

II

(Nelegislatīvi akti)

REGULAS

KOMISIJAS DELEĢĒTĀ REGULA (ES) Nr. 1252/2014

(2014. gada 28. maijs),

ar kuru papildina Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/83/EK, iekļaujot tajā labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes attiecībā uz cilvēkiem paredzētu zāļu aktīvajām vielām

(Dokuments attiecas uz EEZ)

EIROPAS KOMISIJA,

ņemot vērā Līgumu par Eiropas Savienības darbību,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 6. novembra Direktīvu 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm ⁽¹⁾, un jo īpaši tās 47. panta trešo daļu,

tā kā:

- (1) Visas Savienībā ražotās aktīvās vielas, tostarp eksportam paredzētās aktīvās vielas, būtu jāražo saskaņā ar aktīvo vielu labas ražošanas prakses principiem un pamatnostādņēm, kuras patlaban ir noteiktas aktīvo vielu ražošanas tehniskajās vadlīnijās, ko publicējusi Komisija. Aktīvo vielu labas ražošanas prakses principi un pamatnostādnes būtu jānosaka juridiski saistošā aktā.
- (2) Lai veicinātu saskaņoto standartu izmantošanu pasaules mērogā, aktīvo vielu labas ražošanas prakses principi un pamatnostādnes būtu jānosaka saskaņā ar tām pamatnostādņēm attiecībā uz aktīvajām vielām, kas tika iedibinātas Starptautiskajā konferencē par tehnisko prasību saskaņošanu cilvēkiem paredzēto farmaceitisko produktu reģistrācijai.
- (3) Labas ražošanas prakses principi un vadlīnijas būtu jānosaka attiecībā uz visiem jautājumiem, darbībām un procesiem, no kuriem ir atkarīga aktīvo vielu kvalitāte, tādiem kā, piemēram, kvalitātes vadība, personāls, telpas un iekārtas, dokumentācija, materiālu pārvaldība, ražošana, ražošanas procesa kvalitātes kontroles, iesaiņojums, marķējums, laboratoriskās kontroles, atgrieztais preces, sūdzības un atsaukšanas gadījumi, ārējo līgumu slēgšana un pārsaiņošana. Lai nodrošinātu atbilstību minētajiem principiem un pamatnostādņēm, būtu jāparedz, ka aktīvo vielu ražotājiem ir pienākums izveidot un īstenot efektīvu kvalitātes pārvaldības sistēmu attiecībā uz šīm vielām.
- (4) Personāls, kas strādā antisanitāros apstākļos, valkā nepiemērotu apģērbu vai veic potenciāli piesārņojošas darbības ražošanas zonā, var negatīvi ietekmēt aktīvās vielas kvalitāti. Tas būtu jānovērš, ievērojot sanitārās prasības un ar veselību saistītas normas, kas ir atbilstīgas veiktajām ražošanas darbībām. Šādas prakses ievērošana būtu jāietver aktīvās vielas ražotāja iedibinātā kvalitātes vadības sistēmā.
- (5) Lai nodrošinātu pienācīgu aktīvās vielas kvalitāti, būtu nepieciešams mazināt potenciālo piesārņojumu un krustnisko kontamināciju, pieprasot izmantot šim mērķim paredzētas iekārtas, ražošanas procesus un konteinerus, kā arī veicot atbilstīgu piesārņojuma kontroli.

⁽¹⁾ OVL 311, 28.11.2001., 67. lpp.

