

DIREKTIVE

DIREKTIVA KOMISIJE (EU) 2017/1572

od 15. rujna 2017.

o dopuni Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u pogledu načelâ i smjernica dobre proizvođačke prakse za lijekove za humanu primjenu

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Direktivu 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu ⁽¹⁾, a posebno njezin članak 47. prvi stavak,

budući da:

- (1) Direktiva Komisije 2003/94/EZ ⁽²⁾ primjenjuje se i na lijekove za humanu primjenu i na ispitivane lijekove za humanu primjenu.
- (2) U skladu s člankom 63. stavkom 1. Uredbe (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća ⁽³⁾ Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranog akta o utvrđivanju načelâ dobre proizvođačke prakse za ispitivane lijekove za humanu primjenu. Stoga je potrebno prilagoditi odredbe Direktive 2003/94/EZ brisanjem upućivanja na ispitivane lijekove za humanu primjenu.
- (3) Trebalo bi ažurirati definiciju sustava farmaceutske kakvoće i dio terminologije kako bi odražavali napredak postignut na međunarodnoj razini ili stvarnu uporabu te terminologije od strane inspektora i proizvođača.
- (4) Svi lijekovi za humanu primjenu proizvedeni ili uvezeni u Uniju, uključujući lijekove namijenjene izvozu, trebali bi biti proizvedeni u skladu s načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse. No, da bi se proizvođač mogao uskladiti s tim načelima i smjernicama, potrebna je suradnja između proizvođača i nositelja odobrenja za stavljanje u promet, ako je riječ o različitim pravnim osobama. Međusobne obveze proizvođača i nositelja odobrenja za stavljanje u promet trebale bi biti definirane u tehničkom sporazumu između njih.
- (5) Proizvođač lijekova mora osigurati da oni odgovaraju uporabi za koju su planirani, da su sukladni zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet i da ne predstavljaju opasnost za pacijente zbog neodgovarajuće kakvoće. Kako bi pouzdano ostvario taj cilj u pogledu kakvoće, proizvođač mora primjenjivati sveobuhvatno osmišljen i pravilno izveden sustav farmaceutske kakvoće koji uključuje dobru proizvođačku praksu i upravljanje rizicima kakvoće.
- (6) Kako bi se osigurala sukladnost s načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse, potrebno je utvrditi detaljne odredbe o inspekcijama nadležnih tijela i određenim obvezama proizvođača.
- (7) Potrebno je osigurati da svi lijekovi dostupni na području EU-a budu u skladu s istim standardima kakvoće te bi stoga lijekovi uvezeni u Uniju trebali biti proizvedeni u skladu sa standardima koji su barem jednaki standardima dobre proizvođačke prakse utvrđenima u Uniji.

⁽¹⁾ SL L 311, 28.11.2001., str. 67.

⁽²⁾ Direktiva Komisije 2003/94/EZ od 8. listopada 2003. o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za humanu primjenu i ispitivanih lijekova za humanu primjenu (SL L 262, 14.10.2003., str. 22.).

⁽³⁾ Uredba (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ (SL L 158, 27.5.2014., str. 1.).

- (8) Kako bi se osigurala dosljedna primjena načela dobre proizvođačke prakse, proizvođači lijekova za humanu primjenu i inspektori trebali bi voditi računa o smjernicama iz članka 47. drugog stavka Direktive 2001/83/EZ. No, za lijekove za naprednu terapiju trebala bi se primjenjivati smjernica iz članka 5. Uredbe (EZ) br. 1394/2007⁽¹⁾. Načela i smjernice dobre proizvođačke prakse za lijekove za humanu primjenu trebalo bi utvrditi u odnosu na upravljanje kakvoćom proizvodnje, osoblje, pogone i opremu, dokumentaciju, proizvodnju, provjeru kakvoće, eksternalizirane aktivnosti, pritužbe te povlačenje proizvoda i interne inspekcije. Kad su u pitanju lijekovi za naprednu terapiju, načela i smjernice trebalo bi prilagoditi posebnim značajkama tih proizvoda u skladu s pristupom temeljenom na riziku.
- (9) Budući da je potrebno prilagoditi mnoge odredbe Direktive 2003/94/EZ, tu bi direktivu, zbog jasnoće, trebalo staviti izvan snage.
- (10) Mjere predviđene ovom Direktivom u skladu su s mišljenjem Stalnog odbora za lijekove za humanu uporabu,

DONIJELA JE OVU DIREKTIVU:

Članak 1.

