

32003L0094

14.10.2003

URADNI LIST EVROPSKE UNIJE

L 262/22

DIREKTIVA KOMISIJE 2003/94/ES**z dne 8. oktobra 2003****o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v humani medicini v preskušanju****(Besedilo velja za EGP)**

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI JE –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti,

ob upoštevanju Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o Zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini ⁽¹⁾, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 2003/63/ES ⁽²⁾, in zlasti člena 47 navedene direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) Vsa zdravila za uporabo v humani medicini, proizvedena v Skupnosti ali uvožena v Skupnost, vključno z zdravili, namenjenimi za izvoz, morajo biti proizvedena v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse.
- (2) Navedena načela in smernice so določena v Direktivi Komisije 91/356/EGS z dne 13. junija 1991, ki določa načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravila za humano uporabo ⁽³⁾.
- (3) Člen 13(3) Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi ⁽⁴⁾ v skladu s smernicami dobre proizvodne prakse zahteva sestavo podrobnih navodil glede elementov, ki jih je treba upoštevati pri ocenjevanju zdravil za ljudi v preskušanju z namenom sproščanja serij znotraj Skupnosti.
- (4) Zato je treba razširiti in prilagoditi določbe Direktive 91/356/EGS, da bi se s tem zajela dobra proizvodna praksa zdravil v preskušanju.
- (5) Ker je potrebna prilagoditev večine določb Direktive 91/356/EGS, je treba zaradi jasnosti navedeno direktivo nadomestiti.
- (6) Da bi se zagotovila skladnost z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse, je treba določiti podrobne določbe v zvezi z nadzori, ki jih izvajajo pristojni organi, in nekaterimi obveznostmi izdelovalca.

(7) Vsi izdelovalci morajo uporabljati učinkovit sistem upravljanja kakovosti svojih proizvodnih postopkov, kar zahteva izvajanje sistema farmacevtskega zagotavljanja kakovosti.

(8) Načela in smernice dobre proizvodne prakse je treba opredeliti v zvezi z upravljanjem kakovosti, osebjem, prostori in opremo, dokumentacijo, izdelavo, kontrolo kakovosti, pogodbenim delom, pritožbami in odpoklicem zdravil ter notranjim nadzorom.

(9) Da bi se zaščitili ljudje, ki so vključeni v klinična preskušanja, in da bi se zagotovila sledljivost zdravil v preskušanju, so potrebne posebne določbe v zvezi z označevanjem navedenih izdelkov.

(10) Ukrepi, predvideni s to direktivo, so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za ljudi, ustanovljenem po členu 121 Direktive 2001/83/ES –

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

Člen 1**Področje uporabe**

Ta direktiva določa načela in smernice dobre proizvodne prakse v zvezi z zdravili za ljudi, za izdelavo katerih je potrebno dovoljenje iz člena 40 Direktive 2001/83/ES, ter v zvezi z zdravili za ljudi v preskušanju, za izdelavo katerih je potrebno dovoljenje iz člena 13 Direktive 2001/20/ES.

Člen 2**Opredelitve pojmov**

Za namen te direktive se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

1. „zdravilo“ pomeni vsak izdelek, kot je opredeljen v členu 1(2) Direktive 2001/83/ES;
2. „zdravilo v preskušanju“ pomeni vsak izdelek, kot je opredeljen v členu 2(d) Direktive 2001/20/ES;
3. „izdelovalec“ pomeni vsako osebo, ki se ukvarja z dejavnostmi, za katere je potrebno dovoljenje iz člena 40(1) in (3) Direktive 2001/83/ES ali dovoljenje iz člena 13(1) Direktive 2001/20/ES;

⁽¹⁾ UL L 311, 28.11.2001, str. 67.

⁽²⁾ UL L 159, 27.6.2003, str. 46.

⁽³⁾ UL L 193, 17.7.1991, str. 30.

⁽⁴⁾ UL L 121, 1.5.2001, str. 34.

