

32003L0094

2003 10 14

EUROPOS SĄJUNGOS OFICIALUSIS LEIDINYS

L 262/22

**KOMISIJOS DIREKTYVA 2003/94/EB****2003 m. spalio 8 d.****nustatanti žmonėms skirtų vaistų ir tiriamųjų vaistų geros gamybos praktikos principus ir rekomendacijas****(Tekstas svarbus EEE)**

EUROPOS BENDRIJŲ KOMISIJA,

nuostatas dėl kompetentingų institucijų atliekamų patikrinimų bei dėl tam tikrų gamintojo pareigų.

atsižvelgdama į Europos Bendrijos steigimo sutartį,

(7) Visi gamintojai turėtų turėti veiksmingą savo gamybinės veiklos kokybės valdymo sistemą, o tam reikalinga įdiegti vaistų kokybės užtikrinimo sistemą.

atsižvelgdama į 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus <sup>(1)</sup>, su paskutiniais pakeitimais, padarytais Komisijos direktyva 2003/63/EB <sup>(2)</sup>, o ypač į jos 47 straipsnį,

(8) Geros gamybos praktikos principai ir rekomendacijos turi apimti kokybės valdymo, personalo, patalpų ir įrenginių, dokumentų, gamybos, kokybės kontrolės, rangos, skundų, išėmimo iš apyvartos ir savikontrolės klausimus.

kadangi:

(1) Visi Bendrijoje gaminami arba importuojami žmonėms skirti vaistai (įskaitant eksportui skirtus vaistus) turi būti pagaminti vadovaujantis geros gamybos praktikos principais ir rekomendacijomis.

(9) Siekiant apsaugoti klinikuose tyrimuose dalyvaujančius asmenis bei užtikrinti, kad tiriamuosius vaistus galima būtų atsekti, būtina priimti konkrečias nuostatas dėl tokių produktų ženklavimo.

(2) Tie principai ir rekomendacijos yra nustatyti 1991 m. birželio 13 d. Komisijos direktyvoje 91/356/EEB, nustatančioje žmonėms skirtų vaistų geros gamybos praktikos principus ir rekomendacijas <sup>(3)</sup>.

(10) Šioje direktyvoje numatytos priemonės atitinka Direktyvos 2001/83/EB 121 straipsniu įsteigto Žmonėms skirtų vaistų nuolatinio komiteto nuomonę,

(3) 2001 m. balandžio 4 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo <sup>(4)</sup> 13 straipsnio 3 dalyje reikalaujama, kad vadovaujantis geros gamybos praktikos rekomendacijomis būtų parengtos išsamios rekomendacijos dėl to, į kokius aspektus būtina atsižvelgti vertinant žmonėms skirtus tiriamuosius vaistus, kuriuos ketinama pardavinėti Bendrijoje.

PRIĖMĖ ŠIĄ DIREKTYVĄ:

*1 straipsnis***Taikymo sritis**

Šioje direktyvoje nustatyti geros gamybos praktikos principai ir rekomendacijos, taikomi žmonėms skirtiems vaistams, kurių gamybai reikalingas Direktyvos 2001/83/EB 40 straipsnyje numatytas leidimas, ir žmonėms skirtiems tiriamiesiems vaistams, kurių gamybai reikalingas Direktyvoje 2001/20/EB 13 straipsnyje numatytas leidimas.

(4) Todėl yra būtina praplėsti ir pakeisti Direktyvos 91/356/EEB nuostatas taip, kad jos apimtų ir tiriamųjų vaistų geros gamybos praktiką.

*2 straipsnis***Sąvokų apibrėžimai**

Šioje Direktyvoje naudojamos sąvokos reiškia:

(5) Turi būti iš dalies keičiamas dauguma Direktyvos 91/356/EEB nuostatų, todėl aiškumo dėlei ši direktyva turėtų būti pakeista.

