

## Smernica Komisie 2003/94/ES

z 8. októbra 2003,

ktorou sa ustanovujú zásady a metodické pokyny správnej výrobnéj praxe týkajúcej sa liekov na humánne použitie a skúšaných liekov na humánne použitie

(Text s významom pre EHP)

KOMISIA EURÓPSKÝCH SPOLOČENSTIEV

so zreteľom na Zmluvu o založení Európskeho spoločenstva,

so zreteľom na smernicu 2001/83/ES Európskeho parlamentu a Rady zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje zákonník spoločenstva o humánnych liekoch [1], naposledy zmenenú a doplnenú smernicou Komisie 2003/63/ES [2], najmä na jej článok 47,

keďže:

(1) Všetky lieky na humánne použitie vyrobené v spoločenstve alebo dovezené do spoločenstva vrátane liekov určených na vývoz sa musia vyrábať v súlade so zásadami a metodickými pokynmi správnej výrobnéj praxe.

(2) Uvedené zásady a metodické pokyny sú uvedené v smernici Komisie 91/356/EHS z 13. júna 1991, ktorou sa ustanovujú zásady a metodické pokyny správnej výrobnéj praxe na lieky na humánne použitie [3].

(3) Článok 13 ods. 3 smernice 2001/20/ES Európskeho parlamentu a Rady zo 4. apríla 2001 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánymi liekmi [4] vyžaduje vypracovanie podrobného návodu v súlade s metodickými pokynmi správnej výrobnéj praxe k prvkom, na ktoré treba prihliadať pri hodnotení skúšaných liekov na humánne použitie z hľadiska prepúšťania šarží v spoločenstve.

(4) Je preto potrebné rozšíriť a prispôbiť ustanovenia smernice 91/356/EHS tak, aby sa vzťahovali na správnu výrobnú prax skúšaných liekov.

(5) Väčšinu ustanovení smernice 91/356 treba upraviť, v záujme zrozumiteľnosti by sa preto mala táto smernica nahradiť.

(6) Na zabezpečenie zhody so zásadami a metodickými pokynmi správnej výrobnéj praxe je potrebné stanoviť podrobné pravidlá týkajúce sa inšpekcií vykonávaných príslušnými orgánmi a niektorých povinností výrobcu.

(7) Všetci výrobcovia by mali prevádzkovať účinný systém riadenia kvality svojich výrobných operácií, ktorý si vyžaduje zavedenie systému zabezpečovania farmaceutickej kvality.

(8) Stanovené zásady a metodické pokyny správnej výrobnéj praxe by sa mali vzťahovať na riadenie kvality, pracovníkov, priestory a technické zariadenia, dokumentáciu, výrobu, kontrolu kvality, subdodávky, reklamácie a sťahnutie výrobku z trhu a samoinšpekciu.

(9) V záujme ochrany ľudských bytostí, ktoré sa zúčastňujú na klinických skúškach a na zabezpečenie, aby skúšané lieky bolo možné spätne sledovať, sú potrebné osobitné ustanovenia, ktorými sa upraví označovanie týchto liekov.

(10) Opatrenia ustanovené v tejto smernici sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre lieky na humánne použitie, zriadeného podľa článku 121 smernice 2001/83/ES,

PRIJALA TÚTO SMERNICU:

Článok 1

Rozsah pôsobnosti

Táto smernica ustanovuje zásady a metodické pokyny správnej výrobnéj praxe liekov na humánne použitie, ktorých výroba si vyžaduje povolenie podľa článku 40 smernice 2001/83/ES, a skúšaných liekov na humánne použitie, ktorých výroba si vyžaduje povolenie podľa článku 13 smernice 2001/20/ES.

