

Ръководство**от 19 март 2015 година****относно принципите на добра дистрибуторска практика при активни вещества за лекарствени продукти за хуманна употреба****(Текст от значение за ЕИП)****(2015/C 95/01)****Въведение**

Настоящото ръководство е изготвено на основание член 47, четвърта алинея от Директива 2001/83/ЕО ⁽¹⁾.

То следва същите принципи, които са залегнали в ръководството в том 4, част II, глава 17 от EudraLex, по отношение на дистрибуцията на активни вещества, както и в Ръководството от 5 ноември 2013 г. за добра дистрибуторска практика при търговията с лекарствени продукти за хуманна употреба ⁽²⁾.

Настоящото ръководство предоставя самостоятелни насоки за добра дистрибуторска практика (ДДП) за вносители и дистрибутори на активни вещества за лекарствени продукти за хуманна употреба. То допълва правилата за дистрибуция, посочени в ръководството в том 4, част II от EudraLex, и е приложимо също и за дистрибуторите на активни вещества, произвеждани от самите тях.

Всички производствени дейности във връзка с активни вещества, включително препаketиране, преетикетиране или разделяне, са предмет на Делегиран регламент (ЕС) № 1252/2014 на Комисията ⁽³⁾ и том 4, част II от EudraLex.

Допълнителни изисквания се прилагат за вноса на активни вещества, както е предвидено в член 46б от Директива 2001/83/ЕО.

Дистрибуторите на активни вещества за лекарствени продукти за хуманна употреба следва да спазват настоящото ръководство считано от 21 септември 2015 г.

ГЛАВА 1 — ПРИЛОЖНО ПОЛЕ

- 1.1. Настоящото ръководство се прилага за дистрибуция на активни вещества, както са определени в член 1, параграф 3а от Директива 2001/83/ЕО, предназначени за лекарствени продукти за хуманна употреба. Съгласно посочената разпоредба активно вещество е всяко вещество или смес от вещества, предназначени за използване за производството на лекарствен

продукт, които при използването си в неговото производство се превръщат в активна съставка на този продукт, предназначена за упражняване на фармакологично, имунологично или метаболитно действие с цел възстановяване, коригиране или промяна на физиологични функции или за поставяне на медицинска диагноза.

- 1.2. За целите на настоящото ръководство понятието дистрибуция на активни вещества обхваща всяка дейност, която включва снабдяване, внос, притежаване, доставка или износ на активни вещества, с изключение на посредничество.
- 1.3. Настоящото ръководство не се прилага за междинни продукти на активни вещества.

ГЛАВА 2 — СИСТЕМА ЗА КАЧЕСТВО

- 2.1. Дистрибуторите на активни вещества следва да разработят и поддържат система за качество, с която се определят отговорностите, процесите и принципите за управление на риска. Примери за процесите при управление на риска, свързан с качеството, и тяхното прилагане са посочени в том 4, част III от EudraLex: документи, свързани с добрата производствена практика, насоки Q 9 относно управлението на риска, свързан с качеството, на Международната конференция по хармонизация (ICH Q9).
- 2.2. Системата за качество следва да бъде обезпечена в достатъчна степен с компетентен персонал и подходящи и достатъчни помещения, оборудване и съоръжения. Тя следва да гарантира, че:
 - i) снабдяването, вносът, съхраняването, доставянето и износът на активни вещества се извършват по начин, който отговаря на изискванията на ДДП за активни вещества;
 - ii) отговорностите по управлението са ясно определени;
 - iii) активните вещества се доставят на правилните получатели в задоволителен срок;
 - iv) протоколите се изготвят едновременно със съответната дейност;
 - v) отклоненията от установените процедури се документират и разследват;
 - vi) се предприемат подходящи корективни и превантивни действия (известни като КПД) за коригиране на отклонения и за предотвратяването им в съответствие с принципите за управление на риска, свързан с качеството;

vii) се прави оценка на промени, които могат да окажат влияние върху съхранението и дистрибуцията на активни вещества.