1. „vaistas“ – tai bet kuris produktas, atitinkantis Direktyvos 2001/83/EB 1 straipsnio 2 dalyje pateiktą apibrėžimą;

(6) Siekiant užtikrinti geros gamybos praktikos principų ir rekomendacijų laikymąsi, būtina priimti išsamias

2. „tiriamasis vaistas“ – tai bet kuris produktas, atitinkantis Direktyvos 2001/20/EB 2 straipsnio d punkte pateiktą apibrėžimą;

(1) OL L 311, 2001 11 28, p. 67.

(2) OL L 159, 2003 6 27, p. 46.

(3) OL L 193, 1991 7 17, p. 30.

(4) OL L 121, 2001 5 1, p. 34.

3. „gamintojas“ – tai bet kuris asmuo, užsiimantis veikla, kuriai reikalingas Direktyvos 2001/83/EB 40 straipsnio 1 ir 3 dalyse arba Direktyvos 2001/20/EB 13 straipsnio 1 dalyje numatytas leidimas;

4. „kvalifikuotas asmuo“ – tai Direktyvos 2001/83/EB 48 straipsnyje arba 2001/20/EB 13 straipsnio 2 dalyje nurodytas asmuo;
5. „vaistų kokybės užtikrinimas“ – tai organizacinių priemonių, kurių imtasi siekiant užtikrinti, kad vaistai arba tiriamieji vaistai būtų jų paskirtį atitinkančios kokybės, visuma;
6. „gera gamybos praktika“ – tai kokybės užtikrinimo proceso dalis, garantuojanti, jog produktai yra gaminami ir kontroliuojami nuosekliai laikantis jų paskirtį atitinkančių kokybės standartų;
7. „kodavimas“ – tai sąmoningas tiriamojo vaisto tapatybės slėpimas vykdant užsakovo nurodymus;
8. „iškodavimas“ – tai informacijos apie užkoduotą produktą atskleidimas.

3 straipsnis

### Tikrinimas

1. Atlikdamos Direktyvos 2001/83/EB 111 straipsnio 1 dalyje numatytus pakartotinius tikrinimus bei Direktyvos 2001/20/EB 15 straipsnio 1 dalyje numatytus tikrinimus, valstybės narės užtikrina, kad gamintojai laikytųsi šioje direktyvoje nustatytų geros gamybos praktikos principų ir rekomendacijų. Be to, valstybės narės naudojami Komisijos paskelbtu Bendrijos inspektavimo ir keitimosi informacija procedūrų rinkiniu.

2. Interpretuodami geros gamybos praktikos principus ir rekomendacijas, gamintojai ir kompetentingos institucijos atsižvelgia į Direktyvos 2001/83/EB 47 straipsnio antroje pastraipoje minėtas išsamias rekomendacijas, kurias Komisija paskelbė leidinyje „Vaistų ir tiriamųjų vaistų geros gamybos praktikos vadovas“.

4 straipsnis

### Geros gamybos praktikos laikymasis

1. Gamintojas užtikrina, kad gamybos procesas būtų vykdomas laikantis geros gamybos praktikos rekomendacijų ir leidimo gaminti sąlygų. Šis reikalavimas taikomas ir vaistams, kurie skirti tik eksportui.

2. Importuotojai užtikrina, kad iš trečiųjų šalių importuojami vaistai ir tiriamieji vaistai būtų pagaminti vadovaujantis tokiais standartais, kurie bent jau prilygtų Komisijos nustatytiems geros gamybos praktikos standartams.

Be to, vaistų importuotojai užtikrina, kad vaistai būtų pagaminti gamintojo, kuris turi leidimą užsiimti tokia veikla. Tiriamųjų vaistų importuotojai užtikrina, kad jie būtų pagaminti gamintojo,

apie kurį yra tinkamai pranešta kompetentingoms institucijoms, ir kuriam pastarosios leidžia tai daryti.

5 straipsnis

### Leidime prekiauti nustatytų sąlygų laikymasis

1. Gamintojas užtikrina, kad visas vaistų, kurių prekybai turi būti gautas leidimas, gamybos procesas būtų atliekamas vadovaujantis informacija, nurodyta kompetentingos institucijos priimtame prašyme išduoti leidimą prekiauti.