- (6) Krustenisko kontamināciju ir īpaši svarīgi novērst, ja tiek ražotas cilvēka veselībai kaitīgas aktīvās vielas. Citu produktu piesārņojums ar ļoti sensibilizējošām aktīvajām vielām varētu radīt nopietnus draudus sabiedrības veselībai, jo eksponētība šīm vielām ļoti bieži izraisa hipersensitivitātes un alerģisku reakciju attīstību. Minētā iemesla dēļ šādu aktīvo vielu ražošana būtu jāatļauj tikai nošķirtās ražošanas zonās. Nošķirtu ražošanas zonu izmantošana varētu būt vajadzīga arī tādu aktīvo vielu ražošanai, kuras potenciāli varētu būt kaitīgas cilvēku veselībai sava iedarbīguma vai infekciozo vai toksisko īpašību dēļ. Attiecībā uz šīm vielām ražotājam būtu jānovērtē, vai pastāv riski cilvēku veselībai un vai ir vajadzīga nošķirta ražošanas zona.
- (7) Lai atvieglotu potenciālo kvalitātes problēmu izsekošanu, identificēšanu un risināšanu, kā arī pārbaudītu atbilstību labai ražošanas praksei, ražotājam būtu jāveic detalizēta rakstiska uzskaitē par visiem viņa īstenotajiem procesiem, kuri ir saistīti ar aktīvo vielu ražošanu, kā arī par atkāpēm no šiem procesiem.
- (8) Lai nodrošinātu, ka zāles atbilst noteiktajiem kvalitātes, drošuma un iedarbīguma standartiem, un aizsargātu sabiedrības veselību, aktīvās vielas ražotājiem būtu nekavējoties jāpaziņo zāļu ražotājiem, kuri izmanto attiecīgo aktīvo vielu, par jebkādam izmaiņām, kas varētu ietekmēt aktīvās vielas kvalitāti.
- (9) Ir nepieciešams nodrošināt, ka darbojas atbilstošas procedūras ar kvalitāti saistītu sūdzību reģistrēšanai un izmeklēšanai un produktu atsaukšanai, šādā veidā ātri novēršot šaubas par kvalitāti un izņemot no tirgus aktīvās vielas, kuras neatbilst kvalitātes standartiem vai rada nopietnus draudus sabiedrības veselībai.
- (10) Ja aktīvās vielas ražotājs kādu no ražošanas posmiem uztic trešai personai, ir svarīgi rakstiski paskaidrot, kādi ir šīs trešās personas pienākumi attiecībā uz labas ražošanas prakses un kvalitātes nodrošināšanas pasākumu ievērošanu.
- (11) Pārsaiņošanas un pārmarķēšanas procesā labas ražošanas prakses ievērošana ir vajadzīga, lai novērstu, ka aktīvās vielas tiek nepareizi marķētas vai procesa gaitā tiek piesārņotas,

IR PIEŅĒMUSI ŠO REGULU.

1. pants

Darbības joma

Šī regula nosaka labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes attiecībā uz aktīvajām vielām, ko izmanto cilvēkiem paredzētās zālēs, tostarp eksportam paredzētām aktīvajām vielām.

2. pants

Definīcijas

Šajā regulā piemēro šādas definīcijas:

- 1) "ražošana" ir jebkāda pilnīga vai daļēja aktīvo vielu materiālu saņemšanas, ražošanas, iesaiņošanas, pārsaiņošanas, marķēšanas, pārmarķēšanas, kvalitātes kontroles vai izlaišanas darbība, kā arī ar to saistītās kontroles;
- 2) "aktīvās vielas izejmateriāls" ir jebkura viela, no kuras ražo vai ekstrahē aktīvo vielu;
- 3) "aktīvās vielas starpprodukts" ir viela, ko iegūst, ražojot aktīvo vielu, un kas paredzēta turpmākai pārstrādei;
- 4) "izejviela" ir jebkura viela, reaģents vai šķīdinātājs, kuru paredzēts izmantot, ražojot aktīvo vielu, bet no kura aktīvā viela netiek tieši ražota vai ekstrahēta.

3. pants

Kvalitātes vadība

1. Aktīvo vielu ražotāji ("ražotāji") iedibina, dokumentē un īsteno efektīvu sistēmu, lai pārvaldītu minēto vielu kvalitāti viņu īstenoto ražošanas darbību laikā ("ražošanas process"). Sistēma nodrošina vadības un ražošanas personāla aktīvu līdzdalību.

Sistēma nodrošina, ka aktīvās vielas atbilst kvalitātes un tīrības specifikācijām, kas noteiktas saskaņā ar 12. panta 1. punktu.

Sistēma ietver kvalitātes riska pārvaldību.

2. Ražotājs iecel no ražošanas vienības neatkarīgu kvalitātes struktūrvienību, kas ir atbildīga par kvalitātes nodrošināšanu un kvalitātes kontroli.

3. Ražotājs regulāri veic iekšējo revīziju, kā arī pēckontroli, ņemot vērā revīzijas konstatējumus.

4. pants

Personāls

1. Ražotājs nodrošina pietiekamu skaitu darbinieku, kuriem ir izglītības, apmācības vai pieredzes ceļā iegūta nepieciešamā kvalifikācija, lai veiktu un pārraudzītu aktīvo vielu ražošanu.

2. Personāls ražošanas zonā ievēro sanitārās prasības un labu higiēnu. Darbinieki netiek ielaisti ražošanas zonā, ja:

- a) tiem ir infekcijas slimība vai atvērta brūce, vai cita dermatoloģiska slimība uz tām ķermeņa daļām, ko nenosedz apģērbs, kura varētu negatīvi ietekmēt aktīvās vielas kvalitāti un tīrību;
- b) tie valkā apģērbus, kas ir acīmredzami netīrs vai neaizsargā aktīvo vielu pret iespējamo personāla izraisīto piesārņojumu, vai neaizsargā personālu no eksponētības aktīvajām vielām, kuras ir potenciāli kaitīgas cilvēku veselībai;
- c) tie brīdī, kad ienāk ražošanas zonā, veic darbības, kuras varētu piesārņot vai kā citādi apdraudēt aktīvās vielas kvalitāti.