Predmet

Direktivom se utvrđuju načela i smjernice dobre proizvođačke prakse za lijekove za humanu primjenu za čiju je proizvodnju ili uvoz potrebna dozvola iz članka 40. Direktive 2001/83/EZ.

Članak 2.

Definicije

Za potrebe ove Direktive primjenjuju se sljedeće definicije:

1. „proizvođač” znači bilo koja osoba koja se bavi djelatnošću za koju je potrebna dozvola iz članka 40. stavaka 1. i 3. Direktive 2001/83/EZ;
2. „sustav farmaceutске kakvoće” znači ukupnost svih djelovanja u cilju osiguranja razine kakvoće lijekova propisane za njihovu uporabu;
3. „dobra proizvođačka praksa” znači dio sustava osiguranja kakvoće kojim se osigurava dosljedna proizvodnja, uvoz i provjera kakvoće lijekova u skladu sa standardima kakvoće primjerenima za njihovu uporabu.

Članak 3.

Inspekcije

1. Provođenjem redovitih inspekcija iz članka 111. stavka 1.a Direktive 2001/83/EZ države članice osiguravaju da proizvođači koji imaju dozvolu u skladu s člankom 40. stavcima 1. i 3. Direktive 2001/83/EZ poštuju načela i smjernice dobre proizvođačke prakse utvrđene ovom Direktivom.

Države članice također uzimaju u obzir popis postupaka Unije za provođenje inspekcija i razmjenu informacija koji je objavila Komisija.

2. Prilikom tumačenja načela i smjernica dobre proizvođačke prakse, proizvođači i nadležna tijela uzimaju u obzir detaljne smjernice iz članka 47. drugog stavka Direktive 2001/83/EZ. U pogledu lijekova za naprednu terapiju u obzir se uzimaju smjernice o dobroj proizvođačkoj praksi specifičnoj za lijekove za naprednu terapiju iz članka 5. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 o lijekovima za naprednu terapiju.

⁽¹⁾ Uredba (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 324, 10.12.2007., str. 121.).

3. Države članice u svojim inspektoratima moraju uspostaviti i primjenjivati pravilno osmišljen sustav kakvoće koji moraju poštovati osoblje i uprava inspektorata. Sustav kakvoće ažurira se prema potrebi.

Članak 4.

Usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom

1. Države članice osiguravaju da proizvođači provode proizvodni proces u skladu s dobrom proizvođačkom praksom i proizvodnom dozvolom. Ova odredba primjenjuje se i na lijekove namijenjene isključivo izvozu.
2. Države članice osiguravaju da su lijekovi koji se uvoze iz trećih zemalja proizvedeni u skladu sa standardima koji su barem jednaki standardima dobre proizvođačke prakse utvrđenima u Uniji i da su te proizvode proizveli proizvođači koji za to imaju potrebne dozvole.

Članak 5.

Usklađenost s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet

1. Države članice osiguravaju da sve proizvodne ili uvozne aktivnosti u pogledu lijekova koji podliježu odobrenju za stavljanje u promet obavljaju proizvođači u skladu s podacima navedenima u prijavi za odobrenje za stavljanje u promet.
2. Države članice obvezuju proizvođača da redovito preispituje svoje proizvodne metode u odnosu na napredak znanosti i tehnologije.

Ako je potrebna izmjena uvjeta u dokumentaciji potrebnoj za izdavanje dozvola, ta će se izmjena obaviti na temelju postupaka utvrđenih u skladu s člankom 23.b Direktive 2001/83/EZ.

Članak 6.

Sustav farmaceutske kakvoće

Države članice osiguravaju da proizvođači uspostave, primjenjuju i održavaju učinkovit sustav farmaceutske kakvoće, u kojem aktivno sudjeluju rukovoditelji i zaposlenici različitih odjela.

Članak 7.