Tiriamųjų vaistų gamintojas užtikrina, kad visas gamybos procesas būtų vykdomas vadovaujantis informacija, kurią pateikia užsakovas pagal Direktyvos 2001/20/EB 9 straipsnio 2 dalį ir patvirtina kompetentingos institucijos.

2. Gamintojas reguliariai atnaujina savo gamybos metodus, atsižvelgdamas į mokslo ir technikos pažangą bei tiriamųjų vaistų raidą.

Jeigu būtina pakeisti leidimo prekiauti rinkoje bylą arba pataisyti Direktyvos 2001/20/EB 9 straipsnio 2 dalyje nurodytą prašymą, prašymas atlikti atitinkamus pakeitimus ir pataisymus teikiamas kompetentingoms institucijoms.

6 straipsnis

### Kokybės užtikrinimo sistema

Gamintojas sukuria ir įgyvendina veiksmingą vaistų kokybės užtikrinimo sistemą, numatydamas aktyvų įvairių padalinių vadovų bei personalo dalyvavimą kokybės užtikrinimo procese.

7 straipsnis

### Personalas

1. Kiekvienoje gamybos vietoje gamintojas privalo turėti tiek kompetentingo atitinkamos kvalifikacijos personalo, kad jo užtektų keliamiems vaistų kokybės užtikrinimo uždaviniams įvykdyti.

2. Vadovų, priežiūrą atliekančio personalo bei kvalifikuotų specialistų, atsakingų už geros gamybos praktikos rekomendacijų įgyvendinimą ir laikymąsi, pareigos yra nustatytos jų pareiginėse instrukcijose. Jų pavaldumo hierarchija turi būti nustatyta organizacinėje struktūroje. Organizacinė struktūra ir pareiginės instrukcijos tvirtinamos vadovaujantis vidine gamintojo nustatyta tvarka.

3. 2 dalyje nurodytam personalui suteikiami tokie įgaliojimai, kad jie galėtų tinkamai vykdyti jiems paskirtas pareigas.

4. Personalui turi būti organizuojami pradiniai ir tęstiniai mokymai, kurių efektyvumas vertinamas atsižvelgiant visų pirma į kokybės užtikrinimo ir geros gamybos praktikos teoriją bei taikymą, ir tam tikrais atvejais – į tiriamųjų vaistų gamybai keliamus specialius reikalavimus.

5. Parengiamos ir įgyvendinamos ketinamai vykdyti veiklai pritaikytos higienos programos. Higienos programose visų pirma nustatomos procedūros, susijusios su personalo sveikata, higiena ir apranga.

#### 8 straipsnis

### Patalpos ir įrenginiai

1. Patalpos ir gamybiniai įrenginiai įrengiami, projektuojami, konstruojami, adaptuojami ir prižiūrimi pagal jų paskirtį.

2. Patalpos ir gamybiniai įrenginiai išdėstomi, projektuojami ir eksploatuojami taip, kad būtų iki minimumo sumažinta klaidų galimybė, ir kad būtų galima juos tinkamai valyti bei remontuoti, siekiant apsaugoti nuo užteršimo, kryžminio užteršimo bei kitokio žalingo poveikio produkto kokybei.

3. Gamybai naudojamoms patalpoms ir įrenginiams, kurie turi lemiamos įtakos produktų kokybei, taikomos atitinkamos kvalifikacijos ir tinkamumo patikrinimo procedūros.

#### 9 straipsnis

### Dokumentai

1. Gamintojas sukuria ir laiko dokumentų sistemą, kurią sudaro specifikacijos, gamybos formulės, technologijos ir pakavimo instrukcijos, procedūros ir protokolai, apimantys pačias įvairiausias atliktas gamybos operacijas. Dokumentai turi būti aiškūs, be klaidų ir nuolat atnaujinami. Informacija apie iš anksto nustatytos bendrų gamybinių operacijų procedūras bei sąlygas turi būti prieinama kartu su kiekvienos serijos gamybos dokumentais. Toks dokumentų komplektas užtikrina, kad bus galima atsekti kiekvienos serijos gamybos istoriją bei visus pakeitimus, kurie buvo padaryti tiriamojo vaisto raidoje.

