

SMĚRNICE

SMĚRNICE KOMISE (EU) 2017/1572

ze dne 15. září 2017,

kteřou se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, pokud jde o zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků ⁽¹⁾, a zejména na čl. 47 první pododstavec uvedené směrnice,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Směrnice Komise 2003/94/ES ⁽²⁾ se použije na humánní léčivé přípravky i na hodnocené humánní léčivé přípravky.
- (2) V souladu s čl. 63 odst. 1 nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ⁽³⁾ je Komise zmocněna k přijetí aktu v přenesené pravomoci, který stanoví zásady pro správnou výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky. Je proto nezbytné ustanovení směrnice 2003/94/ES upravit, a sice zrušením odkazů na hodnocené humánní léčivé přípravky.
- (3) Je třeba aktualizovat definici farmaceutického systému jakosti a některé termíny tak, aby odrážely mezinárodní vývoj nebo skutečné používání uvedených termínů inspektory a výrobci.
- (4) Všechny humánní léčivé přípravky vyrobené v Unii nebo do ní dovezené, včetně léčivých přípravků určených pro vývoz, by měly být vyrobeny v souladu se zásadami a pokyny pro správnou výrobní praxi. Aby však výrobce mohl uvedené zásady a pokyny dodržovat, je nutná spolupráce mezi výrobcem a držitelem rozhodnutí o registraci, jestliže se jedná o dva různé právní subjekty. Povinnosti výrobce a držitele rozhodnutí o registraci, které k sobě vzájemně mají, by měly být vymezeny v technické dohodě mezi nimi.
- (5) Výrobce léčivých přípravků musí zajistit, že přípravky jsou vhodné k zamýšlenému použití, splňují požadavky registrace a že nepředstavují pro pacienty riziko z důvodu nepřiměřené jakosti. V zájmu spolehlivého splnění tohoto cíle týkajícího se jakosti musí výrobce zavést důkladně navržený a správně provedený farmaceutický systém jakosti, jehož součástí je správná výrobní praxe a řízení rizik pro jakost.
- (6) Aby byla zajištěna shoda se zásadami a pokyny pro správnou výrobní praxi, je nezbytné vypracovat podrobná ustanovení o inspekcích prováděných příslušnými orgány a o určitých povinnostech výrobce.
- (7) Je nezbytné zajistit, aby všechny léčivé přípravky dostupné na území EU splňovaly tytéž standardy jakosti; léčivé přípravky dovážené do Unie by tudíž měly být vyráběny v souladu se standardy, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům správné výrobní praxe stanoveným v Unii.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ Směrnice Komise 2003/94/ES ze dne 8. října 2003, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky (Úř. věst. L 262, 14.10.2003, s. 22).

⁽³⁾ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES (Úř. věst. L 158, 27.5.2014, s. 1).

- (8) V zájmu jednotného uplatňování zásad správné výrobní praxe by výrobci humánních léčivých přípravků a inspektoři měli přihlížet k pokynům uvedeným v čl. 47 druhém pododstavci směrnice 2001/83/ES. V případě léčivých přípravků pro moderní terapii by však měly být použity pokyny uvedené v článku 5 nařízení (ES) č. 1394/2007⁽¹⁾. Zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky by měly být stanoveny, pokud jde o řízení jakosti, pracovníky, prostory a zařízení, dokumentaci, výrobu, kontrolu jakosti, externě zajišťované činnosti, reklamace a stažení přípravku z oběhu a vnitřní inspekce. Co se týče léčivých přípravků pro moderní terapii, měly by být tyto zásady a pokyny přizpůsobeny zvláštním vlastnostem uvedených přípravků v souladu s přístupem založeným na hodnocení rizik.
- (9) Jelikož je třeba upravit řadu ustanovení směrnice 2003/94/ES, měla by být uvedená směrnice v zájmu přehlednosti zrušena.
- (10) Opatření stanovená touto směrnicí jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TUTO SMĚRNICI:

Článek 1

Předmět

Tato směrnice stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky, jejichž výroba nebo dovoz vyžaduje povolení uvedené v článku 40 směrnice 2001/83/ES.

Článek 2

Definice

Pro účely této směrnice se rozumí:

- (1) „výrobcem“ jakákoli osoba vykonávající činnosti, pro které je vyžadováno povolení podle čl. 40 odst. 1 a 3 směrnice 2001/83/ES;
- (2) „farmaceutickým systémem jakosti“ souhrn všech organizačních opatření prováděných s cílem zajistit jakost požadovanou pro zamýšlené použití léčivých přípravků;
- (3) „správnou výrobní praxí“ se rozumí ta část zabezpečování jakosti, která zajišťuje, aby byly léčivé přípravky stále vyráběny, dováženy a kontrolovány v souladu se standardy jakosti přiměřenými jejich zamýšlenému použití.