Osoblje

1. Proizvođač je obavezan na svakom proizvodnom ili uvoznom mjestu imati na raspolaganju dovoljan broj stručnog i odgovarajuće kvalificiranog osoblja kako bi se osigurao cilj sustava farmaceutske kakvoće.
2. Dužnosti rukovodećeg i nadzornog osoblja te stručnih osoba iz članka 48. Direktive 2001/83/EZ, odgovornih za primjenu i obavljanje dobre proizvođačke prakse, definirane su u opisu poslova. Hijerarhijski odnosi definirani su u organizacijskoj tablici. Organizacijska tablica i opisi poslova odobravaju se u skladu s internim postupcima proizvođača.
3. Osoblje iz stavka 2. mora dobiti dovoljne ovlasti kako bi pravilno obavljalo svoje dužnosti.
4. Osoblje prolazi početnu i kontinuiranu izobrazbu čija se učinkovitost provjerava, prije svega usmjerenu na teoriju i primjenu koncepta osiguranja kakvoće i dobre proizvođačke prakse.
5. Uspostavljaju se i prate programi higijene prilagođeni aktivnostima koje se provode. Ti programi prije svega obuhvaćaju postupke povezane sa zdravljem, higijenskom praksom i odjećom osoblja.

Članak 8.

Pogoni i oprema

1. Kad su u pitanju pogoni i oprema za proizvodnju, proizvođač je obavezan osigurati da njihov smještaj, izrada, prilagodba i održavanje odgovaraju namjeni.
2. Države članice moraju zahtijevati da pogoni i oprema za proizvodnju budu osmišljeni, izrađeni i da se njima upravlja na način kojim se na najmanju mjeru smanjuje rizik od nastanka greške i kojim se omogućuje učinkovito čišćenje i održavanje, kako bi se izbjegla kontaminacija, unakrsna kontaminacija i općenito bilo kakav štetan učinak na kakvoću proizvoda.
3. Pogoni i oprema koji se koriste za proizvodne ili uvozne aktivnosti od iznimne su važnosti za kakvoću proizvoda i podložni su odgovarajućim provjerama i potvrđama.

Članak 9.

Dokumentacija

1. Proizvođač je obavezan uspostaviti i održavati dokumentacijski sustav utemeljen na specifikacijama, proizvodnim formulama, uputama za obradu i pakiranje, postupcima i evidenciji, koji pokriva različite proizvodne procese. Tim se dokumentacijskim sustavom osiguravaju kakvoća i cjelovitost podataka. Dokumenti moraju biti jasni, bez grešaka i ažurirani. Unaprijed utvrđeni postupci za aktivnosti i uvjete opće proizvodnje moraju ostati dostupni, zajedno s posebnim dokumentima za proizvodnju svake serije. Taj skup dokumenata omogućuje praćenje tijeka proizvodnje svake serije.

Od proizvođača se zahtijeva da dokumentaciju o svakoj seriji zadrži najmanje jednu godinu od dana isteka roka valjanosti serije lijeka na koju se odnosi ili najmanje pet godina nakon potvrde iz članka 51. stavka 3. Direktive 2001/83/EZ, već prema tome koje je razdoblje dulje.

2. Ako se umjesto pisanih dokumenata upotrebljavaju elektronički, fotografski ili drugi sustavi za obradu podataka, od proizvođača se zahtijeva da najprije potvrdi valjanost sustava tako što će pokazati da će podaci biti odgovarajuće pohranjeni tijekom očekivanog razdoblja čuvanja. Podaci pohranjeni u takvim sustavima moraju na zahtjev biti dostupni u čitljivom obliku i dostavljeni nadležnim tijelima. Elektronički pohranjeni podaci moraju biti zaštićeni od nezakonitog pristupa, gubitka ili oštećenja tehnikama kao što su kopiranje, izrada sigurnosne kopije i prijenos na drugi sustav za pohranu podataka, a revizijski se tragovi čuvaju.

Članak 10.