Vaistų serijos dokumentai turi būti saugomi ne mažiau kaip vienerius metus nuo tos serijos vaistų galiojimo laiko pabaigos arba ne mažiau kaip penkerius metus nuo Direktyvos 2001/83/EB 51 straipsnio 3 dalyje nurodyto sertifikavimo, priklausomai nuo to, kuris šių laikotarpių yra ilgesnis.

Tiriamųjų vaistų serijos dokumentai turi būti saugomi ne mažiau kaip penkerius metus nuo klinikinių tyrimų, kuriuose tie vaistai buvo naudojami, pabaigos arba oficialaus nutraukimo. Užsakovas arba leidimo prekiauti savininkas (jei tai nėra tas pats asmuo) privalo užtikrinti, kad įrašai būtų saugomi taip, kaip to

reikalaujama leidimui prekiauti pagal Direktyvos 2001/83/EB I priedą, jei tie įrašai reikalingi vėlesniems leidimams prekiauti.

2. Jeigu vietoje rašytinių dokumentų naudojamos elektroninės, fotografijos ar kitos duomenų apdorojimo sistemos, gamintojas visų pirma sistemas įteisina, parodydamas, kad nustatytą laikotarpį duomenys bus tinkamai saugomi. Tokiose sistemose saugomi duomenys turi būti lengvai prieinami, įskaitomi ir, pareikalavus, pateikiami kompetentingoms institucijoms. Elektroninėse sistemose saugomi duomenys nuo praradimo ar sugadinimo apsaugomi darant jų nuorašus arba atsargines kopijas ir perkeltiant juos į kitas saugojimo sistemas. Turi būti saugoma duomenų audito seka.

#### 10 straipsnis

### Gamyba

1. Įvairios gamybos operacijos atliekamos vadovaujantis iš anksto nustatytų instrukcijų ir tvarkos bei geros gamybos praktika. Gamybos proceso kontrolei skiriami adekvatūs ir pakankami ištekliai. Visi nukrypimai nuo gamybos proceso bei produkto defektai turi būti fiksuojami dokumentuose ir kruopščiai tiriami.

2. Imamasi visų techninių ir organizacinių priemonių, kad būtų išvengta kryžminio užterštumo ir susimaišymo. Tiriamųjų vaistų atveju ypatingas dėmesys kreipiamas į produktų tvarkymą visų kodavimo operacijų metu ir po jų.

3. Gaminant vaistus, turi būti tvirtinamas (įteisinamas) bet koks naujas jo gamybos būdas arba svarbi gamybos modifikacija. Svarbiausi gamybos proceso etapai turi būti reguliariai tvirtinami (įteisinami).

4. Gaminant tiriamuosius vaistus, turi būti tvirtinamas (įteisinamas) visas jo gamybos procesas, jeigu tai būtina tame produkto raidos etape. Turi būti tvirtinami (įteisinami) bent jau patys svarbiausi proceso veiksmas, pvz., sterilizacija. Visi gamybos proceso projektavimo ir įdiegimo etapai turi būti išsamiai užfiksuoti dokumentuose.

#### 11 straipsnis

### Kokybės kontrolė

1. Gamintojas įdiegia ir prižiūri kokybės kontrolės sistemą, už kurią atsakingas asmuo turi reikiamą kvalifikaciją ir yra nepriklausomas nuo gamybos proceso.

Šis asmuo savo žinioje turi arba turi galimybę naudotis viena ar daugiau kokybės kontrolės laboratorijų, aprūpintų atitinkamu personalu ir įrengimais, kad galėtų atlikti reikiamus pradinių ir pakavimo medžiagų tyrimus ir testus, taip pat tarpinių ir galutinių produktų testus.

