

32003L0094

L 262/22

SLUŽBENI LIST EUROPSKE UNIJE

14.10.2003.

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****(Tekst značajan za EGP)**

KOMISIJA EUROPSKIH ZAJEDNICA,

uzimajući u obzir Ugovor o osnivanju Europske zajednice,

uzimajući u obzir Direktivu 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o Zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu ⁽¹⁾, kako je zadnje izmijenjena Direktivom Komisije br. 2003/63/EZ ⁽²⁾, a posebno njezin članak 47,

budući da:

- (1) Svi lijekovi za humanu primjenu proizvedeni ili uvezeni u Europsku zajednicu, uključujući lijekove namijenjene izvozu, moraju biti proizvedeni u skladu s načelima i smjericama dobre proizvođačke prakse.
- (2) Načela i smjernice su utvrđeni Direktivom Komisije br. 91/356/EEZ od 13. lipnja 1991. o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse za lijekove namijenjene za humanu primjenu ⁽³⁾.
- (3) Prema članku 13, stavku 3. Direktive Europskog parlamenta i Vijeća 2001/20/EZ od 4. travnja 2001. o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica vezanih uz primjenu dobre kliničke prakse u provođenju kliničkih ispitivanja na lijekovima namijenjenima za humanu primjenu ⁽⁴⁾, potrebno je u skladu sa smjericama dobre proizvođačke prakse izraditi detaljne upute o tome koje elemente valja uzeti u obzir prilikom ocjenjivanja ispitivanih lijekova koji se klinički ispituju na ljudima, s ciljem puštanja skupina proizvoda u promet unutar Zajednice.
- (4) Potrebno je proširiti i prilagoditi odredbe Direktive 91/356/EEZ kako bi se pokrila dobra proizvođačka praksa ispitivanih lijekova.
- (5) Obzirom da postoji potreba za mijenjanjem većine odredbi Direktive 91/356/EEZ, zbog same jasnoće bi trebalo zamijeniti postojeću Direktivu.
- (6) Kako bi se osigurala sukladnost s načelima i smjericama dobre proizvođačke prakse, potrebno je utvrditi detaljne odredbe vezane za nadzor od strane nadležnog tijela i obveze od strane proizvođača.

- (7) Svi bi proizvođači trebali primjenjivati učinkovit sustav upravljanja kakvoćom proizvodnje, što zahtijeva primjenu sustava osiguranja farmaceutske kakvoće.
- (8) Načela i smjernice dobre proizvođačke prakse trebalo bi utvrditi u odnosu na upravljanje kakvoćom proizvodnje, osoblje, pogone i opremu, dokumentaciju, proizvodnju, provjeru kakvoće, sklapanje ugovora, pritužbe i povlačenje proizvoda i samoprovjeru.
- (9) Kako bi se zaštitili ljudi koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima i kako bi se osiguralo praćenje ispitivanih lijekova, potrebno je posebnim odredbama urediti označavanje tih proizvoda.
- (10) Mjere predviđene ovom Direktivom u skladu su s mišljenjem Stalnog odbora za lijekove predviđene za humanu primjenu, prema članku 121. Direktive 2001/83/EZ,

DONIJELA JE OVU DIREKTIVU:

Članak 1.**Područje primjene**

Direktivom se utvrđuju načela i smjernice dobre proizvođačke prakse vezane za lijekove za humanu primjenu, a za čiju je proizvodnju potrebno odobrenje iz članka 40. Direktive 2001/83/EZ, te za ispitivane lijekove koji se ispituju na ljudima, a za čiju je proizvodnju potrebno odobrenje iz članka 13. Direktive 2001/20/EZ.

Članak 2.**Definicije pojmova**

Za potrebe ove Direktive, primjenjuju se sljedeće definicije:

1. „lijeak” znači bilo koji proizvod u skladu s definicijom iz članka 1. stavka 2. Direktive 2001/83/EZ;
2. „ispitivani lijek” znači bilo koji proizvod u skladu s definicijom iz članka 2. točke (d) Direktive 2001/20/EZ;
3. „proizvođač” znači bilo koja pravna osoba koja se bavi djelatnošću za koju je potrebno odobrenje iz članka 40, stavaka 1. i 3. Direktive 2001/83/EZ ili odobrenje iz članka 13. stavka 1. Direktive 2001/20/EZ;

⁽¹⁾ SL L 311, 28.11.2001., str. 67.⁽²⁾ SL L 159, 27.6.2003., str. 46.⁽³⁾ SL L 193, 17.7.1991., str. 30.⁽⁴⁾ SL L 121, 1.5.2001., str. 34.

