

II

(Akty o charakterze nieustawodawczym)

ROZPORZĄDZENIA

ROZPORZĄDZENIE DELEGOWANE KOMISJI (UE) NR 1252/2014

z dnia 28 maja 2014 r.

uzupełniająca dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w odniesieniu do zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania substancji czynnych wykorzystywanych w produktach leczniczych stosowanych u ludzi

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi ⁽¹⁾, w szczególności jego art. 47,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Wszystkie substancje czynne wytwarzane w Unii, łącznie z substancjami czynnymi przeznaczonymi do wywozu, należy wytwarzać zgodnie z zasadami i wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania substancji czynnych, które obecnie są określone w wytycznych technicznych dotyczących wytwarzania substancji czynnych, opublikowanych przez Komisję. Konieczne jest określenie zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania substancji czynnych w prawnie wiążącym akcie.
- (2) Aby promować stosowanie zharmonizowanych norm na poziomie globalnym, zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania substancji czynnych należy ustanowić zgodnie z wytycznymi dotyczącymi substancji czynnych, określonymi przez Międzynarodową konferencję ds. harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji produktów leczniczych stosowanych u ludzi.
- (3) Zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania należy ustanowić w odniesieniu do wszystkich kwestii, działań i procesów kluczowych dla określenia jakości substancji czynnych, takich jak zarządzanie jakością, personel, pomieszczenia i wyposażenie, dokumentacja, zarządzanie materiałami, produkcja, kontrole jakości w trakcie procesu, pakowanie, etykietowanie, kontrole laboratoryjne, zwroty, skargi i odzyskanie produktu, zlecenie na zewnątrz i ponowne pakowanie. Aby zapewnić zgodność ze wspomnianymi zasadami i wytycznymi, od producentów substancji czynnych należy wymagać ustanowienia i wdrożenia skutecznego systemu zarządzania jakością tych substancji.
- (4) Personel pracujący w złych warunkach sanitarnych, noszący nieodpowiednią odzież lub wykonujący czynności mogące powodować zanieczyszczenia na obszarze produkcyjnym może obniżyć jakość danej substancji czynnej. Sytuacji takiej należy zapobiegać poprzez stosowanie dobrych praktyk sanitarnych i zdrowotnych, odpowiadających prowadzonym działaniom wytwórczym. System zarządzania jakością ustanowiony przez producenta danej substancji czynnej powinien zapewniać stosowanie takich praktyk.
- (5) Aby zapewnić odpowiednią jakość danej substancji czynnej, należy zminimalizować możliwe zanieczyszczenie i zanieczyszczenie krzyżowe poprzez wprowadzenie wymogu korzystania z pomieszczeń, procesów produkcyjnych i pojemników przeznaczonych do tego celu, a także prowadząc odpowiednie kontrole zanieczyszczenia.

⁽¹⁾ Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67.

- (6) Szczegółne znaczenie ma zapobieganie zanieczyszczeniu krzyżowemu w trakcie produkcji substancji czynnych szkodliwych dla zdrowia ludzkiego. Zanieczyszczenie innych produktów substancjami czynnymi wysoko uczulającymi może stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego, ponieważ ekspozycja na te substancje bardzo często skutkuje rozwinięciem nadwrażliwości i reakcjami alergicznymi. Z tego powodu wytwarzanie tych substancji czynnych powinno być dozwolone wyłącznie na wydzielonych obszarach produkcyjnych. Zastosowanie wydzielonych obszarów produkcyjnych może być również konieczne w przypadku produkcji substancji czynnych, które mogą być szkodliwe dla zdrowia ludzkiego z uwagi na ich potencję, zakaźność lub toksyczność. W odniesieniu do tych substancji producent powinien przeprowadzić ocenę ryzyka dla zdrowia ludzkiego oraz konieczności wydzielenia obszarów produkcyjnych.
- (7) Aby ułatwić śledzenie, identyfikację i rozwiązywanie ewentualnych problemów związanych z jakością oraz kontrolować zgodność z dobrą praktyką wytwarzania, producent powinien prowadzić szczegółowy pisemny rejestr wszystkich realizowanych przez niego procesów mających związek z wytwarzaniem substancji czynnych, w tym rejestr odstępstw od tych procesów.
- (8) Aby zapewnić zgodność produktów leczniczych z odpowiednimi normami jakości, bezpieczeństwa i skuteczności oraz chronić zdrowie publiczne, producenci substancji czynnej powinni niezwłocznie zgłaszać producentom produktów leczniczych stosującym daną substancję czynną wszelkie zmiany, które mogą wpływać na jakość tej substancji czynnej.
- (9) Należy wdrażać odpowiednie procedury pozwalające rejestrować i badać wszelkie skargi dotyczące jakości oraz podejmować działania związane z odzyskaniem produktu, aby szybko rozwiązywać problemy dotyczące jakości i wycofywać z rynku substancje czynne, które nie spełniają norm jakości lub stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.
- (10) Jeżeli producent danej substancji czynnej powierza przeprowadzenie jakiegokolwiek części procesu wytwarzania innej stronie, należy wyjaśnić na piśmie obowiązki danej innej strony związane z zapewnianiem zgodności z dobrymi praktykami wytwarzania i środkami jakości.
- (11) Stosowanie dobrych praktyk wytwarzania w procesie ponownego pakowania i ponownego etykietowania jest niezbędne, aby uniknąć błędnego etykietowania lub zanieczyszczenia danej substancji czynnej podczas tego procesu.