2. Vaistų, įskaitant importuotus iš trečiųjų šalių, tyrimus gali atlikti laboratorijos pagal sutartį, jeigu tai neprieštarauja šios direktyvos 12 straipsniui ir Direktyvos 2001/83/EB 20 straipsnio b punktui.

Jeigu vaistai yra tiriamieji, užsakovas užtikrina, kad pagal sutartį tyrimus atliekanti laboratorija vykdytų Direktyvos 2001/20/EB 9 straipsnio 2 dalyje nurodyto prašymo, kurį priėmė kompetentinga institucija, sąlygas. Jeigu produktai importuojami iš trečiojos šalies, analitinė kontrolė nėra privaloma.

3. Atliekant paskutinį gatavų produktų kokybės patikrinimą prieš juos parduodant, platinant arba naudojant klinikiniuose tyrimuose, būtina atsižvelgti ne tik į analizės rezultatus, bet ir į kitus svarbius veiksnius – pvz., gamybos sąlygas, kontrolės gamybos proceso metu rezultatus, gamybos dokumentų analizės rezultatus, atitiktį gatavo produkto specifikacijoms (įskaitant galutinę pakuotę su gatavu produktu).

4. Kiekvienos gatavo vaisto serijos pavyzdžiai saugomi ne mažiau kaip vienerius metus nuo jų galiojimo laiko pabaigos.

Jeigu vaistai yra tiriamieji, pakankamas kiekvienos nefasuotų produktų serijos ir pagrindinių kiekvienai gatavų produktų serijai naudojamų pakuočių komponentų pavyzdžių kiekis saugomas ne mažiau kaip dvejus metus nuo klinikinio tyrimo, kuriame jie buvo naudojami, pabaigos arba oficialaus nutraukimo datos, priklausomai nuo to, kuris laikotarpis baigiasi vėliau.

Jeigu pagal valstybės narės gamintojos įstatymus nereikalaujama ilgesnio laikotarpio, gamybos procese naudojamų pradinių medžiagų (išskyrus skiediklius, dujas ar vandenį) pavyzdžiai saugomi ne trumpiau kaip dvejus metus nuo produkto išleidimo. Jeigu atitinkamos specifikacijoje nurodytos medžiagos stabilumo laikotarpis yra trumpesnis, šis saugojimo laikotarpis gali būti sutrumpintas. Visi pavyzdžiai laikomi kompetentingų institucijų dispozicijoje.

Susitarus su kompetentinga institucija, gali būti nustatytos ir kitos pradinių medžiagų bei atskirai arba mažais kiekiais pagamintų produktų, taip pat produktų, kurių saugojimui keliami specialūs reikalavimai, pavyzdžių ėmimo ir saugojimo sąlygos.

#### 12 straipsnis

### Gamyba ir laboratoriniai tyrimai pagal sutartį

1. Dėl visų pagal sutartį atliekamų gamybinių operacijų arba su jomis susijusių operacijų turi būti sudaryta raštiška sutartis.

2. Sutartyje aiškiai apibrėžiamos kiekvienos ją pasirašiusios šalies pareigos bei nustatoma, visų pirma, vykdytojo prievolė laikytis geros gamybos praktikos bei būdas, kaip kvalifikuotas asmuo, atsakingas už kiekvienos serijos sertifikavimą, turi vykdyti savo funkcijas.

3. Be raštiško užsakovo sutikimo, vykdytojas nesamdo subrangovų jokiems jam pagal sutartį patikėtiems darbams atlikti.

4. Vykdytojas laikosi geros gamybos praktikos principų ir rekomendacijų bei leidžia vykdyti patikrinimus, kuriuos kompetentingos institucijos atlieka pagal Direktyvos 2001/83/EB 111 straipsnį ir Direktyvos 2001/20/EB 15 straipsnį.

