

SMĚRNICE KOMISE 2003/94/ES

ze dne 8. října 2003,

kteřou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky

(Text s významem pro EHP)

KOMISE EVROPSKÝCH
SPOLEČENSTVÍ,

s ohledem na Smlouvu o založení
Evropského společenství,

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], naposledy pozměněnou
směrnicí Komise 2003/63/ES[2], a
zejména na článek 47 uvedené směrnice,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Všechny humánní léčivé přípravky vyrobené nebo dovezené do Společenství, včetně léčivých přípravků určených pro vývoz, mají být vyrobeny v souladu se zásadami a pokyny pro správnou výrobní praxi.

(2) Tyto zásady a pokyny jsou stanoveny ve směrnici Komise 91/356/EHS ze dne 13. června 1991 o zásadách a pokynech pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky[3].

(3) Čl. 13 odst. 3 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků[4] požaduje, aby byl v souladu s pokyny pro správnou výrobní praxi vytvořen podrobný pokyn o prvcích, které je třeba vzít v úvahu při posuzování hodnocených humánních léčivých přípravků za účelem propuštění šarží v rámci Společenství.

(4) Je proto nutné rozšířit a přizpůsobit ustanovení směrnice 91/356/EHS, aby pokrývala správnou výrobní praxi hodnocených léčivých přípravků.

(5) Protože je třeba upravit většinu ustanovení směrnice 91/356/EHS, měla by být pro přehlednost uvedená směrnice nahrazena.

(6) Aby byla zajištěna shoda se zásadami a pokyny pro správnou výrobní praxi, je nezbytné stanovit podrobná pravidla pro kontroly prováděné příslušnými orgány a pro určité povinnosti výrobce.

(7) Všichni výrobci by měli účinně řídit jakost svých výrobních činností, což vyžaduje zavedení systému zabezpečování farmaceutické jakosti.

(8) Zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi by měly být stanoveny pro management jakosti, pracovníky, provozní prostory a zařízení, dokumentaci, výrobu, kontrolu jakosti, smluvní výrobu, reklamace, stažení přípravku a vnitřní kontrolu.

(9) Aby byli chráněni lidé účastníci se klinických hodnocení a aby byla zajištěna sledovatelnost hodnocených léčivých přípravků, jsou nezbytná zvláštní ustanovení o označování na obalu těchto přípravků.

(10) Opatření této směrnice jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky zřízeného článkem 121 směrnice 2001/83/ES,

PŘIJALA TUTO SMĚRNICI:

Článek 1

Oblast působnosti

Tato směrnice stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi, pokud jde o humánní léčivé přípravky, jejichž výroba vyžaduje povolení podle článku 40 směrnice 2001/83/ES, a pokud jde o hodnocené humánní léčivé přípravky, jejichž výroba vyžaduje povolení podle článku 13 směrnice 2001/20/ES.

Článek 2

Definice

Pro účely této směrnice se použijí následující definice:

1. "léčivým přípravkem" se rozumí jakýkoliv přípravek ve smyslu čl. 1 odst. 2 směrnice 2001/83/ES;
2. "hodnoceným léčivým přípravkem" se rozumí jakýkoliv přípravek ve smyslu čl. 2 písm. d) směrnice 2001/20/ES;
3. "výrobcem" se rozumí jakákoliv osoba vykonávající činnosti, pro které je vyžadováno povolení podle čl. 40 odst. 1 a 3 směrnice 2001/83/ES nebo povolení podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/20/ES;
4. "kvalifikovanou osobou" se rozumí osoba podle článku 48 směrnice 2001/83/ES nebo podle čl. 13 odst. 2 směrnice 2001/20/ES;
5. "zabezpečováním farmaceutické jakosti" se rozumí souhrn všech organizačních opatření prováděných s cílem zajištění jakosti požadované pro předpokládané použití léčivých přípravků nebo hodnocených léčivých přípravků;
6. "správnou výrobní praxí" se rozumí ta část zabezpečování jakosti, která zajišťuje, aby byly přípravky stále vyráběny a kontrolovány v souladu se standardy jakosti přiměřenými jejich předpokládanému použití;

7. "zaslepením" se rozumí záměrné zastření totožnosti hodnoceného léčivého přípravku podle instrukcí zadavatele;

8. "odslepením" se rozumí odhalení totožnosti zaslepeného přípravku.