Článek 3

Inspekce

1. Pomocí opakovaných inspekci uvedených v čl. 111 odst. 1a směrnice 2001/83/ES členské státy zajistí, že výrobci, kteří mají povolení podle čl. 40 odst. 1 a 3 směrnice 2001/83/ES, dodržují zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi stanovené touto směrnicí.

Členské státy také zohlední souhrn postupů Unie pro inspekce a výměnu informací zveřejněný Komisí.

2. Při výkladu zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi přihlednou výrobci a příslušné orgány k podrobným pokynům uvedeným v čl. 47 druhém pododstavci směrnice 2001/83/ES. V případě léčivých přípravků pro moderní terapii se přihledne ke zvláštním pokynům pro správnou výrobní praxi týkajícím se léčivých přípravků pro moderní terapii, jež jsou uvedeny v článku 5 nařízení (ES) č. 1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii.

⁽¹⁾ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 (Úř. věst. L 324, 10.12.2007, s. 121).

3. Členské státy na svých inspektorátech vytvoří a zavedou důkladně navržený systém jakosti, který musí pracovníci a vedení inspektorátu dodržovat. Uvedený systém jakosti se podle potřeby aktualizuje.

Článek 4

Shoda se správnou výrobní praxí

1. Členské státy zajistí, aby všechny výrobní činnosti byly prováděny výrobci v souladu se správnou výrobní praxí a s povolením k výrobě. Toto ustanovení se použije rovněž na léčivé přípravky určené pouze pro vývoz.
2. U léčivých přípravků dovážených ze třetích zemí členské státy zajistí, že přípravky byly vyrobeny v souladu se standardy, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům správné výrobní praxe stanoveným v Unii, a že dané přípravky byly vyrobeny výrobci, kteří k tomu mají řádné povolení.

Článek 5

Soulad s registrací

1. Členské státy zajistí, aby výrobci prováděli všechny výrobní nebo dovozní činnosti v souvislosti s léčivými přípravky podléhajícími registraci v souladu s informacemi předloženými v žádosti o danou registraci.
2. Členské státy uloží výrobci povinnost pravidelně přezkoumávat své výrobní postupy s ohledem na vědecký a technický pokrok.

Jestliže je v registrační dokumentaci nutná změna, provede se tato změna prostřednictvím opatření zavedených v souladu s článkem 23b směrnice 2001/83/ES.

Článek 6

Farmaceutický systém jakosti

Členské státy zajistí, aby výrobci vytvořili, zavedli a udržovali účinný farmaceutický systém jakosti zahrnující aktivní účast vyššího vedení a pracovníků z různých útvarů.

Článek 7

Pracovníci

1. V každém místě výroby nebo dovozu musí mít výrobce k dispozici dostatečný počet způsobilých a přiměřeně kvalifikovaných pracovníků, aby bylo dosaženo cíle farmaceutického systému jakosti.
2. Povinnosti vedoucích a odpovědných pracovníků, včetně kvalifikovaných osob uvedených v článku 48 směrnice 2001/83/ES, odpovídajících za zavedení a provádění správné výrobní praxe, musí být definovány v popisech práce. Jejich hierarchické vztahy jsou definovány v organizačním schématu. Organizační schémata a popisy práce jsou schvalovány v souladu s vnitřními postupy výrobce.
3. Pracovníkům uvedeným v odstavci 2 je dána dostatečná pravomoc, aby mohli řádně plnit své povinnosti.
4. Pracovníkům se poskytuje počáteční a průběžné školení, jehož účinnost je ověřována; školení musí zahrnovat zejména teorii a uplatňování koncepce zabezpečování jakosti a správné výrobní praxe.
5. Musí být stanoveny a dodržovány hygienické programy přizpůsobené činnostem, jež mají být prováděny. Tyto programy zahrnují zejména postupy týkající se zdraví, hygienické praxe a oděvu pracovníků.

Článek 8

Prostory a zařízení

1. Pokud jde o prostory a výrobní zařízení, musí výrobce zajistit, aby byly umístěny, navrženy, konstruovány, přizpůsobeny a udržovány tak, aby vyhovovaly zamýšleným činnostem.
2. Členské státy stanoví požadavek, aby prostory a výrobní zařízení byly rozvrženy, konstruovány a provozovány tak, aby se minimalizovalo riziko chyb a umožnilo jejich účinné čištění a údržba, a zamezilo se tak kontaminaci, křížové kontaminaci a obecně jakémukoli nepříznivému vlivu na jakost přípravku.
3. Prostory a zařízení určené k použití pro výrobní a dovozní činnosti, které jsou kritické pro jakost přípravků, podléhají náležitě kvalifikaci a validaci.