Proizvodnja

1. Države članice osiguravaju da proizvođači izvide različite proizvodne operacije u skladu s unaprijed utvrđenim uputama i postupcima i u skladu s dobrom proizvođačkom praksom. Proizvođač mora učiniti dostupnima odgovarajuća i dostatna sredstva za provođenje kontrola tijekom proizvodnje. Sve nepravilnosti u postupku proizvodnje i manjkavosti proizvoda dokumentiraju se i temeljito istražuju.
2. Od proizvođača se zahtijeva da poduzmu odgovarajuće tehničke i organizacijske mjere kako bi se izbjegla unakrsna kontaminacija i zamjene proizvoda.
3. Svaka nova proizvodna ili važna promjena u postupku proizvodnje lijekova mora biti odobrena. Kritične faze u postupcima proizvodnje moraju se redovito ponovno odobravati.

Članak 11.

Kontrola kakvoće

1. Proizvođač je obavezan uspostaviti i održavati sustav kontrole kakvoće za koji je nadležna osoba koja ima odgovarajuće kvalifikacije i neovisna je o proizvodnji.

Toj je osobi na raspolaganju, ili im ima pristup, jedan ili više laboratorija za kontrolu kakvoće s odgovarajućim osobljem i opremom za provođenje potrebnih ispitivanja i testiranja početnih materijala, materijala za pakiranje i testiranje nezavršenih i gotovih lijekova.

2. Za lijekove, uključujući one uvezene iz trećih zemalja, mogu se koristiti ugovorni laboratoriji, ako je to odobreno u skladu s člankom 12. ove Direktive i člankom 20. točkom (b) Direktive 2001/83/EZ.
3. Tijekom završne kontrole gotovog lijeka, prije njegova stavljanja na tržište ili u distribuciju, sustav za kontrolu kakvoće osim analitičkih rezultata uzima u obzir i ključne informacije, kao što su uvjeti proizvodnje, rezultati kontrola tijekom proizvodnje, ispitivanje proizvodne dokumentacije i usklađenost proizvoda s njegovim specifikacijama, uključujući i završno pakiranje.
4. Uzorci svake serije gotovog lijeka čuvaju se najmanje godinu dana nakon isteka roka.

Uzorci početnih materijala koji se koriste u proizvodnom postupku, a nisu otapala, plinovi ili voda, čuvaju se najmanje dvije godine nakon stavljanja lijeka u promet. To razdoblje može se skratiti ako je razdoblje stabilnosti materijala kraće, što se može vidjeti iz odgovarajuće specifikacije. Svi uzorci koji se čuvaju na raspolaganju su nadležnim tijelima.

U dogovoru s nadležnim tijelom mogu se utvrditi i drugi uvjeti za uzorkovanje i čuvanje početnih materijala i određenih proizvoda koji se proizvode pojedinačno ili u malim količinama, ili ako bi njihovo čuvanje moglo uzrokovati posebne probleme.

Članak 12.

Eksternalizirane aktivnosti

1. Države članice zahtijevaju da sve vrste proizvodnih ili uvoznih aktivnosti ili s njima povezanih aktivnosti koje su eksternalizirane budu predmet pisanog ugovora.
2. Ugovorom se jasno određuju dužnosti svake strane, a posebno poštovanje dobre proizvođačke prakse od strane izvođača i način na koji odgovorna osoba iz članka 48. Direktive 2001/83/EZ odgovorna za izdavanje potvrda za svaku seriju lijeka obavlja svoje dužnosti.
3. Izvođač ne smije podugovoriti nijedan dio posla koji mu je povjeren u okviru ugovora bez pisanog odobrenja naručitelja.
4. Izvođač poštuje načela i smjernice dobre proizvođačke prakse primjenjive na predmetne aktivnosti utvrđene u Uniji i na raspolaganju je inspekcijama koje nadležna tijela provode na temelju članka 111. Direktive 2001/83/EZ.

Članak 13.