4. „odgovorna osoba” znači osoba u skladu s definicijom iz članka 48. Direktive 2001/83/EZ ili članka 13 stavka 2. Direktive 2001/20/EZ;
5. „osiguranje farmaceutske kakvoće” znači ukupnost svih djelovanja s ciljem osiguranja održavanja kvalitete lijekova ili ispitivanih lijekova na potrebnoj razini;
6. „dobra proizvođačka praksa” znači dio sustava osiguranja kakvoće koji osigurava dosljednu proizvodnju i provjeru kakvoće u skladu sa standardima kakvoće predviđenima za taj proizvod;
7. „maskiranje” znači namjerno prikrivanje naziva ispitivanog lijeka, u skladu s uputama od strane pokrovitelja;
8. „otkrivanje identiteta ispitivanog lijeka” znači otkrivanje skrivenog naziva ispitivanog lijeka.

Članak 3.

Nadzori

1. Putem redovitih nadzora na koje se odnosi članak 111. stavak 1. Direktive 2001/83/EZ i putem nadzora na koje se odnosi članak 15. stavak 1. Direktive 2001/20/EZ, države članice osiguravaju poštovanje načela i smjernica dobre proizvođačke prakse određene ovom Direktivom. Države članice također uzimaju u obzir popis odobrenih procedura za provođenje nadzora i razmjenu informacija unutar Zajednice koji je objavila Komisija.
2. Prilikom tumačenja načela i smjernica dobre proizvođačke prakse, proizvođači i nadležna tijela uzimaju u obzir detaljne smjernice na koje se odnosi članak 47. Direktive 2001/83/EZ, a koje je objavila Komisija pod naslovom „Vodič za dobru proizvođačku praksu u proizvodnji lijekova i ispitivanih lijekova”.

Članak 4.

Usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom

1. Proizvođač osigurava odvijanje proizvodnog procesa u skladu s dobrom proizvođačkom praksom i proizvodnom dozvolom. Ova odredba odnosi se i na lijekove namijenjene isključivo izvozu.
2. Uvoznik lijekova i ispitivanih lijekova koji se uvoze iz trećih zemalja osigurava da su isti proizvedeni u skladu sa standardima koji odgovaraju minimumu standarda za dobru proizvođačku praksu utvrđenima od strane Zajednice.

Nadalje, uvoznik lijekova osigurava da proizvođači tih lijekova imaju valjanu proizvodnu dozvolu. Uvoznik ispitivanih lijekova osigurava da je proizvođač tih lijekova prijavljen kod nadležnog tijela i posjeduje njihovo odobrenje za tu svrhu.

Članak 5.

Usklađenost s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet

1. Proizvođač osigurava da se svi proizvodni postupci, vezani za lijek koji podliježe odobrenju za stavljanje u promet, odvijaju u skladu s podacima navedenim u prijavi za odobrenje za stavljanje u promet koje je prihvatilo nadležno tijelo.

U svrhu ispitivanja lijekova, proizvođač osigurava da se svi proizvodni postupci odvijaju u skladu s podacima dobivenim od pokrovitelja, a u skladu s člankom 9, stavkom 2. Direktive 2001/20/EZ i prihvaćenima od strane nadležnog tijela.

2. Proizvođač redovito preispituje svoje proizvodne metode u odnosu na napredak u znanosti i tehnologiji kao i razvoj ispitivanih lijekova.

Ako je potrebno unijeti izmjene u dokumentaciju potrebnu za izdavanje odobrenja ili dopuniti zahtjev na koji se odnosi članak 9, stavak 2. Direktive 2001/20/EZ, nadležnim se tijelima podnosi zahtjev za odobrenje izmjena.

Članak 6.

Sustav za osiguranje kakvoće

Proizvođač uspostavlja i primjenjuje učinkovit sustav za osiguranje farmaceutske kakvoće, u kojem aktivno sudjeluju vodstvo i zaposlenici različitih odjela.

Članak 7.

