

II

(Nezakonodajni akti)

UREDBE

DELEGIRANA UREDBA KOMISIJE (EU) št. 1252/2014

z dne 28. maja 2014

**o dopolnitvi Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta v zvezi z načeli in smernicami
dobre proizvodne prakse za zdravilne učinkovine zdravil za uporabo v humani medicini**

(Besedilo velja za EGP)

EVROPSKA KOMISIJA JE –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije,

ob upoštevanju Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini ⁽¹⁾ in zlasti tretjega odstavka člena 47 Direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) Vse zdravilne učinkovine, ki so proizvedene v Uniji, tudi zdravilne učinkovine, namenjene za izvoz, bi morale biti proizvedene v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse za zdravilne učinkovine, ki so trenutno določene v tehničnih smernicah o proizvodnji zdravilnih učinkovin, ki jih je objavila Komisija. Načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravilne učinkovine je treba določiti v pravno zavezujočem aktu.
- (2) Da bi spodbudili uporabo usklajenih standardov na globalni ravni, bi bilo treba načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravilne učinkovine določiti v skladu s smernicami za zdravilne učinkovine, ki jih je določila Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v humani medicini.
- (3) Načela in smernice dobre proizvodne prakse bi bilo treba opredeliti v zvezi z vsemi vprašanji, dejavnostmi in postopki, ki so ključni za določitev kakovosti zdravilnih učinkovin, kot so upravljanje kakovosti, osebje, prostori in oprema, dokumentacija, upravljanje materialov, proizvodnja, kontrola kakovosti med proizvodnjo, pakiranje, označevanje, laboratorijski nadzor, vračila, pritožbe in odpoklici, pogodbeno delo in prepakiranje. Da bi zagotovili skladnost s temi načeli in smernicami, bi bilo treba od proizvajalcev zdravilnih učinkovin zahtevati, da vzpostavijo in izvajajo učinkovit sistem za upravljanje kakovosti teh snovi.
- (4) Osebje, ki dela v ne higienskih razmerah, nosi neprimerna oblačila ali morebiti onesnažuje proizvodno območje, lahko ogrozi kakovost zdravilne učinkovine. To bi bilo treba preprečiti z izvajanjem sanitarnih in zdravstvenih navad, ki so primerne za izvajane proizvodne dejavnosti. Te prakse bi bilo treba določiti v sistemu upravljanja kakovosti, ki ga določi proizvajalec zdravilne učinkovine.
- (5) Da bi zagotovili ustrezno kakovost zdravilne učinkovine, je treba čim bolj zmanjšati morebitno onesnaženost in navzkrižno kontaminacijo, tako da se zahteva uporaba objektov, proizvodnih postopkov in zabojskih izdelanih za ta namen, ter ustrezen nadzor kontaminacije.

⁽¹⁾ UL L 311, 28.11.2001, str. 67.

- (6) Zlasti pomembno je, da ne pride do navzkrižne kontaminacije pri pripravi zdravilnih učinkovin, škodljivih za človekovo zdravje. Onesnaženje drugih izdelkov z zdravilnimi učinkovinami, ki povzročajo preobčutljivost, lahko pomeni resno tveganje za javno zdravje, saj izpostavljenost tem snovem zelo pogosto vodi v razvoj preobčutljivosti in alergijskih reakcij. Zato bi morala proizvodnja teh zdravilnih učinkovin potekati zgolj v ločenih proizvodnih območjih. Uporaba ločenih proizvodnih območij je lahko potrebna tudi pri proizvodnji zdravilnih učinkovin, ki so lahko škodljive za zdravje ljudi zaradi njihove potentnosti ali kužne oz. strupene narave. Proizvajalec bi moral za te snovi opraviti oceno tveganja za zdravje ljudi in oceno potrebe po ločenih proizvodnih območjih.
- (7) Da bi olajšal spremljanje, prepoznavanje in reševanje morebitnih težav glede kakovosti ter preveril skladnost z dobro proizvodno prakso, bi moral proizvajalec voditi podrobno evidenco o vseh izvedenih postopkih, ki se nanašajo na proizvodnjo zdravilnih učinkovin, vključno z odstopanji od teh postopkov.
- (8) Da bi zagotovili, da zdravila dosegajo ustrezne standarde kakovosti, varnosti in učinkovitosti, ter zaščitili javno zdravje, bi morali proizvajalci zdravilnih učinkovin nemudoma obvestiti proizvajalce zdravil, ki uporabljajo zdravilno učinkovino, o kakršnih koli spremembah, ki bi lahko vplivale na kakovost zdravilne učinkovine.
- (9) Treba je vzpostaviti ustrezne postopke za evidentiranje in preiskovanje pritožb glede kakovosti ter izvesti odpoklic izdelka, da bi se hitro odzvali na težave s kakovostjo in umaknili s trga zdravilne učinkovine, ki ne izpolnjujejo standardov kakovosti ali resno ogrožajo javno zdravje.
- (10) Kadar proizvajalec zdravilne učinkovine kateri koli del proizvodnje zaupa drugi osebi, je treba v pisni obliki jasno določiti odgovornosti te druge osebe, kar zadeva skladnost z dobro proizvodno prakso in ukrepi za kakovost.
- (11) Upoštevanje dobrih proizvodnih praks v postopku prepakiranja in ponovnega etiketiranja je potrebno, da se prepreči napačno označevanje ali onesnaženje zdravilnih učinkovin v postopku –