2.3. При разработване или промяна на системата за качество следва да се вземат предвид обемът, структурата и сложността на дейностите на дистрибутора.

ГЛАВА 3 — ПЕРСОНАЛ

3.1. Дистрибуторът следва да определи длъжностно лице на всяко място, където се извършват дейности по дистрибуция, което следва да има определени правомощия и отговорности, за да се гарантира прилагането и поддържането на системата за качество. Определеното длъжностно лице следва да изпълнява отговорностите си лично, като може да делегира служебни задължения, но не и отговорности.

3.2. Отговорностите на всички членове на персонала, които участват в дистрибуцията на активни вещества, следва да бъдат определени в писмена форма. Членовете на персонала следва да бъдат обучени във връзка с изискванията на добрата дистрибуторска практика за активни вещества. Те следва да имат подходяща квалификация и опит, за да се гарантира правилното манипулиране, съхранение и дистрибуция на активните вещества.

3.3. Персоналът следва да получава първоначално и текущо обучение, което да съответства на изпълняваната роля и се извършва въз основа на писмени процедури и в съответствие с писмена програма за обучение.

3.4. За цялото обучение следва да се води отчет, а ефективността му периодично да се оценява и документира.

ГЛАВА 4 — ДОКУМЕНТАЦИЯ

4.1. Документацията обхваща всички писмени процедури, инструкции, договори, протоколи и данни на хартиен или електронен носител. Документацията следва да бъде на разположение и възстановима. Цялата документация, свързана със спазването на настоящото ръководство от страна на дистрибутора, следва да се предоставя при поискване от компетентните органи.

4.2. Документацията следва да бъде достатъчно подробна предвид обхвата на дейностите на дистрибутора и написана на разбираем за персонала език., ясно, недвусмислено и без грешки.

4.3. Всяко извършено изменение в документацията следва да бъде подписано и

да се посочи датата на извършване. След изменението трябва да има възможност за прочитане на оригиналната информация. Когато е целесъобразно, причината за изменението следва да се документира.

- 4.4. Всеки служител следва да има лесен достъп до цялата необходима документация за изпълняваните от него задачи.

Процедури

- 4.5. Дейностите по дистрибуция, които оказват влияние върху качеството на активните вещества, следва да бъдат описани в писмени процедури. Това може да включва получаване и проверка на доставките, съхранение, почистване и поддръжка на помещенията (включително контрол на вредителите), записване на условията на съхранение, сигурност на наличните запаси на място и на транзитните пратки, изтегляне от годните за продажба наличности, обработка на върнати продукти, планове за изтегляне от пазара и т.н.
- 4.6. Длъжностното лице, отговорно за системата за качество, следва да одобри и подпише процедурите, като посочи съответната дата.
- 4.7. Необходимо е да се обърне внимание на използването на валидни и одобрени процедури. Документите следва редовно да се преглеждат и да се поддържат актуализирани. Процедурите следва да включват контрол на вариантите на дадения документ. Следва да е налице система за предотвратяване на неволното използване на неактуален вариант на даден документ. Заменените или остарели процедури трябва да се премахват от работните места и да се архивират.

Протоколи

- 4.8. Протоколите следва да бъдат ясни, да се изготвят всеки път при извършване на определена операция по начин, който позволява проследяване на всички значими дейности или събития. Протоколите следва да се съхраняват поне 1 година след срока на годност на партидата на активното вещество, за която се отнасят. При активни вещества с дати за повторно изпитване протоколите следва да се съхраняват поне 3 години след дистрибуцията на цялата партида.
- 4.9. Следва да се съхраняват протоколи за всяка покупка и продажба, в които се посочват датата на покупка или доставка, наименованието на активното вещество, партиден номер и получено или доставено количество, както и името и адресът на доставчика и на първоначалния производител, ако са различни лица, или на корабната агенция и/или получателя. Протоколите следва да гарантират проследяването на произхода и местоназначението на