Článek 9

Dokumentace

1. Výrobce musí vytvořit a vést systém dokumentace založený na specifikacích, výrobních předpisech a instrukcích ke zpracování a balení, postupech a záznamech zahrnujících různé prováděné výrobní činnosti. Systém dokumentace musí zajistit kvalitu a integritu dat. Dokumenty musí být jasné, bez chyb a musí být pravidelně aktualizovány. Předem stanovené postupy pro obecné výrobní činnosti a podmínky společně se zvláštními dokumenty pro výrobu každé šarže musí být udržovány tak, aby byly dostupné. Tento soubor dokumentů umožní sledování historie výroby každé šarže.

Výrobce má povinnost uchovávat dokumentaci šarže alespoň jeden rok po datu ukončení použitelnosti šarží, ke kterým se vztahuje, nebo alespoň pět let po osvědčení podle čl. 51 odst. 3 směrnice 2001/83/ES, podle toho, která doba je delší.

2. Pokud jsou použity elektronické, fotografické nebo jiné systémy zpracování dat místo písemných dokumentů, výrobce musí nejprve systémy validovat tak, že prokáže, že data budou během očekávaného období uchovávání vhodně uložena. Data uchovávaná těmito systémy musí být snadno dostupná v čitelné formě a musí být poskytnuta příslušným orgánům na vyžádání. Elektronicky uchovávaná data musí být chráněna pomocí techniky, jako je kopírování nebo zálohování a přenos do jiného systému uchovávání, proti neoprávněnému přístupu, ztrátě nebo poškození dat, přičemž musí být vedeny auditní stopy.

Článek 10

Výroba

1. Členské státy zajistí, aby výrobci prováděli různé výrobní činnosti v souladu s předem stanovenými pokyny a postupy a v souladu se správnou výrobní praxí. Výrobce zajistí, aby byly k dispozici odpovídající a dostatečné zdroje pro průběžné výrobní kontroly. Všechny odchylky v procesu a vady přípravku musí být dokumentovány a důkladně prozkoumány.
2. Výrobci mají povinnost přijmout příslušná technická nebo organizační opatření, aby se zamezilo křížové kontaminaci a pomíchání.
3. Jakákoli nová výroba nebo důležitá změna výrobního procesu léčivého přípravku musí být validována. Kritické fáze výrobních procesů se pravidelně revalidují.

Článek 11

Kontrola jakosti

1. Výrobce má povinnost vytvořit a udržovat systém kontroly jakosti, který je v pravomoci osoby, jež má potřebnou kvalifikaci a je nezávislá na výrobě.

Tato osoba má k dispozici jednu nebo více laboratoří kontroly jakosti přiměřeně obsazených pracovníky a vybavených zařízení pro provádění potřebných přezkoušení a zkoušek výchozích surovin, obalových materiálů a zkoušek meziproduktů a konečných léčivých přípravků nebo má k takovým laboratořím přístup.

2. V případě léčivých přípravků, včetně přípravků dovážených ze třetích zemí, mohou být použity smluvní laboratoře povolené v souladu s článkem 12 této směrnice a čl. 20 písm. b) směrnice 2001/83/ES.
3. Během závěrečné kontroly konečného léčivého přípravku před jeho propuštěním k prodeji nebo distribuci musí systém kontroly jakosti zohlednit kromě výsledků analýz základní informace, jako jsou výrobní podmínky, výsledky průběžných výrobních kontrol, přezkoumání výrobních dokumentů a shoda přípravku s jeho specifikacemi, včetně konečného dokončeného balení.
4. Vzorky každé šarže konečného léčivého přípravku se uchovávají alespoň jeden rok po datu ukončení použitelnosti.

Vzorky výchozích surovin použitých při výrobním procesu, kromě rozpouštědel, plynů nebo vody, se uchovávají alespoň dva roky po propuštění přípravku. Tato doba může být zkrácena, je-li stabilita surovin, jak je uvedena v příslušné specifikaci, kratší. Všechny tyto vzorky se uchovávají tak, aby byly k dispozici příslušným orgánům.

Po dohodě s příslušným orgánem mohou být určeny jiné podmínky odběru a uchovávání vzorků výchozích surovin a určitých přípravků, které jsou vyráběny jednotlivě nebo v malých množstvích nebo jejichž uchovávání by mohlo působit zvláštní problémy.