Článek 3

Inspekce

1. Členské státy opakovanými inspekcemi podle čl. 111 odst. 1 směrnice 2001/83/ES a inspekcemi podle čl. 15 odst. 1 směrnice 2001/20/ES zajistí, aby výrobci dodržovali zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi stanovené touto směrnicí. Členské státy také zohlední souhrn postupů Společenství pro inspekce a výměnu informací zveřejněný Komisí.

2. Při výkladu zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi zohlední výrobci a příslušné orgány podrobné pokyny podle druhého pododstavce článku 47 směrnice 2001/83/ES zveřejněné Komisí v "Pokynech pro správnou výrobní praxi pro léčivé přípravky a pro hodnocené léčivé přípravky".

Článek 4

Shoda se správnou výrobní praxí

1. Výrobce zajistí, aby byly výrobní činnosti prováděny v souladu se správnou výrobní praxí a s povolením výroby. Toto ustanovení se použije rovněž na léčivé přípravky určené pouze pro vývoz.

2. U léčivých přípravků a hodnocených léčivých přípravků dovezených ze třetích zemí zajistí dovozce, aby byly přípravky vyrobeny v souladu se standardy, které jsou alespoň rovnocenné standardům správné výrobní praxe stanoveným Společenstvím.

Dovozce léčivých přípravků kromě toho zajistí, aby tyto přípravky byly vyrobeny výrobcí s řádným povolením k takové výrobě. Dovozce hodnocených léčivých

přípravků zajistí, aby takové přípravky byly vyrobeny výrobcem oznámeným příslušným orgánům a těmito orgány pro daný účel schváleným.

Článek 5

Soulad s registrací

1. Výrobce zajistí, aby byly všechny činnosti při výrobě léčivých přípravků podléhajících registraci prováděny v souladu s informacemi předloženými v žádosti o registraci tak, jak byla schválena příslušnými orgány.

V případě hodnocených léčivých přípravků výrobce zajistí, aby byly všechny výrobní činnosti prováděny v souladu s informacemi předloženými zadavatelem podle čl. 9 odst. 2 směrnice 2001/20/ES tak, jak byly schváleny příslušnými orgány.

2. Výrobce pravidelně přezkoumává své výrobní postupy s ohledem na vědecký a technický pokrok a vývoj hodnoceného léčivého přípravku.

Pokud je potřebná změna v registrační dokumentaci nebo změna v žádosti podle čl. 9 odst. 2 směrnice 2001/20/ES, musí být příslušným orgánům předložena žádost o změnu.

Článek 6

Systém zabezpečování jakosti

Výrobce vytvoří a zavede účinný systém zabezpečování farmaceutické jakosti zahrnující aktivní účast vedení a pracovníků různých útvarů.

Článek 7

Pracovníci

1. V každém místě výroby musí mít výrobce k dispozici dostatečný počet způsobilých a přiměřeně kvalifikovaných

pracovníků tak, aby bylo dosaženo cíle zabezpečování farmaceutické jakosti.

2. Povinnosti vedoucích a odpovědných pracovníků, včetně kvalifikovaných osob, kteří jsou odpovědní za zavedení a fungování 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 průběžný výcvik, jehož účinnost je ověřována; výcvik musí zahrnovat zejména teorii a používání zásad zabezpečování jakosti a správné výrobní praxe a případně zvláštní požadavky na výrobu hodnocených léčivých přípravků.

5. Musí být stanoveny a dodržovány hygienické programy přizpůsobené činností, které mají být prováděny. Tyto programy obsahují zejména postupy týkající se zdraví, hygienické praxe a oděvu pracovníků.

Článek 8

Provozní prostory a zařízení

1. Provozní prostory a výrobní zařízení musí být umístěny, navrženy, konstruovány, přizpůsobeny a udržovány tak, aby byly vhodné pro předpokládané činnosti.

2. Provozní prostory a výrobní zařízení musí být rozvrženy, konstruovány a provozovány tak, aby bylo minimalizováno riziko chyb a umožněno účinné čištění a údržba, aby se tím zabránilo kontaminaci, křížové kontaminaci a obecně jakémukoli nepříznivému vlivu na jakost přípravku.

3. Provozní prostory a zařízení určené k použití pro výrobní činnosti, které jsou kritické pro jakost přípravků, podléhají vhodné kvalifikaci a validaci.

Článek 9

Dokumentace

1. Výrobce musí vytvořit a udržovat systém dokumentace založený na specifikacích, výrobních předpisech a instrukcích pro zpracování a balení, postupech a záznamech pokrývajících různé prováděné výrobní činnosti.