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

Artykuł 1

Zakres stosowania

W niniejszym rozporządzeniu ustanowiono zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania substancji czynnych wykorzystywanych w produktach leczniczych stosowanych u ludzi, w tym substancji czynnych przeznaczonych do wywozu.

Artykuł 2

Definicje

Do celów niniejszego rozporządzenia stosuje się następujące definicje:

- 1) „wytwarzanie” oznacza wszelkie całościowe lub częściowe działanie obejmujące odbiór materiałów, produkcję, pakowanie, ponowne pakowanie, etykietowanie, ponowne etykietowanie, kontrolę jakości lub uwalnianie substancji czynnych oraz powiązane kontrole;
- 2) „materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej” oznacza jakąkolwiek substancję, z której substancja czynna jest wytwarzana lub ekstrahowana;
- 3) „pośrednia substancja czynna” oznacza substancję uzyskiwaną w trakcie wytwarzania substancji czynnej, przeznaczoną do dalszego przetworzenia;
- 4) „surowiec” oznacza wszelkie substancje, odczynniki lub rozpuszczalniki przeznaczone do stosowania podczas wytwarzania substancji czynnej, z których dana substancja czynna nie jest bezpośrednio wytwarzana lub ekstrahowana.

Artykuł 3

Zarządzanie jakością

1. Producenci substancji czynnych („producent”) ustanawiają, dokumentują i wdrażają skuteczny system zarządzania jakością substancji stosowanych podczas prowadzenia działań wytwórczych („proces wytwarzania”). W ramach tego systemu przewiduje się aktywny udział zarządu i personelu produkcyjnego.

System ten służy zapewnieniu zgodności danych substancji czynnych ze specyfikacjami dotyczącymi ich jakości i czystości ustanowionymi zgodnie z art. 12 ust. 1.

Przedmiotowy system obejmuje zarządzanie ryzykiem w zakresie jakości.

2. Producent powołuje dział ds. jakości, który jest niezależny od działu ds. produkcji oraz odpowiada za zapewnianie jakości i kontrolę jakości.

3. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości producent przeprowadza regularne audyty wewnętrzne i podejmuje działania następcze.

Artykuł 4

Personel

1. Producent zapewnia odpowiednią liczbę pracowników posiadających niezbędne kwalifikacje nabyte w drodze kształcenia, szkolenia lub doświadczenia do wykonywania i nadzorowania procesu wytwarzania substancji czynnych.

2. Personel stosuje dobre praktyki sanitarne i praktyki w zakresie higieny na obszarze produkcyjnym. Personel nie uzyska dostępu do obszaru produkcyjnego w przypadku, gdy:

- a) cierpi na chorobę zakaźną, ma otwarte uszkodzenia lub inne choroby skórne znajdujące się na odsłoniętej powierzchni ciała, które mogłyby mieć negatywny wpływ na jakość i czystość danej substancji czynnej;
- b) nosi odzież, która posiada widoczne ślady zabrudzenia lub nie chroni danej substancji czynnej przed ewentualnym zanieczyszczeniem pochodzącym od personelu, lub nie chroni personelu przed narażeniem na potencjalnie szkodliwe dla zdrowia ludzkiego substancje czynne;
- c) wchodząc na obszar produkcyjny, wykonuje czynności, które mogłyby spowodować zanieczyszczenie lub w inny sposób obniżyć jakość danej substancji czynnej.

