kurią kelia šie veikliosios medžiagos, atsižvelgiant į veikliosios medžiagos veikimo gebą, toksiškumą, infekciškumą ir taikomas rizikos mažinimo procedūras. Vertinimas turi būti patvirtintas raštu.

Jeigu įvertinus išaiškėja pakenkimo žmonių sveikatai rizika, veiklioji medžiaga turi būti gaminama atskirtose gamybos vietose.

6 straipsnis

Įranga

1. Įranga, naudojama gaminant veikliąsias medžiagas, turi būti tinkamai suprojektuota, nustatyto dydžio ir išdėstyta atsižvelgiant į numatomą naudojimą, valymą, priežiūrą ir prireikus dezinfekavimą.

Įranga turi būti sukonstruota ir eksploatuojama taip, kad paviršiai, kurie liečiasi su žaliavomis, veikliosios medžiagos pradinėmis medžiagomis, veikliosios medžiagos tarpiniais produktais arba veikliosiomis medžiagomis, nepaveiktų žaliavų, veikliosios medžiagos pradinių medžiagų, veikliosios medžiagos tarpinių produktų arba veikliųjų medžiagų kokybės tiek, kad jie jau nebeatitiktų specifikacijų, nustatytų pagal 12 straipsnio 1 dalį.

2. Gamintojas nustato rašytines įrangos valymo ir paskesnio jos tinkamumo naudoti gamybos proceso metu patikrinimo procedūras.

3. Kontrolės, svėrimo, matavimo, stebėsenos ir bandymų įranga, kuri užtikrinant veikliosios medžiagos kokybę yra labai svarbi, turi būti kalibruojama pagal rašytines procedūras ir nustatytą tvarkaraštį.

7 straipsnis

Dokumentai ir įrašai

1. Gamintojas sukuria (nustato) ir prižiūri dokumentų sistemą ir rašytines procedūras, apimančius gamybos procesą.

Visi dokumentai, susiję su gamybos procesu, rengiami, persvarstomi, patvirtinami ir platinami pagal rašytines procedūras.

Gamintojas registruoja bent jau šiuos elementus, susijusius su gamybos procesu:

- 1) įrangos valymą ir naudojimą;
- 2) žaliavų, veikliosios medžiagos pradinių medžiagų ir tarpinių produktų kilmę;
- 3) žaliavų, veikliosios medžiagos pradinių medžiagų ir tarpinių produktų tikrinimus;
- 4) žaliavų, veikliosios medžiagos pradinių medžiagų ir tarpinių produktų naudojimą;
- 5) veikliųjų medžiagų ir pakavimo medžiagų ženklimą;
- 6) pagrindines gamybos instrukcijas;
- 7) partijų gamybą ir kontrolę;
- 8) laboratorinius patikrinimus.

Su gamybos procesu susijusių dokumentų išdavimas, persvarstymas, pakeitimas ir panaikinimas turi būti kontroliuojamas, o įrašai apie jų persvarstymą, pakeitimą ir panaikinimą turi būti saugomi.

2. Visa gamybos proceso metu atlikta kokybės užtikrinimo veikla turi būti registruojama tuo metu, kai ji yra vykdoma. Bet koks nukrypimas nuo 7 straipsnio 1 dalyje nurodytų rašytinių procedūrų turi būti patvirtinamas dokumentais ir paaiškintas. Veikliosios medžiagos kokybę veikiantys arba neleidžiantys veikliajai medžiagai atitikti 12 straipsnio 1 dalyje nurodytų specifikacijų nukrypimai turi būti ištirti, o tyrimas ir jo išvados turi būti patvirtinti dokumentais.

3. Atlikus gamybos ir kontrolės operacijas gamintojas saugo visus gamybos ir kontrolės įrašus ne trumpiau kaip vienerius metus po to, kai baigiasi tos partijos galiojimas. Veikliosios medžiagos įrašus su pakartotinio tyrimo datomis gamintojas saugo bent trejus metus po visos partijos pateikimo rinkai.