Článok 2

Definície

Na účely tejto smernice platia tieto definície:

1. "liek" je akýkoľvek výrobok definovaný v článku 1 ods. 2 smernice 2001/83/ES;

2. "skúšaný liek" je akýkoľvek výrobok definovaný v článku 2 ods. d) smernice 2001/20/ES;

3. "výrobca" je každá osoba zúčastnená na činnostiach, ktoré si vyžadujú povolenie podľa článku

40 ods. 1 a 3 smernice 2001/83/ES alebo povolenie podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/20/ES;

4. "kvalifikovaná osoba" je osoba, na ktorú odkazuje článok 48 smernice 2001/83/ES alebo článok 13 ods. 2 smernice 2001/20/ES;

5. "zabezpečenie farmaceutickej kvality" je celkový úhrn organizačných opatrení vykonaných s cieľom zabezpečiť, aby lieky alebo skúšané lieky mali kvalitu požadovanú na svoje určené použitie;

6. "správna výrobná prax" je súčasť zabezpečovania kvality, ktorá zaisťuje, aby sa výrobky dôsledne vyrábali a kontrolovali v súlade s normami kvality vhodnými na svoje určené použitie;

7. "zašifrovanie" je úmyselné utajenie totožnosti skúšaného lieku podľa pokynov zadávateľa;

8. "odšifrovanie" je odhalenie utajenej totožnosti výrobku.

### Článok 3

#### Kontrola

1. Opakovanými inšpekciami podľa článku 111 ods. 1 smernice 2001/83/ES a inšpekciami podľa článku 15 ods. 1 smernice 2001/20/ES členské štáty zabezpečujú, aby výrobcovia dodržiavali zásady a pokyny správnej výrobnéj praxe ustanovené touto smernicou. Členské štáty prihliadnu aj na zbierku postupov spoločenstva pri inšpekciách a výmene informácií, ktorú uverejnila Komisia.

2. Pri výklade zásad a pokynov správnej výrobnéj praxe výrobcovia a príslušné orgány prihliadajú na podrobné pravidlá, na ktoré odkazuje druhý odsek článku 47 smernice 2001/83/ES a ktoré Komisia uverejnila v "Sprivodcovi správnu praxou výroby liekov a skúšaných liekov".

### Článok 4

#### Zhoda so správnu výrobnou praxou

1. Výrobca zabezpečuje, aby sa výrobné operácie vykonávali v súlade so správnu výrobnou praxou a s povolením na výrobu. Toto ustanovenie sa uplatňuje aj na lieky, ktoré sú určené len na vývoz.

2. Pri liekoch a skúšaných liekoch dovážaných z tretích krajín dovozca zabezpečuje, aby tieto lieky boli vyrobené v súlade s normami, ktoré sú prinajmenšom rovnocenné s normami správnej výrobnéj praxe ustanovenými v spoločenstve.

Navyše dovozca liekov zabezpečuje, aby tieto výrobky boli vyrobené riadne oprávnenými výrobcami. Dovožca skúšaných liekov zabezpečuje,

aby tieto výrobky vyrábali výrobcovia, ktorí boli oznámení príslušným orgánom a ktorých na tento účel tieto orgány schválili.

### Článok 5

#### Súlada s povolením uvedenia na trh

1. Výrobca zabezpečuje, aby všetky výrobné operácie liekov, ktoré podliehajú povoleniu uvedenia na trh, boli vykonané v súlade s informáciami uvedenými v žiadosti o povolenie uvedenia na trh, ktoré schválili príslušné orgány.

V prípade skúšaných liekov výrobca zabezpečuje, aby všetky výrobné operácie boli vykonávané v súlade s informáciami, ktoré uviedol zadávateľ podľa článku 9 ods. 2 smernice 2001/20/ES a ktoré schválili príslušné orgány.

2. Výrobca pravidelne kontroluje svoje výrobné postupy z hľadiska vedeckého a technického pokroku a vývoja skúšaného lieku.

Ak je potrebná zmena vo zväzku povolenia uvedenia na trh alebo zmena a doplnenie žiadosti podľa článku 9 ods. 2 smernice 2001/20/ES, žiadosť o zmenu sa predkladá príslušným orgánom.

### Článok 6

#### Systém zabezpečenia kvality

Výrobca zriaďuje a uskutočňuje účinný systém zabezpečenia farmaceutickej kvality, ktorý si vyžaduje aktívnu účasť manažmentu a pracovníkov rozličných oddelení.

### Článok 7

#### Pracovníci

1. Na každom mieste výroby má výrobca k dispozícii dostatočný počet zodpovedných a vhodne kvalifikovaných pracovníkov, aby dosiahol cieľ zabezpečenia farmaceutickej kvality.