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

Člen 1

Področje uporabe

Ta uredba določa načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravilne učinkovine za zdravila za uporabo v humani medicini, vključno z zdravilnimi učinkovinami, namenjenimi za izvoz.

Člen 2

Opredelitve pojmov

V tej uredbi se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

1. „proizvodnja“ pomeni popolno ali delno dejavnost prejema materialov, izdelave, pakiranja, prepakiranja, označevanja, ponovnega označevanja, nadzora kakovosti ali dajanja zdravilnih učinkovin v promet, in s tem povezane kontrole;
2. „vhodni material zdravilne učinkovine“ pomeni katero koli snov, iz katere se proizvaja ali ekstrahira zdravilna učinkovina;
3. „intermediat zdravilne učinkovine“ pomeni snov, ki se pridobiva pri proizvodnji zdravilne učinkovine in je namenjena za nadaljnjo predelavo;
4. „surovina“ pomeni katero koli snov, reagent ali topilo, ki je namenjeno uporabi v proizvodnji zdravilne učinkovine in iz katerega zdravilna učinkovina ni neposredno proizvedena ali ekstrahirana.

Člen 3

Upravljanje kakovosti

1. Proizvajalci zdravilnih učinkovin (v nadaljnjem besedilu: proizvajalec) vzpostavijo, dokumentirajo in izvajajo učinkovit sistem za upravljanje kakovosti teh snovi v proizvodnih dejavnostih, ki jih izvajajo (v nadaljnjem besedilu: proizvodni postopek). Sistem zagotavlja aktivno udeležbo vodstvenega osebja in osebja, ki dela v proizvodnji.

Sistem zagotavlja, da zdravilne učinkovine izpolnjujejo specifikacije za njihovo kakovost in čistost, določene v skladu s členom 12(1).

Sistem vključuje ukrepe za obvladovanje tveganja na področju kakovosti.

2. Proizvajalec imenuje enoto za kakovost, ki je neodvisna od proizvodne enote in je odgovorna za zagotavljanje in nadzor kakovosti.

3. Proizvajalec izvaja redne notranje revizije in sprejema nadaljnje ukrepe v zvezi z ugotovitvami.

Člen 4

Osebj

1. Proizvajalec zagotovi ustrezno število osebja, ki ima potrebne kvalifikacije, pridobljene preko izobraževanja, usposabljanja ali izkušenj na področju izvajanja in nadzora proizvodnje zdravilnih učinkovin.

2. Osebj skrbi za dobre sanitarne in higienske razmere na območju proizvodnje. Člani osebja ne dostopajo do proizvodnega območja, če:

- (a) trpijo zaradi nalezljivih bolezni ali imajo odprte rane ali druge dermatološke težave na izpostavljeni površini telesa, ki bi lahko negativno vplivale na kakovost in čistost zdravilne učinkovine;
- (b) nosijo oblačila, ki so vidno umazana ali ne ščitijo zdravilne učinkovine pred možnim onesnaženjem s strani osebja ali ne varujejo osebja pred izpostavljenostjo zdravilni učinkovini, ki bi lahko bila škodljiva za zdravje ljudi;
- (c) v trenutku vstopa na območje proizvodnje opravljajo dejavnosti, ki bi lahko onesnažile ali kako drugače ogrozile kakovost zdravilne učinkovine.