продуктите, така че всички доставчици или получатели на дадено активно вещество да могат да бъдат идентифицирани. Документацията, която следва да се съхранява и да бъде на разположение, включва:

- i) идентичност на доставчика, първоначалния производител, корабната агенция и/или получателя;
- ii) адрес на доставчика, първоначалния производител, корабната агенция и/или получателя;
- iii) поръчки за покупки;
- iv) товарителници, регистри за транспортиране и дистрибуция;
- v) документация за получаване;
- vi) наименование или обозначение на активното вещество;
- vii) партиден номер на производителя;
- viii) сертификати за анализ, включително такива на първоначалния производител;
- ix) дата на повторно изпитване или срок на годност.

ГЛАВА 5 — ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДВАНЕ

5.1. Помещенията и оборудването следва да бъдат подходящи и достатъчни, за да се гарантират правилното съхранение, защита от замърсяване — например наркотици, силно чувствителни материали, материали с висока фармакологична активност или токсичност — и дистрибуция на активните вещества. Те следва да бъдат подходящо защитени, за да се предотврати неразрешен достъп. Апаратурата за наблюдение, която е необходима, за да се гарантират качествените характеристики на активното вещество, следва да се калибрира съгласно утвърден график спрямо сертифицирани проследими стандарти.

ГЛАВА 6 — ОПЕРАЦИИ

Поръчки

6.1. Когато активните вещества се доставят от производител, вносител или дистрибутор, установен в ЕС, този производител, вносител или дистрибутор следва да бъде регистриран в съответствие с член 52а от Директива 2001/83/ЕО.

Получаване

- 6.2. Зоните за получаване на активни вещества следва да предпазват доставките от съответните метеорологични условия по време на разтоварване. Зоната за приемане следва да бъде отделена от зоната за съхранение. Доставките следва да бъдат проверявани при получаването, за да се удостовери, че:
- i) контейнерите не са повредени;
 - ii) всички пломби за сигурност са налице и без признаци за подправяне;
 - iii) етикетването е правилно, включително има съответствие между наименованието, използвано от доставчика, и производственото наименование, ако те са различни;
 - iv) необходимата информация, като например сертификат за анализ, е на разположение; и
 - v) активното вещество и пратката съответстват на поръчката.
- 6.3. Активни вещества със счупени пломби, повредени опаковки или такива, за които са налице съмнения за възможно замърсяване, следва да бъдат поставени под карантина физически или посредством подходяща електронна система и причината за проблема следва да бъде разследвана.
- 6.4. Активни вещества, за които се прилагат специални мерки за съхранение, например наркотични вещества и продукти, които изискват определена влажност или температура на съхранение, следва незабавно да се идентифицират и съхраняват в съответствие с писмени инструкции и със съответните законодателни разпоредби.
- 6.5. Когато дистрибуторът има съмнения, че доставено или внесено от него активно вещество е фалшифицирано, той трябва да го отдели физически или посредством подходяща електронна система и да информира националния компетентен орган на страната, в която е регистриран.
- 6.6. Отхвърлените материали следва да бъдат идентифицирани и контролирани, както и поставени под карантина, за да се избегне тяхното неразрешено използване в производството и тяхната по-нататъшна дистрибуция. До протоколите за дейностите по унищожаване следва да има безпрепятствен достъп.

Съхранение

- 6.7. Активните вещества следва да се съхраняват при условията, определени от производителя, например при необходимост контролирана температура и влажност на въздуха, и по такъв начин, че да се избегне тяхното замърсяване и/или смесване. Условията на съхранение следва да бъдат наблюдавани и да бъдат водени регистри. Протоколите следва редовно да

се преглеждат от длъжностното лице, отговорно за системата за качество.