4. „odgovorna oseba“ pomeni osebo iz člena 48 Direktive 2001/83/ES ali člena 13(2) Direktive 2001/20/ES;
5. „farmacevtsko zagotavljanje kakovosti“ pomeni skupek vseh organizacijskih ukrepov, sprejetih z namenom zagotavljanja, da so zdravila ali zdravila v preskušanju takšne kakovosti, kot je to zahtevano za njihovo predvideno uporabo;
6. „dobra proizvodna praksa“ pomeni tisti del zagotavljanja kakovosti, ki zagotavlja dosledno izdelavo in kontrolo zdravil v skladu s standardi kakovosti, ustreznimi za njihovo predvideno uporabo;
7. „prikrivanje“ pomeni namerno prikrite identitete zdravila v preskušanju v skladu z navodili sponzorja;
8. „razkrivanje“ pomeni razkritje identitete prikritega izdelka.

Člen 3

Nadzor

1. Z večkratnimi nadzori iz člena 111(1) Direktive 2001/83/ES in z nadzori iz člena 15(1) Direktive 2001/20/ES države članice zagotovijo, da izdelovalci upoštevajo načela in smernice dobre proizvodne prakse, določene s to direktivo. Države članice prav tako upoštevajo zbirko postopkov Skupnosti o nadzorih in izmenjavi podatkov, ki jih izda Komisija.

2. Za razlago načel in smernic dobre proizvodne prakse izdelovalci in pristojni organi upoštevajo podrobne smernice iz drugega odstavka člena 47 Direktive 2001/83/ES, ki jih je objavila Komisija v „Navodilih za dobro proizvodno prakso za zdravila in zdravila v preskušanju“.

Člen 4

Skladnost z dobro proizvodno prakso

1. Izdelovalec zagotovi, da se proizvodni postopki izvajajo v skladu z dobro proizvodno prakso in z dovoljenjem za izdelavo. Ta določba velja tudi za zdravila, ki so namenjena samo za izvoz.

2. V primeru zdravil in zdravil v preskušanju, uvoženih iz tretjih držav, uvoznik zagotovi, da so bila proizvedena v skladu s standardi, ki so najmanj enakovredni standardom dobre proizvodne prakse, kot jih določa Skupnost.

Poleg tega uvoznik zdravil zagotovi, da so te izdelke izdelali izdelovalci, ki imajo za to ustrezna dovoljenja. Uvoznik zdravil v preskušanju zagotovi, da so te izdelke izdelali izdelovalci, priglasi pri pristojnih organih, ki jih za ta namen tudi odobrijo.

Člen 5

Skladnost z dovoljenjem za promet

1. Izdelovalec zagotovi, da so vsi proizvodni postopki za zdravila, ki so predmet dovoljenja za promet, v skladu s podatki, navedenimi v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet, kot jo sprejmejo pristojni organi.

V primeru zdravil v preskušanju izdelovalec zagotovi, da so vsi proizvodni postopki v skladu s podatki, ki jih da sponzor na podlagi člena 9(2) Direktive 2001/20/ES, kot jo sprejmejo pristojni organi.

2. Izdelovalec redno preverja načine izdelave ob upoštevanju znanstvenega in tehničnega napredka ter razvoja zdravila v preskušanju.

Če je potrebna sprememba dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet ali dopolnitev iz člena 9(2) Direktive 2001/20/ES, se vloga za spremembo predloži pristojnim organom.

Člen 6

Sistem zagotavljanja kakovosti

Izdelovalec vzpostavi in izvaja učinkovit sistem farmacevtskega zagotavljanja kakovosti, v katerem je aktivno udeleženo vodstvo in osebje različnih oddelkov.

Člen 7

Osebje

1. Izdelovalec ima na vsakem mestu izdelave na voljo zadostno število odgovornega in ustrezno usposobljenega osebja za farmacevtsko zagotavljanje kakovosti.

2. Dolžnosti vodstvenega in nadzornega osebja, vključno z osebami, odgovornimi za uvedbo in izvajanje dobre proizvodne prakse, se določijo v opisih del in nalog. Njihovi hierarhični odnosi se določijo v organizacijski shemi. Organizacijske sheme in opisi del in nalog se potrdijo v skladu z notranjimi postopki izdelovalca.