Pritužbe i povlačenje proizvoda

1. Države članice osiguravaju da proizvođači primjenjuju sustav za bilježenje i pregledavanje pritužbi, zajedno s učinkovitim sustavom za hitno i pravodobno povlačenje lijekova s tržišta. Proizvođač bilježi i istražuje sve pritužbe koje se odnose na manjkavosti proizvoda. Od proizvođača se zahtijeva da izvjesti nadležno tijelo i, ako je izvedivo, nositelja odobrenja za stavljanje u promet o svakoj manjkavosti koja bi za posljedicu mogla imati povlačenje s tržišta ili neuobičajeno ograničavanje opskrbe, te da, ako je moguće, navede određene zemlje.
2. Svako povlačenje s tržišta provodi se u skladu s uvjetima iz članka 123. Direktive 2001/83/EZ.

Članak 14.

Interna inspekcija

Od proizvođača se zahtijeva provođenje redovitih internih inspekcija u okviru sustava farmaceutske kakvoće, kako bi se pratila primjena i poštovanje dobre proizvođačke prakse i predložile potrebne korektivne mjere i/ili preventivno djelovanje. Mora se voditi evidencija o provođenju takvih internih inspekcija i svih naknadno poduzetih korektivnih mjera.

Članak 15.**Stavljanje izvan snage Direktive 2003/94/EZ**

Direktiva 2003/94/EZ stavlja se izvan snage s učinkom od šest mjeseci nakon datuma objave obavijesti iz članka 82. stavka 3. Uredbe (EU) br. 536/2014 u *Službenom listu Europske unije* ili od 1. travnja 2018., koji je god datum kasniji.

Upućivanja na direktivu stavljenju izvan snage smatraju se upućivanjima na ovu Direktivu i Delegiranu uredbu Komisije (EU) 2017/1569 ⁽¹⁾ i tumače se u skladu s korelacijskom tablicom iz Priloga.

Članak 16.**Prenošenje**

1. Države članice donose i objavljuju zakone i druge propise potrebne za usklađivanje s ovom Direktivom najkasnije do 31. ožujka 2018.. One Komisiji odmah dostavljaju tekst tih odredaba.

Te odredbe primjenjuju s učinkom od šest mjeseci nakon datuma objave obavijesti iz članka 82. stavka 3. Uredbe (EU) br. 536/2014 u *Službenom listu Europske unije* ili od 1. travnja 2018., koji je god datum kasniji.

Kada države članice donose te odredbe, u trenutku njihove službene objave one moraju sadržavati upućivanje na ovu Direktivu ili se takvo upućivanje mora navoditi uz njih. Države članice određuju načine tog upućivanja.

2. Države članice Komisiji priopćuju tekst glavnih odredaba nacionalnog prava koje donose u području na koje se odnosi ova Direktiva.

Članak 17.**Stupanje na snagu**

Ova Direktiva stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Članak 18.**Adresati**

Ova je Direktiva upućena državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 15. rujna 2017.

Za Komisiju
Predsjednik
Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Delegirana uredba Komisije (EU) 2017/1569 od 23. svibnja 2017. o dopuni Uredbe (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća utvrđivanjem načela i smjernica dobre proizvođačke prakse za ispitivane lijekove za humanu primjenu i sustave inspekcija (vidjeti stranicu 12. ovog Službenog lista).

PRILOG

Korelacijska tablica

Direktiva 2003/94/EZ	Ova Direktiva	Delegirana uredba Komisije (EU) 2017/1569 o dopuni Uredbe (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća utvrđivanjem načela i smjernica dobre proizvođačke prakse za ispitivane lijekove za humanu primjenu i sustave inspekcija
Članak 1.	Članak 1.	Članak 1.
Članak 2.	Članak 2.	Članak 2.
Članak 3.	Članak 3.	—
Članak 4.	Članak 4.	Članak 3.
Članak 5.	Članak 5.	Članak 4.
Članak 6.	Članak 6.	Članak 5. prvi stavak
Članak 7.	Članak 7.	Članak 6.
Članak 8.	Članak 8.	Članak 7.
Članak 9.	Članak 9.	Članak 8.
Članak 10.	Članak 10.	Članak 9.
Članak 11.	Članak 11.	Članak 10.
Članak 12.	Članak 12.	Članak 13.
Članak 13.	Članak 13.	Članak 14.
Članak 14.	Članak 14.	Članak 15.
Članak 15.	—	—
Članak 16.	—	—
Članak 17.	—	—
Članak 18.	—	—
Članak 19.	—	—