#### 13 straipsnis

### Skundai, išėmimas iš apyvartos ir skubus iškodavimas

1. Vaistų gamintojai turi įdiegti skundų registravimo ir nagrinėjimo sistemą bei sukurti veiksmingą skubaus produkto išėmimo iš apyvartos bet kuriuo metu mechanizmą. Gamintojas registruoja ir tiria visus skundus dėl nekokybiškų produktų. Gamintojas privalo informuoti kompetentingą instituciją apie visus trūkumus, dėl kurių gali prireikti išimti produktus iš apyvartos arba neiįprastai apriboti jų tiekimą, nurodydamas visas jam žinomas paskirties šalis.

Produktai iš apyvartos išimami vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 123 straipsnyje nurodytais reikalavimais.

2. Jeigu vaistai yra tiriamieji, gamintojas bendradarbiaudamas su užsakovu įdiegia skundų registravimo ir nagrinėjimo sistemą bei sukuria veiksmingą skubaus jau platinamų produktų išėmimo iš apyvartos bet kuriuo metu mechanizmą. Gamintojas privalo informuoti kompetentingą instituciją apie visus trūkumus, dėl kurių gali prireikti išimti produktus iš apyvartos arba neiįprastai apriboti jų tiekimą.

Tiriamųjų vaistų atveju turi būti nurodyti visi tyrimų centrai ir visos žinomos paskirties šalys.

Jeigu jau yra gautas leidimas pardavinėti tiriamąjį vaistą, tiriamojo vaisto gamintojas, bendradarbiaudamas su užsakovu, informuoja leidimo pardavinėti vaistą savininką apie visus trūkumus, kurių gali turėti leistas pardavinėti vaistas.

3. Užsakovas įdiegia skubaus užkoduotų produktų iškodavimo procedūrą, kuri gali būti reikalinga 2 dalyje minėtam skubiam produkto išėmimui iš rinkos. Užsakovas užtikrina, kad iškoduojant produktą būtų atskleista tik tiek informacijos apie jį, kiek yra būtina.

#### 14 straipsnis

### Savikontrolė

Gamintojas reguliariai atlieka savikontrolės operacijas, kurios sudaro kokybės užtikrinimo sistemos dalį ir yra reikalingos tam, kad būtų galima kontroliuoti atitiktį geros gamybos praktikos principams bei jų įgyvendinimą, ir prireikus pasiūlyti reikiamas atkuriamąsias priemones. Visos savikontrolės operacijos ir atkuriamosios priemonės, kurių buvo imtasi vėliau, yra registruojamos protokoluose.

15 straipsnis

### **Ženklinimas**

Tiriamieji vaistai turi būti paženklininti taip, kad būtų užtikrintas paciento saugumas ir vaisto atsekamumas, kad būtų įmanoma identifikuoti produktą bei tyrimą ir būtų lengviau tinkamai naudoti tiriamąjį vaistą.

16 straipsnis

### **Direktyvos 91/356/EEB panaikinimas**

Direktyva 91/356/EEB panaikinama.

Nuorodos į panaikintą Direktyvą laikomos nuorodomis į šią direktyvą.

17 straipsnis

### **Nuostatų perkėlimas**

1. Valstybės narės priima įstatymus ir kitus teisės aktus, kurie, įsigalioję ne vėliau kaip iki 2004 m. balandžio 30 d., įgyvendina šią direktyvą. Valstybės narės nedelsdamos pateikia Komisijai teisės aktų nuostatų tekstus, o taip pat jų ir šios Direktyvos nuostatų koreliacijos lentelę.

Valstybės narės, tvirtindamos šias nuostatas, daro jose nuorodą į šią direktyvą arba tokia nuoroda daroma jas oficialiai skelbiant. Nuorodos darymo tvarką nustato valstybės narės.

2. Valstybės narės pateikia Komisijai šios direktyvos taikymo srityje priimtų nacionalinės teisės pagrindinių nuostatų tekstus.

18 straipsnis

### **Įsigaliojimas**

Ši direktyva įsigalioja dvidešimtą dieną po jos paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

19 straipsnis

### **Adresatai**

Ši direktyva skirta valstybėms narėms.

Priimta Briuselyje, 2003 m. spalio 8 d.

*Komisijos vardu*

Erkki LIIKANEN

*Komisijos narys*