3. Osebje iz odstavka 2 dobi dovolj pooblastil za ustrezno opravljanje svojih dolžnosti.

4. Osebu je zagotovljeno začetno in nadaljnje izobraževanje, katerega učinkovitost se preverja in ki zlasti zajema teorijo in uporabo koncepta zagotavljanja kakovosti ter dobre proizvodne prakse, in, kadar je to primerno, posebnih zahtev za proizvodnjo zdravil v preskušanjih.

5. Pripravijo in preverjajo se higienski programi, prilagojeni dejavnostim, ki se bodo izvajale. Ti programi zlasti vključujejo postopke, ki se nanašajo na zdravje, higiensko prakso in oblačila za osebe.

Člen 8

Prostori in oprema

1. Prostori in proizvodna oprema se namestijo, načrtujejo, izdelajo, prilagodijo in vzdržujejo tako, da ustrezajo predvidenim postopkom.

2. Prostori in proizvodna oprema se razporedijo, načrtujejo in se z njimi upravlja tako, da se zmanjša tveganje napak na najmanjšo možno mero in omogoči učinkovito čiščenje in vzdrževanje z namenom izogibanja onesaženju, navzkrižni kontaminaciji in na splošno vsemu, kar bi lahko neugodno vplivalo na kakovost izdelka.

3. Prostore in opremo za uporabo v proizvodnih postopkih, ki odločilno vplivajo na kakovost izdelkov, je treba ustrezno opredeliti in validirati.

Člen 9

Dokumentacija

1. Izdelovalec vzpostavi in vzdržuje sistem dokumentiranja, ki temelji na specifikacijah, proizvodnih sestavnica, navodilih za izdelavo in pakiranje, postopkih ter poročilih, ki zajemajo vse proizvodne postopke. Dokumenti morajo biti jasni, brez napak in posodobljeni. Na voljo so vnaprej določeni postopki za proizvodne postopke in za pogoje, skupaj s posebnimi dokumenti za izdelavo vsake serije. Navedeni sklop dokumentov omogoča sledljivost izdelave vsake serije in sledenje sprememb, ki so bile uvedene med razvojem zdravila v preskušanjih.

V primeru zdravil se dokumentacija o vsaki seriji hrani najmanj eno leto po datumu izteka roka uporabnosti zadevne serije ali najmanj pet let po izdaji potrdila iz člena 51(3) Direktive 2001/83/ES, odvisno od tega, katero obdobje je daljše.

V primeru zdravil v preskušanjih se dokumentacija o vsaki seriji hrani najmanj pet let po zaključku ali uradni prekinitvi zadnjega kliničnega preskušanja, v katerem je bila serija uporabljena. Sponsor ali imetnik dovoljenja za promet, kolikor gre za različni osebni,

morata zagotoviti, da se evidenca, ki bi lahko bila potrebna še za naslednja dovoljenja za promet, shrani, kot je določeno za dovoljenje za promet v skladu s Prilogo I Direktive 2001/83/ES.

2. Kadar se namesto pisnih dokumentov uporabi elektronske, fotografske ali druge sisteme obdelave podatkov, izdelovalec najprej validira te sisteme tako, da pokaže, da bodo podatki v času predvidenega obdobja shranjevanja ustrezno shranjeni. Podatki, shranjeni v navedenih sistemih, morajo biti v čitljivi obliki in na voljo pristojnim organom na njihovo zahtevo. Elektronsko shranjeni podatki so zaščiteni proti izgubi ali poškodbi podatkov, v obliki dvojnika ali varnostne kopije in prenosa na druge sisteme shranjevanja, obenem pa se ohranjajo tudi poskusne poti.

Člen 10

Proizvodnja

1. Različni proizvodni postopki se izvajajo v skladu z vnaprej določenimi navodili in postopki in v skladu z dobro proizvodno prakso. Za medprocesne kontrole so na voljo ustrezna in zadostna sredstva. Vsi odmiki v procesu in neustreznosti izdelka se dokumentirajo in temeljito raziščejo.