Osoblje

1. Na svakom proizvodnom mjestu proizvođač ima odgovarajući broj osposobljenog i stručnog osoblja kako bi se osigurala farmaceutska kakvoća proizvoda.

2. Dužnosti upravnog i nadzornog osoblja i stručnih osoba, 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 procedurama samog proizvođača.

3. Osoblje iz stavka 2. ovog članka ima određenu nadležnost kako bi pravilno obavljali svoje dužnosti.

4. Osoblje prolazi početnu i trajnu izobrazbu, s tim da se učinkovitost izobrazbe provjerava, naročito vezano za teoriju i primjenu pojma osiguranja kakvoće i dobre proizvođačke prakse, i tamo gdje je primjenjivo, posebni zahtjevi za proizvodnju ispitivanih lijekova.

5. Uspostavljaju se i prate higijenski programe prilagođeni djelatnostima koje se provode. Ovi programi odnose se posebno na procedure vezane za zdravlje, higijensku praksu i odjeću samog osoblja.

Članak 8.

Pogoni i oprema

1. Smještaj, oblikovanje, izgradnja, prilagodba i održavanje pogona i opreme za proizvodnju u skladu su s namjenom.

2. Pogon i oprema za proizvodnju postavljeni su, oblikovani i upravljani na način koji maksimalno smanjuje rizik od nastanka greške i koji omogućava učinkovito čišćenje i održavanje, kako bi se izbjegla onečišćenja, međusobna kontaminacija i općenito bilo kakav štetan utjecaj na kakvoću samog proizvoda.

3. Pogon i oprema koji se koriste za proizvodne djelatnosti od iznimne su važnosti za kvalitetu proizvoda i podložni su odgovarajućim provjerama i potvrđama.

Članak 9.

Dokumentacija

1. Proizvođač uspostavlja i održava sustav dokumentacije utemeljen na karakteristikama, proizvodnim recepturama i uputama za proizvodnju i pakiranje, postupcima i zapisima koji pokrivaju različite proizvodne postupke. Dokumenti su jasni, ispravni i redovito se obnavljaju. Prethodno uspostavljene procedure za općenite proizvodne djelatnosti i uvjete dostupne su zajedno s posebnim dokumentima za proizvodnju svake serije lijeka. Ovaj skup dokumenata omogućuje povijesni pregled proizvodnje svake serije i praćenje promjena tijekom razvoja ispitivanog lijeka.

Dokumentacija za seriju lijeka zadržava se najmanje jednu godinu, od dana isteka roka valjanosti serije lijeka na koju se odnosi, ili najmanje pet godina nakon ovjere iz članka 51, stavka 3. Direktive 2001/83/EZ, s tim da se uzima u obzir duže vremensko razdoblje.

Za ispitivani lijek dokumentacija koja se odnosi na određenu seriju zadržava se najmanje pet godina nakon završetka ili formalnog prekida posljednjeg kliničkog ispitivanja u kojem se koristila ta serija lijeka. Pokrovitelj ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za čuvanje zapisa potrebnih za

izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s Prilogom I. Direktivi 2001/83/EZ, ako budu potrebni za naknadno izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

2. Ako se umjesto pisanih dokumenata koristi elektronički, fotografski ili drugi sustav za obradu podataka, proizvođač prvo provjerava sustav i potvrđuje da će se podaci ispravno pohranjivati tijekom određenog vremenskog razdoblja. Podaci pohranjeni u takvim sustavima na zahtjev su dostupni u čitljivom obliku i dostavljeni nadležnom tijelu. Elektronički pohranjeni podaci zaštićeni su od gubitka ili oštećenja metodama kao što su kopiranje ili izrada sigurnosne kopije i pohranjivanje na drugi sustav za pohranu podataka, s tim da se čuvaju tragovi za reviziju.

Članak 10.

Proizvodnja

1. Različite proizvodne djelatnosti obavljaju se u skladu s prethodno uspostavljenim uputama i procedurama, a u skladu s dobrom proizvođačkom praksom. Odgovarajuća i dostatna sredstva dostupna su za provođenje procesne kontrole. Sve nepravilnosti u postupku obrade i nedostaci samog proizvoda dokumentiraju se i detaljno istražuju.

2. Poduzimaju se odgovarajuće tehničke i organizacijske mjere kako bi se izbjegla unakrsna kontaminacija i podmješavanje. U slučaju ispitivanih lijekova, posebnu pažnju valja posvetiti rukovanju istima tijekom i nakon postupka maskiranja odnosno prikrivanja naziva lijeka.