Dokumenty musí být jasné, bez chyb a musí být aktualizované. 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 a změn zavedených během vývoje hodnoceného léčivého přípravku.

V případě léčivého přípravku se dokumentace šarže uchovává alespoň jeden rok po datu ukončení použitelnosti šarží, ke kterým se vztahuje, nebo alespoň pět let po vydání osvědčení podle čl. 51 odst. 3 směrnice 2001/83/ES, podle toho, která doba je delší.

V případě hodnoceného léčivého přípravku se dokumentace šarže uchovává alespoň pět let po dokončení nebo formálním zastavení posledního klinického hodnocení, ve kterém byla šarže použita. Zadavatel nebo držitel rozhodnutí o registraci, nejedná-li se o tutéž osobu, odpovídá za to, že jsou uchovávány záznamy vyžadované pro registraci podle přílohy I směrnice 2001/83/ES, jsou-li požadovány pro následnou registraci.

2. Pokud jsou použity elektronické, fotografické nebo jiné systémy zpracování údajů místo písemných dokumentů, výrobce nejprve systémy validuje tak, že prokáže, že údaje budou během

očekávaného období uchovávání vhodně uloženy. Údaje uchovávané těmito systémy musí být snadno dostupné v čitelné formě a musí být poskytnuty příslušným orgánům na jejich žádost. Elektronicky uchovávané údaje musí být chráněny před ztrátou nebo poškozením metodami, jako je kopírování nebo zálohování a převod na jiný systém uchovávání, a musí být vedeny revizní stopy.

Článek 10

Výroba

1. Různé výrobní činnosti jsou prováděny podle předem stanovených instrukcí a postupů a v souladu se správnou výrobní praxí. Musí být k dispozici přiměřené a dostatečné zdroje pro kontroly v průběhu výrobního procesu. Všechny odchylky v procesu a vady přípravku musí být dokumentovány a důkladně prozkoumány.

2. Musí být přijata vhodná technická nebo organizační opatření, aby se zabránilo křížové kontaminaci a záměnám. V případě hodnocených léčivých přípravků se musí věnovat zvláštní pozornost zacházení s přípravky během každého zaslepení a po jeho dokončení.

3. V případě léčivých přípravků se validuje jakákoli nová výroba nebo podstatná změna výrobního postupu léčivého přípravku. Kritické fáze výrobních procesů se pravidelně revalidují.

4. V případě hodnocených léčivých přípravků se výrobní proces validuje jako celek, pokud je to vhodné, přičemž se přihlédne ke stádiu vývoje přípravku. Musí být validovány alespoň kritické fáze procesu, jako sterilizace. Všechny kroky návrhu a vývoje výrobního procesu musí být plně dokumentovány.

Článek 11

Kontrola jakosti

1. Výrobce stanoví a udržuje systém kontroly jakosti, který je v pravomoci osoby, která 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 meziproductů a konečných přípravků nebo má k takovým laboratořím přístup.

2. V případě léčivých přípravků, včetně přípravků dovezených 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.

V případě hodnocených léčivých přípravků zajistí zadavatel, aby smluvní laboratoř vyhovovala obsahu žádosti podle čl. 9 odst. 2 směrnice 2001/20/ES tak, jak byl schválen příslušným orgánem. Jsou-li přípravky dovezeny ze třetích zemí, není analytická kontrola povinná.

3. Během závěrečné kontroly konečného přípravku před jeho propuštěním k prodeji nebo distribuci nebo k použití v klinickém hodnocení musí systém kontroly jakosti zohlednit kromě analytických výsledků základní informace, jako jsou podmínky výroby, výsledky kontrol v průběhu výrobního procesu, přezkoumání dokumentů o výrobě a shoda přípravku s jeho specifikacemi, včetně konečného balení.

4. Vzorky každé šarže konečného léčivého přípravku se uchovávají alespoň jeden rok po datu ukončení použitelnosti.

V případě hodnoceného léčivého přípravku se uchovává dostatek vzorků každé šarže nerozplněného přípravku a klíčové složky obalu použité pro každou šarži konečného přípravku alespoň dva roky po dokončení nebo formálním zastavení posledního

klinického hodnocení, ve kterém byla šarže použita, podle toho, která doba je delší.