2. Sprejmejo se ustrezni tehnični ali organizacijski ukrepi, da bi se preprečili navzkrižna kontaminacija in zamenjave. V primeru zdravil v preskušanjih se posebna pozornost nameni ravnanju z izdelki med in po vsakem postopku prikrivanja.

3. V primeru zdravil se validira vsaka nova izdelava ali pomembna sprememba postopka izdelave zdravila. Kritične faze proizvodnih postopkov se redno ponovno validirajo.

4. V primeru zdravil v preskušanjih se proizvodni postopek validira v celoti, kolikor je to primerno, ob upoštevanju stopnje razvoja zdravila. Validirajo se vsaj kritične faze postopka, kot je sterilizacija. Vse faze oblikovanja in razvoja proizvodnega postopka se v celoti dokumentirajo.

Člen 11

Kontrola kakovosti

1. Izdelovalec vzpostavi in vzdržuje sistem kontrole kakovosti, ki ga vodi oseba z zahtevanimi kvalifikacijami in ki deluje neodvisno od proizvodnje.

Ta oseba ima na voljo ali ima dostop do enega ali več laboratorijev za kontrolo kakovosti z ustreznim osebjem in opremo za izvajanje potrebnih pregledov in preskušanj vhodnih snovi in materiala za ovojnino ter preskušanja vmesnih in končnih izdelkov.

2. V primeru zdravil, vključno s tistimi, ki so uvožena iz tretjih držav, se lahko uporabijo pogodbeni laboratoriji, kolikor so odobreni v skladu s členom 12 te direktive in točko (b) člena 20 Direktive 2001/83/ES.

V primeru zdravil v preskušanju sponzor zagotovi, da pogodbeni laboratorij ustreza vsebini zahteve iz člena 9(2) Direktive 2001/20/ES, kot jo je sprejel pristojni organ. Kadar so izdelki uvoženi iz tretjih držav, analizna kontrola ni obvezna.

3. Med končno kontrolo končnega izdelka pred sproščanjem v promet, distribucijo ali uporabo za klinična preskušanja, sistem zagotavljanja kakovosti poleg analiznih rezultatov upošteva bistvene podatke, kot so proizvodni pogoji, rezultati medprocesnih kontrol, pregled proizvodne dokumentacije in skladnost izdelka z njegovimi specifikacijami, vključno z zunanjo ovojnino.

4. Vzorci vsake serije končnega izdelka se hranijo najmanj eno leto po datumu izteka roka uporabnosti.

V primeru zdravil v preskušanju se zadostno število vzorcev vsake serije izdelkov v zbirni obojnini in glavnih sestavnih delov obojnine, uporabljene za vsako končno serijo izdelka, hrani najmanj dve leti po zaključku ali uradni prekinitvi zadnjega kliničnega preskušanja, v katerem je bila serija uporabljena, odvisno od tega, katero obdobje je daljše.

Kolikor zakonodaja države članice izdelovalca ne določa daljšega obdobja, se vzorci vhodnih snovi, razen topil, plinov in vode, uporabljenih v proizvodnem postopku, hranijo najmanj dve leti po sprostitvi izdelka. To obdobje je mogoče skrajšati, kolikor je obdobje stabilnosti snovi, kot so označene v ustrezni specifikaciji, krajše. Vsi navedeni vzorci so na voljo pristojnim organom.

V dogovoru s pristojnim organom se lahko opredelijo drugi pogoji vzorčenja in shranjevanja vhodnih snovi in nekaterih izdelkov, ki so izdelani posamezno ali v majhnih količinah, ali kadar bi njihovo shranjevanje povzročilo posebne težave.

Člen 12

Pogodbeno delo

1. Vsak proizvodni postopek ali postopek, povezan z njim, ki se izvaja po pogodbi, je predmet pisne pogodbe.

2. Pogodba natančno opredeljuje dolžnosti vsake stranke in zlasti upoštevanje dobre proizvodne prakse, ki ji mora slediti prevzemnik pogodbe, ter način, po katerem odgovorna oseba za sproščanje, opravlja svoje dolžnosti.