- 6.8. Когато се изискват специални условия на съхранение, зоната за съхранение следва да бъде с подходящи характеристики и да се експлоатира в определените граници.
- 6.9. Съоръженията за съхранение следва да бъдат чисти, без отпадъци, прах и вредители. Следва да бъдат взети подходящи предпазни мерки срещу разпиляване или счупване, развитие на микроорганизми и кръстосано замърсяване.
- 6.10. Следва да се въведе система, която да гарантира обръщаемостта на наличностите, например на принципа „партидите с най-кратък срок на годност да се продават първи“ (FIFO), с редовни и чести проверки на правилното функциониране на системата. Електронните системи за управление на складово стопанство следва да бъдат валидирани.
- 6.11. Активните вещества с изтекъл срок на годност следва да се отделят физически или посредством подходяща електронна система от одобрените наличности и да не се доставят.
- 6.12. Когато съхранението или транспортирането на активни вещества е възложено на външен изпълнител, дистрибуторът следва да гарантира, че изпълнителят на договора е запознат с подходящите условия за транспорт и съхранение и ги спазва. Нужен е писмен договор между възложителя и изпълнителя, в който задълженията на всяка страна да са ясно установени. Изпълнителят няма право да възлага на подизпълнител която и да било от дейностите, възложени му по договора, без писмено разрешение на възложителя.

Доставки на клиентите

- 6.13. Доставки в рамките на ЕС следва да се правят само от дистрибуторите на активни вещества, регистрирани в съответствие с член 52а от Директива 2001/83/ЕО по отношение на други дистрибутори, производители или аптеки, разпределящи продуктите.
- 6.14. Активните вещества следва да бъдат транспортирани в съответствие с условията, определени от производителя, и по начин, който не влияе неблагоприятно върху тяхното качество. Идентичността на продукта, партидата и контейнера следва да бъдат запазени през цялото време. Всички оригинални етикети на опаковките следва да останат четливи.
- 6.15. Следва да бъде въведена система за лесно идентифициране на дистрибуцията на всяка партида активно вещество, за да се позволи нейното изтегляне от пазара.

Предаване на информация

- 6.16. Всяка информация или събитие, за които дистрибуторът научи и които имат потенциала да предизвикат прекъсване на доставките, следва да бъдат съобщени на съответните клиенти.
- 6.17. Дистрибуторите следва да предадат цялата информация, свързана с качеството на продукта или неговата правна уредба, получена от производителя на активното вещество, на клиента, както и от клиента към производителя на активното вещество.
- 6.18. Дистрибуторът, който доставя активното вещество на клиента, следва да предостави името и адреса на първоначалния производител на активното вещество и номерата на доставените партии. На клиента следва да бъде предоставено копие от оригинала на сертификата за анализ от производителя.
- 6.19. Дистрибуторът следва също така да предостави идентичността на производителя на активното вещество на компетентните органи при поискване. Първоначалният производител може да отговори на компетентния орган пряко или чрез свои упълномощени представители. (В този контекст „упълномощен“ означава упълномощен от производителя.)
- 6.20. Специфичните насоки относно сертификати за анализ са изложени подробно в том 4, част II, раздел 11.4. от EudraLex.

ГЛАВА 7 — ВЪРНАТИ АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА, ОПЛАКВАНИЯ И ИЗТЕГЛЯНЕ ОТ ПАЗАРА

Върнати активни вещества

- 7.1. Върнатите активни вещества следва да бъдат обозначени като такива и поставени под карантина, докато се провежда разследване.
- 7.2. Активните вещества, които са напуснали помещенията на дистрибутора, следва да бъдат върнати при годните за продажба наличности само ако всички от следните обстоятелства са изпълнени:
- i) активното вещество е в оригиналния неотворен контейнер, като всички оригинални пломби за сигурност са налице и е в добро състояние;
 - ii) доказано е, че активното вещество е съхранявано и третирано при подходящи условия. Предоставената от клиента писмена информация следва да бъде на разположение за тази цел;
 - iii) оставащият период от срока на годност е приемлив;

- iv) активното вещество е проверено и оценено от лице, което е обучено и има разрешение за целта;
- v) не е имало загуба на информация или пропуски в проследяването.