Člen 5

Zgradbe in objekti

1. Zgradbe in objekti, ki se uporabljajo za proizvodnjo zdravilnih učinkovin, so locirani, zasnovani in zgrajeni tako, da ustrezajo predvidenim postopkom in olajšajo čiščenje in vzdrževanje, ob upoštevanju vrste in stopnje proizvodnje, za katero se te zgradbe in objekti uporabljajo.

Objekti in pretok materiala ter osebja v objektih so zasnovani tako, da se različne snovi in materiali hranijo ločeno in ne onesnažujejo drug drugega.

2. Zgradbe se ustrezno vzdržujejo, popravljajo in ohranjajo v čistem stanju.

3. Zdravilne učinkovine, ki povzročajo preobčutljivost, se proizvajajo v ločenih proizvodnih območjih.

Pri izvajanju proizvodnih dejavnosti proizvajalec oceni potrebo po ločenih proizvodnih območjih za druge zdravilne učinkovine, ki so lahko škodljive za zdravje ljudi zaradi njihove potentnosti, toksičnosti ali infektivnosti. Pri oceni se ovrednoti tveganje za zdravje ljudi, ki ga predstavljajo navedene zdravilne učinkovine, ob upoštevanju potentnosti, toksičnosti in infektivnosti zdravilne učinkovine ter obstoječih postopkov za zmanjševanje tveganja. Ocena se dokumentira v pisni obliki.

Kadar ocena pokaže tveganje za zdravje ljudi, se zdravilna učinkovina proizvaja v ločenih proizvodnih območjih.

Člen 6

Oprema

1. Oprema, ki se uporablja pri proizvodnji zdravilnih učinkovin, je ustrezno oblikovana, velika in locirana za predvideno uporabo, čiščenje, vzdrževanje in, kjer je primerno, higienizacijo.

Oprema je sestavljena in upravljana tako, da površine, ki pridejo v stik s surovinami, vhodnimi materiali zdravilne učinkovine, intermedijati zdravilne učinkovine ali zdravilnimi učinkovinami, ne spremenijo kakovosti surovin, vhodnih materialov zdravilne učinkovine, intermedijatov zdravilne učinkovine ali zdravilnih učinkovin do te mere, da ne bi bili več v skladu s specifikacijami, določenimi v skladu s členom 12(1).

2. Proizvajalec vzpostavi pisne postopke za čiščenje opreme in naknadno preverjanje njene primernosti za uporabo v proizvodnem postopku.

3. Nadzor, tehtanje, merjenje, spremljanje in preskusna oprema, ki je bistvenega pomena za zagotavljanje kakovosti zdravilne učinkovine, se prilagodijo v skladu s pisnimi postopki in vzpostavljenim razporedom.

Člen 7

Dokumentacija in evidence

1. Proizvajalec vzpostavi in vzdržuje sistem dokumentiranja in pisne postopke, ki zajemajo proizvodni postopek.

Vsi dokumenti v zvezi s proizvodnim postopkom se pripravijo, pregledajo, odobrijo in razširjajo skladno s pisnimi postopki.

Proizvajalec hrani evidence za vsaj naslednje elemente v zvezi s proizvodnim postopkom:

1. čiščenje in uporaba opreme;
2. poreklo surovin, vhodnih snovi zdravilnih učinkovin in intermediatov zdravilnih učinkovin;
3. kontrole v zvezi s surovinami, vhodnimi snovmi zdravilnih učinkovin in intermedijati zdravilnih učinkovin;
4. uporaba surovin, vhodnih snovi zdravilnih učinkovin in intermediatov zdravilnih učinkovin;
5. označevanje zdravilnih učinkovin in embalažnega materiala;
6. glavna navodila za proizvodnjo;
7. proizvodne serije in kontrola serij;
8. laboratorijski nadzor.

Izdajanje, pregledovanje, zamenjevanje in odstranjevanje dokumentov, ki se nanašajo na proizvodni postopek, se kontrolirajo, podatki o njihovem pregledu, zamenjavi in odstranitvi pa se hranijo.