Není-li podle právních předpisů členského státu, ve kterém probíhá výroba, požadováno delší období, vzorky výchozích surovin použitých při výrobním procesu, kromě rozpouštědel, plynů nebo vody, se uchovávají alespoň dva roky po propuštění přípravku. Toto období může být zkráceno, je-li stabilita surovin, jak je uvedena v příslušné specifikaci, kratší. Všechny tyto vzorky se uchovávají k dispozici příslušným orgánům.

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

Článek 12

Práce na základě smlouvy

1. Jakákoli výrobní činnost nebo činnost spojená s výrobou, která je prováděna na základě smlouvy, musí být předmětem písemné smlouvy.

2. Smlouva jasně definuje povinnosti každé strany, zejména dodržování správné výrobní praxe dodavatelem a způsob, jakým kvalifikovaná osoba odpovědná za osvědčení každé šarže dostojí svým povinnostem.

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 a musí se podrobit inspekcím prováděným příslušnými orgány podle článku 111 směrnice 2001/83/ES a článku 15 směrnice 2001/20/ES.

Článek 13

Reklamace, stažení přípravku a odslepení v naléhavých případech

1. V případě léčivých přípravků zavede výrobce systém pro zaznamenání a přezkoumání reklamací společně s účinným systémem, kterým lze okamžitě a kdykoli stáhnout léčivé přípravky z distribuční sítě. Výrobce zaznamená a prozkoumá jakoukoli reklamaci týkající se vady. Výrobce informuje příslušný orgán o jakékoli vadě, která by mohla mít za následek stažení nebo neobvyklé omezení dodávek a pokud je to možné, uvede také země určení.

Jakékoli stažení se provede v souladu s požadavky uvedenými v článku 123 směrnice 2001/83/ES.

2. V případě hodnocených léčivých přípravků zavede výrobce ve spolupráci se zadavatelem systém pro zaznamenání a přezkoumání reklamací společně s účinným systémem, kterým lze okamžitě a kdykoli stáhnout hodnocené léčivé přípravky, které již vstoupily do distribuční sítě. Výrobce zaznamená a prozkoumá jakoukoli reklamaci týkající se vady a informuje příslušný orgán o jakékoli vadě, která by mohla mít za následek stažení nebo neobvyklé omezení dodávek.

V případě hodnocených léčivých přípravků se identifikují všechna místa hodnocení a pokud je to možné, uvedou se také země určení.

V případě hodnoceného léčivého přípravku, pro který bylo vydáno rozhodnutí o registraci, informuje výrobce hodnoceného léčivého přípravku ve spolupráci se zadavatelem držitele rozhodnutí o registraci o jakékoli vadě, která by mohla souviset s registrovaným léčivým přípravkem.

3. Zadavatel zavede postup pro rychlé odslepení zaslepených přípravků, pokud je

to potřebné pro okamžité stažení podle odstavce 2. Zadavatel zajistí, aby postup odkryl totožnost zaslepeného přípravku, pouze pokud je to nezbytné.

Článek 14

Vnitřní kontrola

Výrobce provádí opakované vnitřní kontroly jako součást systému zabezpečování jakosti, aby sledoval zavedení a dodržování správné výrobní praxe a navrhoval jakákoli nezbytná nápravná opatření. O takových vnitřních kontrolách a o jakýchkoli následně přijatých nápravných opatřeních se vedou a uchovávají záznamy.

Článek 15

Označení na obalu

V případě hodnoceného léčivého přípravku musí být označení na obalu takové, aby zabezpečilo ochranu subjektu hodnocení a sledovatelnost, umožnilo identifikaci přípravku a hodnocení a usnadnilo řádné použití hodnoceného léčivého přípravku.

Článek 16

Zrušení směrnice 91/356/EHS

Směrnice 91/356/EHS se zrušuje.

Odkazy na zrušenou směrnici se považují za odkazy na tuto směrnici.

Článek 17

Provedení

1. Členské státy uvedou v účinnost právní a správní předpisy nezbytné pro dosažení souladu s touto směrnicí nejpozději do 30. dubna 2004. Neprodleně sdělí Komisi znění těchto předpisů a poskytnou srovnávací tabulku mezi těmito předpisy a touto směrnicí.

Tato opatření přijatá 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 18

Vstup v platnost

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

Článek 19

Určení

Tato směrnice je určena členskými státy.

V Bruselu dne 8. října 2003.

Za Komisi

Erkki LIIKANEN

člen Komise

[1] Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

[2] Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 46.

[3] Úř. věst. L 193, 17.7.1991, s. 30.

[4] Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.