При тази оценка следва да се вземат предвид естеството на активното вещество, необходимите за веществото специални условия на съхранение и изтеклото време от неговата доставка. При необходимост и ако има някакви съмнения относно качеството на върнатото активното вещество, следва да се потърси съвет от производителя.

7.3. Следва да се водят регистри на върнатите активни вещества. Документацията за всяко върнато активно вещество следва да включва:

- i) име и адрес на получателя, който връща активните вещества;
- ii) наименование или обозначение на активното вещество, партиден номер на активното вещество и върнато количество;
- iii) причини за връщането;
- iv) използване или отстраняване на върнатото активно вещество и записите от извършената оценка.

7.4. Само съответно обучен и квалифициран персонал следва да освобождава активни вещества за връщане към годните наличности. Активните вещества, които са върнати при годните за продажба наличности, следва да бъдат подредени по такъв начин, че системата за изразходване според срока на годност да действа ефективно.

Оплаквания и изтегляне на активни вещества

7.5. Всички оплаквания, получени устно или писмено, следва да бъдат документирани и разследвани в съответствие с писмена процедура. В случай на оплакване по отношение на качеството на активно вещество дистрибуторът следва да разгледа оплакването съвместно с първоначалния производител на активното вещество, за да се прецени дали следва да бъдат предприети по-нататъшни действия спрямо други клиенти, които може да са получили това активно вещество, или спрямо компетентния орган, или и двете. Разследването на причините за оплакването следва да се извършва и документира от съответната страна.

7.6. Документацията относно оплакванията следва да включва:

- i) име и адрес на жалбоподателя;

- ii) име, длъжност, когато е уместно, и телефонен номер на лицето, което подава оплакването;
- iii) естество на оплакването, включително наименование и партиден номер на активното вещество;
- iv) дата на получаване на оплакването;
- v) първоначално предприети действия, включително датите и самоличността на лицето, предприело действията;
- vi) предприети последващи действия, ако има такива;
- vii) отговор, предоставен на инициатора на оплакването, включително дата на изпращане на отговора;
- viii) окончателно решение относно партидата активно вещество.

7.7. Документацията относно оплакванията следва да се съхранява, за да се прави оценка на тенденциите, честотата на оплакванията от съответния продукт, както и тяхната тежест, с цел да се предприемат допълнителни и при необходимост неотложни коригиращи действия. Документацията следва да се предоставя при проверките, извършвани от компетентните органи.

7.8. Ако дадено оплакване бъде препратено на първоначалния производител на активното вещество, водената от дистрибутора документация следва да включва всеки отговор, получени от производителя на активното вещество, включително датата и предоставената информация.

7.9. В случай на тежка или потенциално животозастрашаваща ситуация следва да бъдат уведомени местните, националните и/или международните органи и да бъде потърсен съвет от тях.

7.10. Изисква се писмена процедура, която определя обстоятелствата, при които следва да се обмисли изтегляне от пазара на дадено активно вещество.

7.11. При процедурата за изтегляне от пазара следва да се посочи кой трябва да участва в оценяването на информацията, как следва да се започне изтегляне, кой следва да бъде информиран за изтеглянето и как трябва да се третират изтеглените материали. Определеното длъжностно лице (виж точка 3.1) следва да участва в изтеглянията от пазара.

ГЛАВА 8 — САМОИНСПЕКЦИИ

8.1. За целите на изпълнението и спазването на настоящото ръководство

дистрибуторът следва да провежда и води регистър на самоинспекциите. Следва да се извършват редовни самоинспекции в съответствие с утвърден график.

⁽¹⁾ Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба (ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67).

⁽²⁾ ОВ С 343, 23.11.2013 г., стр. 1.

⁽³⁾ Делегиран регламент (ЕС) № 1252/2014 от 28 май 2014 г. за допълване на Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета по отношение на принципите и ръководствата за добра производствена практика за активни вещества за лекарствени продукти за хуманна употреба (ОВ L 337, 25.11.2014 г., стр. 1).