2. Povinnosti riadiacich a dohliadajúcich pracovníkov vrátane kvalifikovaných osôb zodpovedných za uskutočňovanie a vykonávanie správnej výrobnéj praxe sú definované v opisoch práce. Ich hierarchické vzťahy sú definované v organizačnom poriadku. Organizačný poriadok a opisy práce sa schvaľujú v súlade s internými postupmi výrobcu.

3. Pracovníci podľa odseku 2 musia mať dostatočnú právomoc, aby mohli riadne plniť svoje povinnosti.

4. Pracovníci absolvujú vstupné a priebežné školenia, ktorých účinnosť sa overuje a ktoré sa týkajú najmä teórie a uplatňovania koncepcie zabezpečovania

kvality a správnej výrobnéj praxe a podľa potreby osobitných požiadaviek na výrobu skúšaných liekov.

5. Zriaďujú a dodržiajú sa hygienické programy, prispôbené vykonávaným činnostiam. Tieto programy obsahujú najmä postupy vzťahujúce sa na zdravie, hygienickú prax a odev pracovníkov.

## Článok 8

### Priestory a technické zariadenia

1. Priestory a výrobné technické zariadenia sú umiestnené, navrhnuté, konštruované, prispôbené a udržiavané tak, aby vyhovovali činnostiam, na ktoré sú určené.

2. Priestory a výrobné technické zariadenia sú rozmiestnené, navrhnuté a prevádzkované tak, aby sa minimalizovalo riziko chýb a aby umožňovali účinné čistenie a údržbu v záujme predchádzania znečisteniu, krížovej kontaminácii a vo všeobecnosti každému nepriaznivému vplyvu na kvalitu výrobku.

3. Priestory a zariadenia používané na výrobné operácie, ktoré sú rozhodujúce z hľadiska kvality výrobkov, sa podrobia primeranej previerke vhodnosti a potvrdeniu vhodnosti.

## Článok 9

### Dokumentácia

1. Výrobca zriaďuje a udržiava dokumentačný systém, v ktorom uchováva špecifikácie, výrobné vzorce a technologické a baliace pokyny, postupy a záznamy o rozličných vykonávaných výrobných operáciách. Dokumenty musia byť zrozumiteľné, bezchybné a udržiavané v aktuálnom stave. Vopred stanovené postupy hlavných výrobných operácií a podmienok musia byť dostupné spolu s osobitnými dokumentmi výroby každej šarže. Uvedený súbor dokumentov musí umožňovať sledovanie priebehu výroby každej šarže a zmien zavedených v priebehu vývoja skúšaného lieku.

Dokumentácia šarže lieku sa uchováva najmenej rok od dátumu uplynutia času použiteľnosti šarží, na ktoré sa vzťahuje, alebo aspoň päť rokov od osvedčenia udeleného podľa článku 51 ods. 3 smernice 2001/83/ES, podľa toho, ktorá lehota je dlhšia.

Pri skúšaných liekoch sa dokumentácia šarže uchováva najmenej päť rokov od skončenia alebo úradného prerušenia poslednej klinickej skúšky, v ktorej sa šarža použila. Zadávatel' alebo držiteľ povolenia na uvedenie výrobku na trh, ak to nie je tá istá osoba, zodpovedá za zabezpečenie uchovania záznamov požadovaných na povolenie uvedenia na trh v súlade s prílohou I smernice 2001/83/ES, pokiaľ sú potrebné na neskoršie povolenie uvedenia výrobku na trh.

2. Keď sa namiesto písomných dokladov používajú elektronické, fotografické alebo iné systémy spracovania údajov, výrobca je povinný najprv potvrdiť spôsobilosť systémov preukázaním, že údaje budú vhodne uložené počas predpokladanej doby uchovávaní. Údaje uložené v týchto systémoch musia byť ľahko dostupné v čitateľnej forme a musia sa na vyžiadanie poskytnúť príslušným orgánom. Elektronicky uložené údaje sa musia chrániť proti strate alebo poškodeniu metódami, ako je napr. zhotovenie kópií alebo zálohovanie a prenos do iného archivačného systému a archivovať sa musia revízne záznamy o uchovávaní.