Článek 12

Externě zajišťované činnosti

1. Členské státy stanoví, že všechny výrobní nebo dovozní činnosti nebo činnosti s nimi spojené, které jsou zajišťovány externě, musí být předmětem písemné smlouvy.
2. Smlouva jasně definuje povinnosti každé strany, zejména dodržování správné výrobní praxe dodavatelem, a způsob, jakým kvalifikovaná osoba uvedená v článku 48 směrnice 2001/83/ES, odpovědná za osvědčení každé šarže, splní svoje povinnosti.
3. Dodavatel nesmí dále smluvně zadat žádnou z prací, které mu byly svěřeny smlouvou, bez písemného schválení objednatele.
4. Dodavatel musí dodržovat zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi týkající se příslušných činností stanovené v Unii a musí se podrobit inspekcím prováděným příslušnými orgány podle článku 111 směrnice 2001/83/ES.

Článek 13

Reklamacce a stažení přípravku z oběhu

1. Členské státy zajistí, aby výrobce zavedl systém pro zaznamenání a posuzování reklamací společně s účinným systémem, kterým lze okamžitě a kdykoli stáhnout léčivé přípravky z distribuční sítě. Výrobce zaznamenaná a prozkoumá jakoukoli reklamaci týkající se vady. Výrobce má povinnost informovat příslušný orgán a v příslušných případech i držitele rozhodnutí o registraci o jakékoli vadě, která by mohla mít za následek stažení nebo neobvyklé omezení dodávek, a pokud je to možné, uvede také země určení.
2. Jakékoli stažení se provede v souladu s požadavky uvedenými v článku 123 směrnice 2001/83/ES.

Článek 14

Vnitřní inspekce

Výrobce má povinnost opakovaně provádět vnitřní inspekce jako součást farmaceutického systému jakosti, aby sledoval zavedení a dodržování správné výrobní praxe a navrhoval jakákoli nezbytná nápravná a/nebo preventivní opatření. O takových vnitřních inspekcích a o jakýchkoli následně přijatých nápravných opatřeních se uchovávají záznamy.

Článek 15

Zrušení směrnice 2003/94/ES

Směrnice 2003/94/ES se zrušuje s účinkem od uplynutí šesti měsíců ode dne zveřejnění oznámení podle čl. 82 odst. 3 nařízení (EU) č. 536/2014 v *Úředním věstníku Evropské unie*, nebo ode dne 1. dubna 2018, podle toho, co nastane později.

Odkazy na zrušenou směrnici se považují za odkazy na tuto směrnici a na nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2017/1569 ⁽¹⁾ v souladu se srovnávací tabulkou obsaženou v příloze.

Článek 16

Provedení

1. Členské státy přijmou a zveřejní právní a správní předpisy nezbytné pro dosažení souladu s touto směrnicí do 31. března 2018. Neprodleně sdělí Komisi jejich znění.

Použijí tyto předpisy po uplynutí šesti měsíců ode dne zveřejnění oznámení podle čl. 82 odst. 3 nařízení (EU) č. 536/2014 v *Úředním věstníku Evropské unie*, nebo ode dne 1. dubna 2018, podle toho, co nastane později.

Tyto předpisy přijaté členskými státy musí obsahovat odkaz na tuto směrnici nebo musí být takový odkaz učiněn při jejich úředním vyhlášení. Způsob odkazu si stanoví členské státy.

2. Členské státy sdělí Komisi znění hlavních ustanovení vnitrostátních právních předpisů, které přijmou v oblasti působnosti této směrnice.

Článek 17

Vstup v platnost

Tato směrnice vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Článek 18

Určení

Tato směrnice je určena členskými státem.

V Bruselu dne 15. září 2017.

Za Komisi
předseda
Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2017/1569 ze dne 23. května 2017, kterým se doplňuje nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 stanovením zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky a pravidel provádění inspekcí (viz strana 12 v tomto čísle Úředního věstníku).

PŘÍLOHA

Srovnávací tabulka

Směrnice 2003/94/ES	Tato směrnice	Nariadení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2017/1569, kterým se doplňuje nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 stanovením zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky a pravidel provádění inspekci
Článek 1	Článek 1	Článek 1
Článek 2	Článek 2	Článek 2
Článek 3	Článek 3	—
Článek 4	Článek 4	Článek 3
Článek 5	Článek 5	Článek 4
Článek 6	Článek 6	Čl. 5 první pododstavec
Článek 7	Článek 7	Článek 6
Článek 8	Článek 8	Článek 7
Článek 9	Článek 9	Článek 8
Článek 10	Článek 10	Článek 9
Článek 11	Článek 11	Článek 10
Článek 12	Článek 12	Článek 13
Článek 13	Článek 13	Článek 14
Článek 14	Článek 14	Článek 15
Článek 15	—	—
Článek 16	—	—
Článek 17	—	—
Článek 18	—	—
Článek 19	—	—