3. Kod lijekova validira se svaka značajna izmjena ili uvođenje novog proizvodnog postupka. Kritične faze u proizvodnom postupku redovito se revalidiraju.

4. Kod ispitivanih lijekova, proizvodni postupak potvrđuje se u cijelosti i do odgovarajuće granice, uzimajući u obzir stupanj razvoja lijeka. Provjeravaju se barem kritične korake u postupku, kao što je sterilizacija. Svi koraci prilikom oblikovanja i razvoja proizvodnog procesa u potpunosti se dokumentiraju.

Članak 11.

Kontrola kakvoće

1. Proizvođač uspostavlja i održava sustav kontrole kakvoće i to u nadležnosti osobe, koja posjeduje odgovarajuće kvalifikacije i neovisna je o proizvodnji.

Odgovorna osoba ima na raspolaganju, ili ima pristup jednom ili više laboratorija za kontrolu kakvoće s odgovarajućim osobljem i opremom potrebnom za provođenje potrebnih ispitivanja i testiranja početnih materijala, materijala za pakiranje i testiranje međuproizvoda i gotovih proizvoda.

2. Za lijekove, uključujući one uvezene iz trećih zemalja, mogu se koristiti laboratoriji s kojima je sklopljen ugovor, ako posjeduju odobrenje u skladu s člankom 12. ove Direktive i točkom (b) članka 20. Direktive 2001/83/EZ.

Za ispitivane lijekove, pokrovitelj osigurava da laboratorij s kojim je sklopljen ugovor udovoljava sadržaju zahtjeva iz članka 9. stavka 2. Direktive 2001/20/EZ, prihvaćenom od strane nadležnog tijela. Ako se proizvodi uvoze iz trećih zemalja, analitička kontrola nije obvezna.

3. Tijekom završne kontrole gotovog proizvoda, prije njegovog puštanja u prodaju ili distribuciju ili početka korištenja u kliničkim ispitivanjima, sustav za kontrolu kakvoće osim analitičkih rezultata uzima u obzir i osnovne podatke vezane za proizvod, kao što su uvjeti proizvodnje, rezultati procesne kontrole, ispitivanje proizvodne dokumentacije i usklađivanje proizvoda s njegovim specifikacijama, uključujući i završno pakiranje.

4. Uzorci svake serije gotovog lijeka čuvaju se najmanje godinu dana nakon isteka roka.

Za ispitivane lijekove, dostatni uzorci svake serije formuliranog proizvoda i ključnih dijelova pakiranja korištenih za svaku seriju gotovih proizvoda, čuvaju se najmanje dvije godine nakon završetka ili formalnog prekida posljednjeg kliničkog ispitivanja u kojem se serija ispitivanog lijeka koristila, uzimajući u obzir duže vremensko razdoblje.

Osim ako prema zakonodavstvu države članice proizvodnje nije uvjetovano dulje vremensko razdoblje, uzorci početnih materijala koji se koriste u proizvodnom postupku, a nisu otapala, plinovi ili voda, čuvaju se najmanje dvije godine nakon puštanja lijeka u promet. Ovo razdoblje može se skratiti ako je vremensko razdoblje stabilnosti materijala kraće, što se može vidjeti iz odgovarajuće specifikacije. Svi uzorci na raspolaganju su nadležnom tijelu.

U dogovoru s nadležnim tijelom mogu se uspostaviti i drugi uvjeti za uzorkovanje i čuvanje početnih materijala i određenih proizvoda koji se proizvode pojedinačno ili u malim serijama, ili kad njihovo čuvanje predstavlja određene probleme.

Članak 12.

Podugovoreni radovi

1. Bilo koja proizvodna ili povezana djelatnost koja se odvija pod ugovorom predmet je pisanog ugovora.

2. Ugovorom se jasno određuju odgovornosti svake strane, te se posebno prati poštovanje dobre proizvođačke prakse od strane potpisnika ugovora i način na koji odgovorna osoba, odgovorna za izdavanje potvrda za svaku seriju lijeka obavlja svoje dužnosti.

3. Potpisnik ugovora ne prepušta trećoj strani posao koji je povjeren potpisniku putem ugovora, bez pisanog odobrenja od strane izdatelja ugovora.