5. pants

Ēkas un telpas

1. Ēkas un telpas, ko izmanto aktīvo vielu ražošanai, izvieta, projektē un konstruē tā, lai tās būtu piemērotas paredzētajām darbībām un lai atvieglotu to tīrīšanu un uzturēšanu, ņemot vērā ražošanas veidu un posmu, kuram ēkas un telpas izmanto.

Telpas, kā arī materiāla un personāla plūsmu caur tām plāno tā, lai nodrošinātu, ka atšķirīgas vielas un materiāli tiek nošķirti un nepiesārņo viens otru.

2. Ēkas tiek pienācīgi uzturētas un remontētas, un tajās tiek ievērota tīrība.

3. Ļoti sensibilizējošas aktīvās vielas ražo nošķirtās ražošanas zonās.

Veicot ražošanas darbības, ražotājs novērtē, vai ir nepieciešamas nošķirtas ražošanas zonas citām aktīvajām vielām, kuras potenciāli varētu būt kaitīgas cilvēku veselībai sava iedarbīguma vai infekciozo vai toksisko īpašību dēļ. Minētajā novērtējumā izvērtē šīs aktīvās vielas radīto risku cilvēku veselībai, ņemot vērā aktīvās vielas iedarbīgumu, toksiskumu, infekciozitāti un esošās riska mazināšanas procedūras. Šo novērtējumu dokumentē rakstiski.

Ja novērtējums liecina, ka pastāv kaitējuma risks cilvēka veselībai, aktīvo vielu ražo nošķirtās ražošanas zonās.

6. pants

Iekārtas

1. Aktīvo vielu ražošanai izmantojamās iekārtas ir projektētas un izvietotas tā, lai atbilstu paredzētajam izmantošanas veidam, lai būtu viegli tās tīrīt un veikt to apkopi, un vajadzības gadījumā dezinficēt, kā arī to izmērs atbilst minētajiem mērķiem.

Iekārtas konstruē un darbina tā, lai virsmas, kas saskaras ar izejvielām, aktīvās vielas izejmateriāliem, aktīvās vielas starpproduktiem vai aktīvajām vielām, nemainītu izejvielu, aktīvās vielas izejmateriālu, aktīvās vielas starpproduktu vai aktīvo vielu kvalitāti tā, ka tie vairs neatbilst saskaņā ar 12. panta 1. punktu noteiktajām specifikācijām.

2. Ražotājs rakstiski nosaka procedūras attiecībā uz iekārtu tīrīšanu un turpmākām pārbaudēm saistībā ar to piemērotību izmantošanai ražošanas procesā.

3. Kontroles, svēršanas, mērīšanas, uzraudzības un testēšanas iekārtas, kurām ir izšķiroša nozīme attiecībā uz aktīvās vielas kvalitātes nodrošināšanu, kalibrē saskaņā ar rakstiskām procedūrām un pēc noteikta grafika.

7. pants

Dokumentācija un uzskaitē

1. Ražotājs iedibina un uztur dokumentācijas sistēmu un rakstiskas procedūras attiecībā uz ražošanas procesu.

Visus dokumentus saistībā ar ražošanas procesu sagatavo, pārskata, apstiprina un izplata saskaņā ar rakstiskajām procedūrām.

Ražotājs veic uzskaiti vismaz par šādiem ar ražošanas procesu saistītiem elementiem:

- 1) iekārtu tīrīšana un izmantošana;
- 2) izejvielu, aktīvās vielas izejmateriālu un aktīvās vielas starpproduktu izcelsme;
- 3) kontroles attiecībā uz izejvielām, aktīvās vielas izejmateriāliem un aktīvās vielas starpproduktiem;
- 4) izejvielu, aktīvās vielas izejmateriālu un aktīvās vielas starpproduktu izmantošana;
- 5) aktīvo vielu un iesaiņojuma materiālu marķēšana;
- 6) galvenie ražošanas norādījumi;
- 7) partiju ražošana un kontrole;
- 8) laboratoriskās kontroles.

Tiek kontrolēta ar ražošanas procesu saistīto dokumentu izdošana, pārskatīšana, aizstāšana un anulēšana, un tiek saglabāta uzskaitē par to pārskatīšanu, aizstāšanu un anulēšanu.