8 straipsnis

Medžiagų valdymas

1. Gamintojas turi turėti patvirtintas rašytines procedūras įvežamų medžiagų kokybei užtikrinti, į kurias būtų įtraukti šie elementai:

- 1) gavimas;
- 2) identifikacija;

- 3) karantinas;
 - 4) saugojimas;
 - 5) tvarkymas;
 - 6) mėginių ėmimas;
 - 7) bandymai;
 - 8) patvirtinimas;
 - 9) atmetimas.
2. Gamintojas turi turėti veikiančią sistemą svarbiausių medžiagų tiekėjams įvertinti.

9 straipsnis

Gamyba ir kontrolė proceso metu

1. Gamybos operacijos turi būti kontroliuojamos, siekiant stebėti ir koreguoti gamybos procesą ar patikrinti, ar veiklioji medžiaga atitinka kokybės ir grynumo specifikacijas pagal 12 straipsnio 1 dalį. Gamybos operacijos, kurios yra ypatingos svarbos užtikrinant, kad veiklioji medžiaga atitiktų 12 straipsnio 1 dalyje nurodytus kokybės reikalavimus, vykdomos vizualiai prižiūrint kvalifikuotiems darbuotojams arba taikant lygiavertę kontrolę.
2. Žaliavų ir veikliosios medžiagos pradinį medžiagų svėrimas ir matavimas turi būti tikslūs ir vykdomi tokiu būdu, kuris neturi poveikio jų tinkamumui naudoti.
3. Gamybos operacijos, įskaitant bet kokią operaciją po veikliosios medžiagos tarpinių produktų arba veikliosios medžiagos išgryninimo, turi būti atliekamos taip, kad žaliavos, veikliosios medžiagos pradinės medžiagos, tarpiniai produktai ir pačios veikliosios medžiagos nebūtų užterštos kitomis medžiagomis.

10 straipsnis

Pakavimas ir ženklavimas

1. Talpyklos turi būti tinkamai apsaugotos nuo gedimo ar veikliosios medžiagos užteršimo nuo to momento, kai veiklioji medžiaga yra supakuota, iki tol, kol ji bus naudojama vaistų gamybai.
2. Etikečių saugojimas, spausdinimas ir naudojimas ant veikliųjų medžiagų pakuotės turi būti kontroliuojamas. Etiketėse turi būti informacija, būtina siekiant užtikrinti veikliosios medžiagos kokybę.

11 straipsnis

Pateikimas rinkai

Veiklioji medžiaga pateikiama rinkai tik po to, kai ji buvo kokybės skyriaus išleista parduoti.

12 straipsnis

Laboratoriniai patikrinimai

1. Gamintojas nustato veikliųjų medžiagų, kurias jis gamina, ir tame procese naudojamų žaliavų, veikliosios medžiagos pradinį medžiagų ir tarpinių produktų kokybės ir grynumo specifikacijas.
2. Laboratoriniai bandymai atliekami siekiant patikrinti, kaip laikomasi 1 dalyje nurodytų specifikacijų.

Gamintojas išduoda kiekvienos veikliosios medžiagos partijos tyrimo sertifikatus prašant:

- a) kompetentingoms valstybės narės institucijoms;
- b) veikliųjų medžiagų gamintojams, kuriems tiesiogiai ar netiesiogiai tiekama veiklioji medžiaga siekiant ją toliau perdirbti, pakuoti, perpakuoti, ženklinti arba pakartotinai ženklinti;

- c) veikliųjų medžiagų platintojams ir brokeriams;
- d) vaistų gamintojams, kuriems tiesiogiai ar netiesiogiai tiekama veiklioji medžiaga.

3. Gamintojas stebi veikliosios medžiagos stabilumą atlikdamas stabilumo tyrimus. Veikliųjų medžiagų galiojimo laiko arba pakartotinio tyrimo datos nustatomos remiantis stabilumo tyrimų duomenų vertinimu. Tinkamai identifikuoti veikliosios medžiagos mėginiai saugomi pagal mėginių ėmimo planą, nustatytą atsižvelgiant į veikliosios medžiagos egzistavimo laiką.