2. Vse s kakovostjo povezane dejavnosti, ki se izvajajo med proizvodnim postopkom, se evidentirajo takrat, ko se izvedejo. Kakršno koli odstopanje od pisnih postopkov iz člena 7(1) se dokumentira in pojasni. Odstopanja, ki vplivajo na kakovost zdravilne učinkovine ali zaradi katerih zdravilna učinkovina ne izpolnjuje zahtev iz člena 12(1), se preučijo, preiskava in njeni zaključki pa se dokumentirajo.

3. Po opravljenih dejavnostih proizvodnje in nadzora proizvajalec hrani vse evidence o proizvodnji in nadzoru vsaj eno leto od datuma izteka roka uporabnosti serije. Za zdravilne učinkovine z datumi ponovnega preskušanja proizvajalec hrani evidenco vsaj tri leta potem, ko je bila popolna serija dana v promet.

Člen 8

Upravljanje z materiali

1. Proizvajalec ima vzpostavljene pisne postopke za zagotavljanje kakovosti vhodnih snovi, ki zajemajo naslednje elemente:

1. prejem;
2. identificiranje;

3. karanteno;
 4. shranjevanje;
 5. ravnanje;
 6. vzorčenje;
 7. preskušanje;
 - 8.odobritev;
 9. zavrnitev.
2. Proizvajalec ima vzpostavljen sistem za ocenjevanje dobaviteljev kritičnih surovin.

Člen 9

Nadzor proizvodnje in postopka

1. Proizvodne dejavnosti se kontrolirajo, da se spremlja in prilagaja proizvodni postopek ali da se preveri, ali zdravilna učinkovina ustreza specifikacijam o kakovosti in čistosti v skladu s členom 12(1). Proizvodne dejavnosti, ki so ključnega pomena za zagotovitev, da zdravilna učinkovina izpolnjuje specifikacije o kakovosti iz člena 12(1), se izvajajo pod vizualnim nadzorom kvalificiranega osebja ali podobnim ustreznim nadzorom.
2. Tehtanje in merjenje surovin in vhodnih snovi zdravilnih učinkovin sta natančna in se izvajata na način, ki ne vpliva na njihovo primernost za uporabo.
3. Proizvodne dejavnosti, vključno s kakršno koli dejavnostjo, ki sledi čiščenju intermediatov zdravilne učinkovine ali zdravilne učinkovine, se izvajajo tako, da se prepreči onesnaženje surovin, vhodnih snovi zdravilne učinkovine, intermediatov zdravilne učinkovine in zdravilne učinkovine z drugimi materiali.

Člen 10

Pakiranje in označevanje

1. Zabajniki zagotavljajo ustrezno zaščito pred kvarjenjem ali onesnaženjem zdravilne učinkovine od trenutka, ko se zdravilna učinkovina zapakira, do trenutka, ko se uporabi pri proizvodnji zdravil.
2. Skladiščenje, tiskanje in uporaba oznak na embalaži zdravilnih učinkovin se nadzirajo. Oznake vsebujejo informacije, ki so potrebne za zagotovitev kakovosti zdravilne učinkovine.

Člen 11

Dajanje v promet

Zdravilna učinkovina se da v promet šele po tem, ko enota za kakovost odobri prodajo.

Člen 12

Laboratorijski nadzor

1. Proizvajalec določi specifikacije za kakovost in čistost zdravilne učinkovine, ki jo proizvaja, in za surovine, vhodne snovi zdravilne učinkovine in intermediate zdravilne učinkovine, ki se uporabljajo v tem postopku.
2. Izvedejo se laboratorijski testi, da se preveri skladnost s specifikacijami iz odstavka 1.

Proizvajalec izda certifikate o analizi za vsako serijo zdravilne učinkovine na zahtevo:

- (a) pristojnih organov posamezne države članice;
- (b) proizvajalcev zdravilnih učinkovin, dobavljenih neposredno ali posredno z zdravilno učinkovino za namen nadaljnje obdelave, pakiranja, prepakiranja, označevanja ali ponovnega označevanja zdravilne učinkovine;

- (c) distributerjev in posrednikov zdravilnih učinkovin;
- (d) proizvajalcev zdravil, dobavljenih neposredno ali posredno z zdravilno učinkovino.