2. Visas ražošanas procesa gaitā veiktās ar kvalitāti saistītās darbības reģistrē to veikšanas laikā. Jebkādas atkāpes no 7. panta 1. punktā minētajām rakstiskajām procedūrām dokumentē un paskaidro. Veic izmeklēšanu attiecībā uz visām atkāpēm, kuras ietekmē aktīvās vielas kvalitāti vai kuru dēļ aktīvā viela vairs neatbilst 12. panta 1. punktā minētajām specifikācijām, kā arī dokumentē izmeklēšanu un tās secinājumus.

3. Pēc ražošanas un kontroles darbību pabeigšanas ražotājs vismaz vienu gadu pēc partijas derīguma termiņa beigām glabā visu uzskaiti attiecībā uz ražošanu un kontroli. Attiecībā uz aktīvo vielu, kam ir zināmi atkārtotas testēšanas datumi, ražotājs saglabā uzskaiti vismaz trīs gadus pēc tam, kad visa partija ir laista tirgū.

8. pants

Materiālu pārvaldība

1. Ražotājam ir iedibinātas rakstiskas procedūras, lai nodrošinātu ienākošo materiālu kvalitāti, un tajās ietverti šādi elementi:

- 1) saņemšana;
- 2) identificēšana;

- 3) karantīna;
 - 4) uzglabāšana;
 - 5) apstrāde;
 - 6) paraugu ņemšana;
 - 7) testēšana;
 - 8) apstiprināšana;
 - 9) noraidīšana.
2. Ražotājam ir iedibināta svarīgāko materiālu piegādātāju novērtēšanas sistēma.

9. pants

Ražošana un kontrole ražošanas gaitā

1. Attiecībā uz ražošanas darbībām veic kontroles, lai uzraudzītu un pielāgotu ražošanas procesu vai verificētu, ka aktīvā viela atbilst kvalitātes un tīrības specifikācijām, kas noteiktas saskaņā ar 12. panta 1. punktu. Tās ražošanas darbības, kurām ir izšķiroša nozīme, lai nodrošinātu aktīvās vielas atbilstību 12. panta 1. punktā minētajām kvalitātes specifikācijām, veic kvalificēta personāla vizuālā uzraudzībā vai tām piemēro līdzvērtīgu kontroli.
2. Izejvielu un aktīvās vielas izejmateriālu svēršana un mērīšana tiek veikta precīzi un tādā veidā, kas neietekmē to piemērotību lietošanai.
3. Ražošanas darbības, tostarp visas darbības pēc aktīvās vielas starpproduktu vai aktīvās vielas attīrīšanas, veic tādā veidā, kas izslēdz iespēju ar citiem materiāliem piesārņot izejvielas, aktīvās vielas izejmateriālus, aktīvās vielas starpproduktus un aktīvās vielas.

10. pants

Iesaiņojums un marķēšana

1. No brīža, kad aktīvā viela tiek iesaiņota, līdz brīdim, kad tā tiek izmantota zāļu ražošanā, konteineri nodrošina aktīvās vielas pietiekamu aizsardzību pret bojāšanos vai piesārņošanu.
2. Tiek kontrolēta aktīvo vielu iesaiņojuma etiķešu uzglabāšana, drukāšana un izmantošana. Etiķetē iekļauj informāciju, kas vajadzīga, lai apstiprinātu aktīvās vielas kvalitāti.

11. pants

Laišana tirgū

Aktīvo vielu laiž tirgū tikai pēc tam, kad kvalitātes struktūrvienība to ir atbrīvojusi laišanai tirdzniecībā.

12. pants

Laboratoriskās kontroles

1. Ražotājs izstrādā specifikācijas attiecībā uz to aktīvo vielu kvalitāti un tīrību, kuras tas ražo, kā arī attiecībā uz šajā procesā izmantotajām izejvielām, aktīvās vielas izejmateriāliem un aktīvās vielas starpproduktiem.
2. Veic laboratoriskus testus, lai pārbaudītu atbilstību 1. punktā minētajām specifikācijām.

Ražotājs par katru aktīvās vielas partiju izdod analīžu sertifikātus, ja to pieprasa:

- a) dalībvalsts kompetentās iestādes;
- b) aktīvo vielu ražotāji, kam to tieši vai netieši piegādā, lai tie veiktu aktīvās vielas turpmāku pārstrādi, iesaiņošanu, pārsaiņošanu, marķēšanu vai pārmarķēšanu;

- c) aktīvo vielu izplatītāji un tirdzniecības starpnieki;
- d) zāļu ražotāji, kam tieši vai netieši piegādā aktīvo vielu.