ПРИЛОЖЕНИЕ

Речник на термините, приложими към настоящото ръководство

Термини	Определение
Партида	Определено количество материал, произведен в рамките на даден процес или серия от процеси, така че да може да се очаква той да бъде еднороден в определени граници. В случай на непрекъснато производство партидата може да съответства на определена част от производството. Размерът на партидата може да се определя чрез точно установено количество или чрез количеството, произведено в определен интервал от време.
Партиден номер	Уникална комбинация от цифри, букви и/или символи, с която се идентифицира партидата (или артикулите) и по която може да бъде определена хронологията на производството и дистрибуцията.
Посредничество в областта на активните вещества	Всички дейности, свързани с продажбата или закупуването на активни вещества, които не включват физическо боравене и които се изразяват в договаряне, независимо и от името на друго юридическо или физическо лице.
Калибриране	Демонстриране, че даден измервателен уред или устройство дава резултати в определени граници посредством сравнение с резултатите, получени от

	еталонен уред или проследим стандарт върху достатъчен диапазон от измервания.
Получател	Лицето, на което трябва да бъде доставена пратката по суша, море или въздух.
Замърсяване	Нежелано внасяне на примеси от химично или микробиологично естество или на чужди тела в суровини, междинни продукти или активно вещество или върху тях по време на производство, вземане на проби, пакетирание или препакетиране, съхраняване и транспортиране.
Дистрибуция на активни вещества	Всяка дейност, която включва снабдяване, внос, притежаване, доставка или износ на активни вещества, с изключение на посредничество.
Отклонение	Отклоняване от одобрена инструкция или установен стандарт.
Срок на годност	Датата, поставена върху контейнер/етикети на активно вещество, указваща времето, през което се очаква активното вещество да остане в рамките на установените експлоатационни спецификации, ако се съхранява при определени условия, и след която то не трябва да се използва.
Фалшифицирано активно вещество	Всяко активно вещество, при което са представени невярно: <ul style="list-style-type: none"> а) неговата идентичност, включително неговата опаковка и данни на етикета, неговото наименование или съдържание, по отношение на която и да е от неговите съставки, и количеството на активното вещество в дозова единица за тези съставки; б) неговият източник, включително неговият производител, страната, в която е произведено, страната на произход; или в) хронологията, включително записите и документите, свързани с използваните канали за дистрибуция.
Притежаване	Съхранение на активни вещества.
Процедура	Документирано описание на операциите, които трябва да бъдат извършени, предпазните мерки, които трябва да бъдат предприети и мерките, които трябва да бъдат приложени пряко или косвено във връзка с

	дистрибуцията на дадено активно вещество.
Снабдяване	Получаване, придобиване, изкупуване или купуване на активни вещества от производители, вносителите или други дистрибутори.
Управление на риска, свързан с качеството	Систематичен процес на оценка, контрол, предаване на информация и преглед на рисковете, свързани с качеството на активното вещество, през жизнения цикъл на продукта.
Система за качество	Сборът от всички аспекти на системата, която изпълнява политиката за качество и гарантира, че целите за качеството са изпълнени (насоки Q 9 на Международната конференция по хармонизация).
Карантина	Статутът на материали, които са изолирани физически или чрез други ефикасни средства до вземането на решение за последващо одобрение или отхвърляне.
Дата на повторно изпитване	Датата, на която даден материал следва да бъде проверен отново, за да се гарантира, че той все още е годен за употреба.
Доставка	Всички дейности по осигуряване, продаване, даряване на активни вещества на дистрибутори, фармацевти или производители на лекарствени продукти.
Подписване (подпис)	Регистриране на физическото лице, което е извършило определено действие или преглед. Това регистриране може да бъде под формата на инициали, пълен саморъчен подпис, личен печат или заверен и защитен електронен подпис.
Транспорт (транспортиране)	Преместване на активни вещества между две места, без те да бъдат съхранявани за неоправдани периоди от време.
Валидиране	Документирана програма, която осигурява висока степен на сигурност, че определен процес, метод или система последователно ще дава резултати, които отговарят на предварително определени критерии за приемливост.