Artykuł 5

Budynki i obiekty

1. Budynki i obiekty używane do wytwarzania substancji czynnych są zlokalizowane, zaprojektowane i zbudowane w sposób dostosowany do planowanych działań oraz ułatwiający czyszczenie i konserwację, z uwzględnieniem rodzaju i etapu produkcji, do której dane budynki i obiekty są używane.

Obiekty oraz przepływ materiału i personelu przez obiekty są zaprojektowane tak, aby zapewnić odseparowanie różnych substancji i materiałów, a także uniemożliwić ich wzajemne zanieczyszczenie.

2. Budynki są odpowiednio konserwowane i naprawiane oraz utrzymywane w czystości.

3. Substancje czynne wysoko uczulające są produkowane na wydzielonych obszarach produkcyjnych.

Prowadząc działania produkcyjne, producent ocenia potrzebę wydzielenia obszarów produkcyjnych w odniesieniu do innych substancji czynnych potencjalnie szkodliwych dla zdrowia ludzkiego z uwagi na ich potencję, zakaźność lub toksyczność. W ramach oceny analizuje się ryzyko dla zdrowia ludzkiego stwarzane przez takie substancje czynne, uwzględniając potencję, toksyczność i zakaźność danej substancji czynnej oraz wprowadzone procedury mające na celu zminimalizowanie ryzyka. Ocena ta jest dokumentowana na piśmie.

Jeżeli w wyniku oceny okaże się, iż istnieje ryzyko dla zdrowia ludzkiego, dana substancja czynna jest produkowana na wydzielonych obszarach produkcyjnych.

Artykuł 6

Wyposażenie

1. Wyposażenie stosowane do wytwarzania substancji czynnych musi być odpowiednio zaprojektowane, posiadać właściwe wymiary oraz być odpowiednio zlokalizowane pod względem ich planowanego wykorzystania, czyszczenia, konserwacji oraz, w stosownych przypadkach, odkażania.

Wyposażenie musi być skonstruowane i eksploatowane tak, aby powierzchnie mające kontakt z surowcami, materiałami wyjściowymi do produkcji substancji czynnych, pośrednimi substancjami czynnymi lub substancjami czynnymi nie wpływały na zmianę jakości surowców, materiałów wyjściowych do produkcji substancji czynnych, pośrednich substancji czynnych lub substancji czynnych w stopniu powodującym ich brak zgodności z wymogami zawartymi w specyfikacjach ustanowionych zgodnie z art. 12 ust. 1.

2. Producent określa procedury pisemne dotyczące czyszczenia wyposażenia oraz późniejszej weryfikacji przydatności wyposażenia do stosowania w procesie wytwarzania.

3. Kontrola, ważenie, pomiar, monitorowanie i wyposażenie badawcze kluczowe do zapewnienia jakości danej substancji czynnej są kalibrowane zgodnie z procedurami pisemnymi oraz określonym harmonogramem.

Artykuł 7

Dokumentacja i rejestr

1. Producent ustanawia i utrzymuje system dokumentacji i procedur pisemnych dotyczący procesu wytwarzania.

Wszystkie dokumenty związane z procesem wytwarzania są przygotowywane, poddawane przeglądowi, zatwierdzane i rozpowszechniane zgodnie z procedurami pisemnymi.

Producent prowadzi rejestr co najmniej następujących elementów związanych z procesem wytwarzania:

- 1) czyszczenia i zastosowania wyposażenia;
- 2) pochodzenia surowców, materiałów wyjściowych do produkcji substancji czynnych i pośrednich substancji czynnych;
- 3) kontroli dotyczących surowców, materiałów wyjściowych do produkcji substancji czynnych i pośrednich substancji czynnych;
- 4) zastosowania surowców, materiałów wyjściowych do produkcji substancji czynnych i pośrednich substancji czynnych;
- 5) etykietowania danych substancji czynnych i materiałów opakowaniowych;
- 6) wzorcowych instrukcji produkcji;
- 7) produkcji i kontroli serii;
- 8) kontroli laboratoryjnych.

Wystawianie, zmiana, zastąpienie i wycofanie dokumentów związanych z procesem wytwarzania podlega kontroli, a także prowadzony jest rejestr zawierający przypadki zmiany, zastąpienia i wycofania wspomnianych dokumentów.