3. Proizvajalec spremlja stabilnost zdravilne učinkovine preko študij stabilnosti. Datumi izteka roka uporabnosti ali ponovnega preskušanja zdravilnih učinkovin se določijo na podlagi ocene podatkov iz študij stabilnosti. Ustrezno identificirani vzorci zdravilnih učinkovin se hranijo v skladu z načrtom vzorčenja, določenim na podlagi roka uporabnosti zdravilne učinkovine.

Člen 13

Validacija

Proizvajalec vzpostavi in izvaja politiko validiranja za tiste postopke, ki so ključnega pomena za zagotovitev, da zdravilna učinkovina ustreza specifikacijam za kakovost in čistost, določenim v skladu s členom 12(1).

Člen 14

Nadziranje sprememb

1. Proizvajalec oceni morebiten vpliv vseh sprememb proizvodnega postopka, ki lahko vplivajo na proizvodnjo in nadzor zdravilne učinkovine, na kakovost zdravilne učinkovine, preden začne uvajati te spremembe.
2. Spremembe proizvodnega postopka, ki negativno vplivajo na kakovost zdravilne učinkovine, se ne uvedejo.
3. Proizvajalec zdravilne učinkovine nemudoma obvesti proizvajalce zdravil, ki jih oskrbuje z zdravilno učinkovino, o vseh spremembah proizvodnega postopka, ki lahko vplivajo na kakovost zdravilne učinkovine.

Člen 15

Zavrnitev in vračila

1. Serije zdravilnih učinkovin in intermediati zdravilnih učinkovin, ki ne ustrezajo specifikacijam, določenim v skladu s členom 12(1), se zavrnejo, označijo kot zavrjnjeni in dajo v karanteno.
2. Proizvajalec, ki obdeluje ali predeluje zavrjnene serije zdravilne učinkovine, ki niso v skladu s specifikacijami, ali predeluje surovine in topila za ponovno uporabo v proizvodnem postopku, se ravna po postopkih, določenih v skladu s členom 7(1), in izvaja ustrezne kontrole za zagotovitev, da:
 - (a) ponovno obdelana ali predelana zdravilna učinkovina ustreza specifikacijam kakovosti, določenim v skladu s členom 12(1);
 - (b) so predelane surovine in topila primerni za predvideno uporabo v proizvodnem postopku.
3. Vrnjene zdravilne učinkovine se označijo kot take in dajo v karanteno.

Člen 16

Pritožbe in odpoklici izdelkov

1. Proizvajalec evidentira in razišče vse pritožbe, ki so povezane s kakovostjo.
2. Proizvajalec določi postopke za odpoklic zdravilnih učinkovin iz prometa.
3. Kadar odpoklicana zdravilna učinkovina predstavlja resno nevarnost za javno zdravje, proizvajalec nemudoma obvesti pristojne organe.

Člen 17

Pogodbena proizvodnja

1. Dejavnost proizvodnje ali z njo povezana dejavnost, ki jo v imenu proizvajalca zdravilne učinkovine izvaja druga stranka (v nadaljnjem besedilu: pogodbeni proizvajalec), je predmet pisne pogodbe.

V pogodbi se jasno opredelijo odgovornosti pogodbenega proizvajalca v zvezi z dobro proizvodno prakso.

2. Proizvajalec zdravilne učinkovine nadzira, da so dejavnosti, ki jih izvaja pogodbeni proizvajalec, v skladu z dobro proizvodno prakso.

3. Dejavnost proizvodnje ali z njo povezana dejavnost, ki je bila zaupana pogodbenemu proizvajalcu, se ne odda v podizvajanje tretji osebi brez predhodnega pisnega soglasja proizvajalca zdravilne učinkovine.

Člen 18

Ponovno pakiranje

Kadar proizvajalec prepakira zdravilno učinkovino v zabojnik, ki se razlikuje od prvotnega zabojnika po prostornini ali materialu, iz katerega je narejen, ali njegovi neprepustnosti za svetlobo, opravi študije stabilnosti zdravilne učinkovine in na podlagi teh študij določi datum izteka roka uporabnosti ali datum ponovnega preskušanja.

Člen 19

Začetek veljavnosti

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Uporabljati se začne 25. maja 2015.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 28. maja 2014

Za Komisijo

Predsednik

José Manuel BARROSO