4. Potpisnik ugovora poštuje načela i smjernice dobre proizvođačke prakse i na raspolaganju je inspekcijama koje nadležno tijelo provodi u skladu s člankom 111. Direktive 2001/20/EZ.

Članak 13.

Pritužbe, povlačenje proizvoda i otkrivanje identiteta ispitivanog lijeka u hitnim slučajevima

1. U slučaju lijekova, proizvođač primjenjuje sustav za praćenje i pregledavanje pritužbi, zajedno s učinkovitim sustavom za hitno i pravodobno povlačenje lijekova iz prometa. Proizvođač bilježi i istražuje sve pritužbe koje se odnose na lijek. Proizvođač izvješćuje nadležno tijelo o bilo kakvom nedostatku lijeka koji bi za posljedicu mogao imati povlačenje iz opskrbe ili neuobičajeno ograničavanje opskrbe, te ako je moguće odrediti države u kojima je lijek u prometu.

Povlačenje lijekova odvija se u skladu s uvjetima navedenim u članku 123. Direktive 2001/83/EZ.

2. U slučaju ispitivanih lijekova, proizvođač primjenjuje u suradnji s pokroviteljem sustav za praćenje i pregledavanje pritužbi, zajedno s učinkovitim sustavom za hitno i pravodobno povlačenje lijeka koji je već u prometu. Proizvođač bilježi i istražuje sve pritužbe koje se odnose na ispitivani lijek, te izvješćuje nadležno tijelo o bilo kakvom nedostatku ispitivanog lijeka koji bi mogao za posljedicu imati povlačenje iz opskrbe ili neuobičajeno ograničavanje opskrbe.

U slučaju ispitivanih lijekova, određuju se sva mjesta na kojima se odvija kliničko ispitivanje, te ako je moguće određuju se države u kojima je ispitivani lijek u prometu.

U slučaju ispitivanog lijeka koji ima izdanu dozvolu za stavljanje u promet, proizvođač ispitivanog lijeka u suradnji s pokroviteljem obavješćuje nositelja odobrenja o bilo kakvom nedostatku koji se odnosi na odobreni lijek.

3. Pokrovitelj primjenjuje postupak za hitno otkrivanje identiteta maskiranog ispitivanog lijeka, u slučaju kad je takav postupak potreban za hitno povlačenje prema stavku 2. Pokrovitelj osigurava da se postupkom otkrije identitet maskiranog ispitivanog lijeka samo kad je to nužno.

Članak 14.

Samoprovjera

Proizvođač provodi redovitu samoprovjeru u sklopu sustava za osiguranje kakvoće, kako bi se pratila primjena i poštovanje dobre proizvođačke prakse i predložile potrebne korektivne mjere. Potrebno je voditi evidenciju o provođenju samoprovjera i naknadno poduzetim korektivnim mjerama.

Članak 15.**Označivanje**

U slučaju ispitivanog lijeka, označivanjem osigurava zaštita i praćenje ispitivanog lijeka, identifikacija ispitivanog lijeka i kliničkog ispitivanja i na taj način olakšati pravilna primjena ispitivanog lijeka.

Članak 16.**Stavljanje Direktive 91/356/EEZ izvan snage**

Direktiva 91/356/EEZ se stavlja izvan snage.

Upute na Direktivu stavljenju izvan snage tumače se kao upute na ovu Direktivu.

Članak 17.**Prenošenje**

1. Države članice donose zakone i druge propise potrebne za usklađivanje s odredbama ove Direktive najkasnije do 30. travnja 2004. Države članice Komisiji odmah dostavljaju tekst odredaba, zajedno s korelacijskom tablicom između odredaba ove Direktive i nacionalnih odredaba.

Kad države članice donose ove odredbe, te odredbe prilikom njihove službene objave sadržavaju uputu na ovu

Direktivu ili se uz njih navodi takva uputa. Načine toga upućivanja određuju države članice.

2. Države članice Komisiji dostavljaju tekst glavnih odredaba nacionalnoga prava koji donesu u području na koje se odnosi ova Direktiva.

Članak 18.**Stupanje na snagu**

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

Članak 19.**Adresati**

Ova je Direktiva upućena državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 8. listopada 2003.

Za Komisiju
Erkki LIIKANEN
Član Komisije