13 straipsnis

Validavimas

Gamintojas nustato ir įgyvendina procesų ir procedūrų, kurie yra ypatingos svarbos užtikrinant, kad veiklioji medžiaga atitiktų pagal 12 straipsnio 1 dalį nustatytas kokybės ir grynumo specifikacijas, validavimo politiką.

14 straipsnis

Pokyčių kontrolė

1. Gamintojas įvertina galimą bet kokių veikliosios medžiagos gamybos proceso pakeitimų, kurie gali turėti įtakos veikliosios medžiagos gamybai ir kontrolei, poveikį veikliosios medžiagos kokybei prieš pradėdamas šiuos pakeitimus įgyvendinti.
2. Gamybos proceso pokyčiai, kurie neigiamai paveiks veikliosios medžiagos kokybę, neturi būti įgyvendinti.
3. Veikliosios medžiagos gamintojas nedelsdamas praneša vaistų gamintojams, kuriems jis tiekia veikliąją medžiagą, apie bet kokius gamybos proceso pakeitimus, kurie gali turėti poveikį veikliosios medžiagos kokybei.

15 straipsnis

Atmetimas ir grąžinimai

1. Veikliųjų medžiagų ir veikliosios medžiagos tarpinių produktų, kurie neatitinka pagal 12 straipsnio 1 dalį nustatytų specifikacijų, partija atmetama, atitinkamai paženklinama ir laikoma karantine.
2. Gamintojas, kuris pakartotinai apdoroja arba perdirba atmetas veikliosios medžiagos, kuri neatitinka specifikacijų, partijas arba regeneruoja žaliavas ir tirpiklius pakartotinai naudoti gamybos procese, turi laikytis 7 straipsnio 1 dalyje nustatytų procedūrų ir atlieka atitinkamus patikrinimus siekdamas užtikrinti, kad:
 - a) pakartotinai apdorota arba perdirbta veiklioji medžiaga atitiktų kokybės specifikacijas, nustatytas pagal 12 straipsnio 1 dalį;
 - b) regeneruotos žaliavas ir tirpikliai būtų tinkami jų numatytam naudojimui gamybos proceso metu.
3. Grąžintos veikliosios medžiagos turi būti identifikuotos kaip tokios ir laikomos karantine.

16 straipsnis

Skundai ir atšaukimas

1. Gamintojas registruoja ir tiria visus su kokybe susijusius skundus.
2. Gamintojas nustato veikliųjų medžiagų atšaukimo iš rinkos procedūras.
3. Jei atšaukta veiklioji medžiaga kelia didelę grėsmę visuomenės sveikatai, gamintojas nedelsdamas apie tai praneša kompetentingoms institucijoms.

17 straipsnis

Sutartinė gamyba

1. Gamybos operacija ar su ja susijusi operacija, kuri turi būti kitos šalies atlikta veikliosios medžiagos gamintojo vardu („gamybos rangovas“), atliekama sudarius raštišką sutartį.

Sutartyje aiškiai apibrėžiama gamybos rangovo atsakomybė laikytis gerosios gamybos praktikos.

2. Veikliosios medžiagos gamintojas patikrina, ar operacijos, atliekamos gamybos rangovo, atitinka gerąją gamybos praktiką.

3. Gamybos operacija ar su ja susijusi operacija, kuri buvo patikėta atlikti gamybos rangovui, negali būti perduota atlikti trečiajai šaliai be rašytinio veikliosios medžiagos gamintojo sutikimo.

18 straipsnis

Perpakavimas

Jeigu veiklioji medžiaga yra gamintojo perpakuota į talpyklą, kuri skiriasi nuo pradinės talpyklos dėl savo apimties arba medžiagos, iš kurios ji pagaminta, arba jos neskaidrumo šviesai, jis atlieka veikliosios medžiagos stabilumo tyrimus ir priskiria jos galiojimo laiką arba pakartotinio tyrimo datą, remdamasis tais tyrimais.

19 straipsnis

Įsigaliojimas

Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Jis taikomas nuo 2015 m. gegužės 25 d.

Šis reglamentas yra privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2014 m. gegužės 28 d.

Komisijos vardu
Pirmininkas
José Manuel BARROSO