2. Wszystkie działania związane z jakością podejmowane w procesie wytwarzania są rejestrowane w czasie, w którym są przeprowadzane. Wszelkie odstępstwa od procedur pisemnych, o których mowa w art. 7 ust. 1, są dokumentowane i wyjaśniane. Odstępstwa mające wpływ na jakość danej substancji czynnej lub uniemożliwiające zapewnienie jej zgodności ze specyfikacjami, o których mowa w art. 12 ust. 1, są badane, a badanie to i wynikające z niego wnioski są dokumentowane.

3. Po przeprowadzeniu działań produkcyjnych i kontrolnych producent zachowuje cały rejestr produkcyjny i kontrolny przez okres co najmniej jednego roku po upływie terminu ważności danej serii. W przypadku substancji czynnych, w odniesieniu do których wyznaczono terminy ponownego badania, producent zachowuje rejestr przez okres co najmniej trzech lat po wprowadzeniu pełnej serii do obrotu.

Artykuł 8

Zarządzanie materiałami

1. Aby zapewnić jakość napływających materiałów, producent ustanawia procedury pisemne obejmujące następujące elementy:

- 1) odbiór;
- 2) identyfikację;

- 3) kwarantannę;
 - 4) przechowywanie;
 - 5) kontakt;
 - 6) pobieranie prób;
 - 7) badania;
 - 8) zatwierdzanie;
 - 9) odrzucanie.
2. Producent ustanawia system oceny dostawców materiałów krytycznych.

Artykuł 9

Produkcja i kontrola w trakcie procesu

1. Działania produkcyjne poddawane są kontroli w celu monitorowania i dostosowywania procesu produkcji lub w celu weryfikowania zgodności danej substancji czynnej ze specyfikacjami dotyczącymi jakości i czystości zgodnie z art. 12 ust. 1. Działania produkcyjne o kluczowym znaczeniu dla zapewnienia zgodności danej substancji czynnej ze specyfikacjami dotyczącymi jakości, o których mowa w art. 12 ust. 1, są wykonywane pod nadzorem wizualnym wykwalifikowanego personelu lub poddawane równoważnej kontroli.
2. Ważenie i pomiar surowców i materiałów wyjściowych do produkcji substancji czynnych są przeprowadzane dokładnie i w sposób, który nie wpływa na ich przydatność do stosowania.
3. Działania produkcyjne, w tym wszelkie działania podejmowane po oczyszczeniu pośrednich substancji czynnych lub danej substancji czynnej, należy przeprowadzać w taki sposób, który uniemożliwi zanieczyszczenie surowców, materiałów wyjściowych do produkcji substancji czynnych, pośrednich substancji czynnych i substancji czynnych innymi materiałami.

Artykuł 10

Pakowanie i etykietowanie

1. Pojemniki muszą zapewniać odpowiednią ochronę przed pogorszeniem jakości lub zanieczyszczeniem danej substancji czynnej od czasu jej zapakowania do czasu jej wykorzystania do wytwarzania produktów leczniczych.
2. Przechowywanie, wydruk i stosowanie etykiet na opakowaniach substancji czynnych podlega kontroli. Etykiety muszą zawierać niezbędne informacje zawierające zapewnienie o jakości danej substancji czynnej.

Artykuł 11

Wprowadzanie do obrotu

Substancja czynna zostaje wprowadzona do obrotu wyłącznie po dopuszczeniu jej do sprzedaży przez dział ds. jakości.

Artykuł 12

Kontrole laboratoryjne

1. Producent ustanawia specyfikacje dotyczące jakości i czystości produkowanych przez siebie substancji czynnych oraz surowców, materiałów wyjściowych do produkcji substancji czynnych i pośrednich substancji czynnych wykorzystywanych w tym procesie.
2. Badania laboratoryjne przeprowadzane są w celu zweryfikowania zgodności ze specyfikacjami, o których mowa w ust. 1.

Producent wystawia zaświadczenia dotyczące przeprowadzonej analizy w odniesieniu do każdej serii substancji czynnej na wniosek:

- a) właściwych organów państwa członkowskiego;
- b) producentów substancji czynnych zaopatrywanych bezpośrednio lub pośrednio w daną substancję czynną w celu jej dalszego przetwarzania, pakowania, ponownego pakowania, etykietowania lub ponownego etykietowania;

- c) dystrybutorów substancji czynnych i pośredników w ich obrocie;
- d) producentów produktów leczniczych zaopatrywanych bezpośrednio lub pośrednio w daną substancję czynną.