3. Prevzemnik naročila ne odstopi dela, ki mu je bilo s pogodbo zaupano, drugemu podpogodbeniku brez pisnega dovoljenja naročnika.

4. Prevzemnik pogodbe upošteva načela in smernice dobre proizvodne prakse in dovoli nadzor, ki ga izvajajo pristojni organi v skladu s členom 111 Direktive 2001/83/ES in členom 15 Direktive 2001/20/ES.

Člen 13

Pritožbe, odpoklic izdelkov in razkrivanje v nujnih primerih

1. V primeru zdravil izdelovalec izvaja sistem evidentiranja in pregledovanja pritožb skupaj z učinkovitim sistemom takojšnjega in stalnega odpoklica zdravil iz distribucijske mreže. Izdelovalec evidentira in razišče vse pritožbe v zvezi s pomanjkljivostmi. Izdelovalec obvesti pristojne organe o vseh pomanjkljivostih, ki bi lahko povzročile odpoklic ali omejitev dobave in, kadar je to mogoče, označi namembne države.

Vsak odpoklic se opravi v skladu z zahtevami iz člena 123 Direktive 2001/83/ES.

2. V primeru zdravil v preskušanju izdelovalec v sodelovanju s sponzorjem izvaja sistem evidentiranja in pregledovanja pritožb skupaj z učinkovitim sistemom takojšnjega in stalnega odpoklica zdravil v preskušanju, ki so že vstopila v distribucijsko mrežo. Izdelovalec evidentira in razišče vse pritožbe v zvezi s pomanjkljivostmi in pristojne organe obvesti o pomanjkljivostih, ki bi lahko povzročile odpoklic ali nenavadno omejitev dobave.

V primeru zdravil v preskušanju se opredelijo vsa mesta preskušanja, ter se, kadar je to mogoče, označijo namembne države.

V primeru zdravila v preskušanju, za katero je bilo izdano dovoljenje za promet, izdelovalec zdravila v preskušanju v sodelovanju s sponzorjem obvesti imetnika dovoljenja za promet o vseh pomanjkljivostih, ki bi lahko bile povezane z odobrenim zdravilom.

3. Sponzor izvaja postopek hitrega razkrivanja prikritih izdelkov, kadar je to potrebno za takojšen odpoklic, kot je določeno v odstavku 2. Sponzor zagotovi, da se s tem postopkom razkrije identiteta prikritega zdravila samo, kolikor je to potrebno.

Člen 14

Notranji nadzor

Izdelovalec izvaja redni notranji nadzor kot del sistema zagotavljanja kakovosti, da bi tako spremljal izvajanje in upoštevanje dobre proizvodne prakse in predlagal vse potrebne korektivne ukrepe. O takšnem notranjem nadzoru in vseh posledično sprejetih ukrepih se vodi evidenca.

Člen 15**Označevanje**

V primeru zdravila v preskušanju je treba z označevanjem zagotoviti zaščito preizkušanca in sledljivost, omogočiti prepoznavanje zdravila in preskušanje ter olajšati pravilno uporabo zdravila v preskušanju.

Člen 16**Razveljavitev Direktive 91/356/EGS**

Direktiva 91/356/EGS se razveljavi.

Sklicevanje na razveljavljeno direktivo pomeni sklicevanje na to direktivo.

Člen 17**Prenos**

1. Države članice sprejmejo zakone in druge predpise, potrebne za uskladitev s to direktivo, najpozneje do 30. aprila 2004. O besedilu določb in korelacijski tabeli med navedenimi določbami ter določbami te direktive nemudoma obvestijo Komisijo.

Države članice se v sprejetih predpisih sklicujejo na to direktivo ali pa sklic nanjo navedejo ob njihovi uradni objavi. Način sklicevanja določijo države članice.

2. Države članice Komisijo obvestijo o besedilu glavnih določb nacionalne zakonodaje, ki jih sprejmejo na področju, ki ga ureja ta direktiva.

Člen 18**Začetek veljavnosti**

Ta direktiva začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Člen 19**Naslovniki**

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

V Bruslju, 8. oktobra 2003

Za Komisijo

Erkki LIIKANEN

Član Komisije