3. Ražotājs uzrauga aktīvās vielas stabilitāti, veicot stabilitātes pētījumus. Aktīvo vielu derīguma termiņu vai atkārtotas testēšanas datumu nosaka, balstoties uz stabilitātes pētījumos iegūtajiem datiem. Saskaņā ar paraugu ņemšanas plānu, kas izstrādāts, pamatojoties uz aktīvās vielas glabāšanas laiku, uzglabā atbilstoši identificētus aktīvās vielas paraugus.

13. pants

Validācija

Ražotājs izstrādā un īsteno validēšanas kārtību attiecībā uz tiem procesiem un procedūrām, kam ir izšķiroša nozīme, lai nodrošinātu aktīvās vielas atbilstību kvalitātes un tīrības specifikācijām, kas noteiktas saskaņā ar 12. panta 1. punktu.

14. pants

Izmaiņu kontrole

1. Pirms jebkādu ražošanas procesa izmaiņu īstenošanas ražotājs izvērtē visu to izmaiņu iespējamo ietekmi uz aktīvās vielas kvalitāti, kas varētu ietekmēt aktīvās vielas ražošanu un kontroli.
2. Netiek īstenotas izmaiņas ražošanas procesā, kas negatīvi ietekmē aktīvās vielas kvalitāti.
3. Aktīvās vielas ražotājs nekavējoties paziņo zāļu ražotājiem, kuriem tas piegādā aktīvo vielu, par jebkādam izmaiņām ražošanas procesā, kas varētu ietekmēt aktīvās vielas kvalitāti.

15. pants

Noraidīšana un atgriešana

1. Aktīvās vielas un aktīvās vielas starpproduktu partijas, kas neatbilst saskaņā ar 12. panta 1. punktu noteiktajām specifikācijām, noraida, attiecīgi marķē un tur karantīnā.
2. Ražotājs, kas atkārtoti apstrādā vai pārstrādā aktīvās vielas noraidītās partijas, kuras neatbilst specifikācijām, vai atgūst izejvielas un šķīdinātājus atkārtotai izmantošanai ražošanas procesā, ievēro saskaņā ar 7. panta 1. punktu noteiktās procedūras un veic atbilstošu kontroli, lai nodrošinātu, ka:
 - a) atkārtoti apstrādātā vai pārstrādātā aktīvā viela atbilst kvalitātes specifikācijām, kas noteiktas saskaņā ar 12. panta 1. punktu;
 - b) atgūtās izejvielas un šķīdinātāji ir piemēroti paredzētajai izmantošanai ražošanas procesā.
3. Atgrieztās aktīvās vielas atbilstīgi identificē un tur karantīnā.

16. pants

Sūdzības un atsaukšana

1. Ražotājs reģistrē un izmeklē visas ar kvalitāti saistītās sūdzības.
2. Ražotājs iedibina procedūras aktīvo vielu atsaukšanai no tirgus.
3. Ja atsauktā aktīvā viela rada nopietnus draudus sabiedrības veselībai, ražotājs nekavējoties informē kompetentās iestādes.

17. pants

Ražošana, ko veic apakšuzņēmēji

1. Ja ražošanas darbību vai ar to saistītu darbību aktīvās vielas ražotāja vietā veic trešā persona (turpmāk "ražotājs–apakšuzņēmējs"), par to ir jānoslēdz rakstisks līgums.

Līgumā skaidri definē ražotāja–apakšuzņēmēja pienākumus attiecībā uz labu ražošanas praksi.

2. Aktīvās vielas ražotājs veic kontroli attiecībā uz to, vai ražotāja–apakšuzņēmēja veiktās darbības ir saskaņā ar labu ražošanas praksi.

3. Par ražotājam–apakšuzņēmējam uzticētas ražošanas darbības vai ar to saistītas darbības veikšanu nedrīkst slēgt turpmākus apakšlīgumus ar trešām personām, ja nav saņemta iepriekšēja rakstiska piekrišana no aktīvās vielas ražotāja.

18. pants

Pārsaiņošana

Ja ražotājs pārsaiņo aktīvo vielu konteinerā, kas pēc tilpuma vai izgatavošanas materiāla, vai tā gaismas caurlaidības atšķiras no sākotnējā konteinerā, viņš veic stabilitātes pētījumus attiecībā uz aktīvo vielu un, pamatojoties uz šiem pētījumiem, nosaka tās derīguma termiņu vai atkārtotas testēšanas datumu.

19. pants

Stāšanās spēkā

Šī regula stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

To piemēro no 2015. gada 25. maija.

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2014. gada 28. maijā

Komisijas vārdā –
priekšsēdētājs
José Manuel BARROSO