3. Producent monitoruje stabilność danej substancji czynnej poprzez badania stabilności. Terminy ważności lub ponownego badania substancji czynnych są ustalane na podstawie oceny danych uzyskiwanych podczas badań stabilności. Odpowiednio zidentyfikowane próby danej substancji czynnej są zachowywane zgodnie z planem pobierania prób opracowywanym na podstawie długości okresu przechowywania danej substancji czynnej.

Artykuł 13

Zatwierdzenie

Producent opracowuje i wdraża politykę zatwierdzania procesów i procedur o kluczowym znaczeniu dla zapewnienia zgodności danej substancji czynnej ze specyfikacjami dotyczącymi jakości i czystości ustanowionymi zgodnie z art. 12 ust. 1.

Artykuł 14

Kontrola zmian

1. Producent ocenia ewentualny wpływ wszelkich zmian w procesie wytwarzania, które mogą dotyczyć produkcji i kontroli substancji czynnej, na jakość danej substancji czynnej przed wdrożeniem tych zmian.
2. Nie należy wprowadzać zmian w procesie wytwarzania, które wpływają negatywnie na jakość danej substancji czynnej.
3. Producent substancji czynnej powiadamia niezwłocznie producentów produktów leczniczych, których zaopatruje w substancje czynne, o wszelkich zmianach w procesie wytwarzania, które mogą mieć wpływ na jakość danej substancji czynnej.

Artykuł 15

Odrzucenie i zwroty

1. Serie substancji czynnych i pośrednich substancji czynnych, które nie są zgodne ze specyfikacjami ustanowionymi zgodnie z art. 12 ust. 1, są odrzucane, etykietowane jako odrzucone i poddawane kwarantannie.
2. Producent, który ponownie przetwarza lub przerabia odrzucone serie substancji czynnych niezgodnych ze specyfikacjami, lub odzyskuje surowce i rozpuszczalniki w celu ich ponownego użycia w procesie wytwarzania, musi postępować zgodnie z procedurami ustanowionymi zgodnie z art. 7 ust. 1 oraz musi przeprowadzać odpowiednie kontrole w celu zapewnienia:
 - a) zgodności ponownie przetwarzanych lub przerabianych substancji czynnych ze specyfikacjami dotyczącymi jakości ustanowionymi zgodnie z art. 12 ust. 1;
 - b) przydatności odzyskanych surowców i rozpuszczalników do ich planowanego wykorzystania w procesie wytwarzania.
3. Zwracane substancje czynne identyfikuje się jako zwrócone i poddaje kwarantannie.

Artykuł 16

Skargi i odzyskanie produktu

1. Producent rejestruje i bada wszelkie skargi dotyczące jakości.
2. Producent ustanawia procedury odzyskania produktu z rynku w odniesieniu do substancji czynnych.
3. W przypadku gdy odzyskiwana substancja czynna stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego, producent niezwłocznie informuje o tym właściwe organy.

*Artykuł 17***Wytwarzanie na zlecenie**

1. Działanie wytwórcze lub powiązane z nim inne działanie, które w imieniu producenta danej substancji czynnej ma prowadzić inna strona („producent-zleceniobiorca”), stanowi przedmiot pisemnej umowy.

Umowa ta musi jasno określać obowiązki producenta-zleceniobiorcy w odniesieniu do dobrej praktyki wytwarzania.

2. Producent danej substancji czynnej kontroluje zgodność działań prowadzonych przez producenta-zleceniobiorcę z dobrą praktyką wytwarzania.

3. Producent-zleceniobiorca, któremu zlecono przeprowadzenie działania wytwórczego lub powiązanego z nim innego działania, nie może zlecać podwykonawstwa osobie trzeciej bez pisemnej zgody producenta danej substancji czynnej.

*Artykuł 18***Ponowne pakowanie**

Jeżeli producent ponownie pakuje daną substancję czynną do pojemnika, który różni się od oryginalnego pojemnika pod względem wielkości, materiału wykonania lub przepuszczalności światła, przeprowadza on badania stabilności danej substancji czynnej i na ich podstawie określa jej termin ważności lub datę jej ponownego badania.

*Artykuł 19***Wejście w życie**

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie stosuje się do dnia 25 maja 2015 r.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 28 maja 2014 r.

W imieniu Komisji
José Manuel BARROSO
Przewodniczący