## Článok 10

### Výroba

1. Rozličné výrobné operácie sa vykonávajú v súlade s vopred vypracovanými návodmi a postupmi, a v súlade so správnou výrobnou praxou. Vnútoraná technologická kontrola musí mať k dispozícii primerané a dostatočné zdroje. Všetky technologické odchýlky a chyby výrobku sa musia dokumentovať a dôkladne preskúmať.

2. Na predchádzanie krížovej kontaminácii a zmätkom sa vykonávajú primerané technické a organizačné opatrenia. V prípade skúšaných liekov sa osobitná pozornosť venuje nakladaniu s výrobkami pri akejkoľvek šifrovacej operácii a po nej.

3. Pri liekoch sa potvrdzuje spôsobilosť každej novej výroby alebo dôležitej zmeny výrobnéj technológie lieku. Spôsobilosť rozhodujúcich fáz výrobných postupov sa pravidelne opakovaně potvrdzuje.

4. Pri skúšaných liekoch sa výrobná technológia potvrdzuje ako celok, pokiaľ je to primerané so zreteľom na stupeň vývoja výrobku. Potvrdzujú sa vždy aspoň rozhodujúce kroky postupu, napr. sterilizácia. Všetky kroky návrhu a vývoja výrobnéj technológie sa musia úplne dokumentovať.

## Článok 11

### Kontrola kvality

1. Výrobca zriaďuje a udržiava systém kontroly kvality pod vedením osoby, ktorá má predpísanú kvalifikáciu a je nezávislá od výroby.

Táto osoba má k dispozícii alebo má prístup k jednému alebo viacerým laboratóriám na kontrolu kvality, primerane vybaveným pracovníkmi a zariadeniami, aby mohli vykonávať nevyhnutnú kontrolu a skúšanie vstupných materiálov a obalových materiálov, a skúšanie medziproduktov a hotových výrobkov.

2. Pri liekoch, vrátane liekov dovezených z tretích krajín, možno využívať zmluvné laboratóriá, ak majú

povolenie podľa článku 12 tejto smernice a písmene b) článku 20 smernice 2001/83/ES.

Pri skúšaných liekoch zabezpečuje zadávateľ, aby zmluvné laboratórium splnilo vo forme schválenej príslušným orgánom obsah žiadosti, na ktorú odkazujú článok 9 ods. 2 smernice 2001/20/ES. Pri dovoze výrobkov z tretích krajín nie je analytická kontrola povinná.

3. Pri konečnej kontrole hotového výrobku, pred jeho prepustením do predaja alebo distribúcie, alebo na použitie v klinických skúškach musí systém kontroly kvality okrem analytických výsledkov prihlíadať na základné informácie, ako sú napr. podmienky výroby, výsledky technologických kontrol, kontrola výrobných dokumentácie a zhoda výrobku s jeho špecifikáciami, vrátane konečného hotového balenia.

4. Vzorky z každej šarže hotového lieku sa uchovávajú najmenej jeden rok po uplynutí času použiteľnosti lieku.

Pri skúšanom lieku sa uchováva dostatok vzoriek z každej šarže hromadne dodávaného výrobku a z rozhodujúcich obalových súčastí používaných pre každú šaržu hotových výrobkov po dobu najmenej dvoch rokov od skončenia alebo úradného prerušenia poslednej klinickej skúšky, pri ktorej sa šarža použila, podľa toho, ktorá lehota je dlhšia.

Pokiaľ zákon členského štátu výroby nevyžaduje dlhšiu lehotu, vzorky vstupných materiálov, iných ako rozpúšťadlá, plyny alebo voda, používaných vo výrobnej technológii sa uchovávajú najmenej dva roky od prepustenia výrobku. Túto lehotu možno skrátiť, ak je v príslušnej špecifikácii uvedená kratšia doba stálosti materiálu. Všetky uvedené vzorky sa uchovávajú pre potrebu príslušných orgánov.

Iné podmienky odberu a uchovávania vzoriek vstupných materiálov a niektorých výrobkov vyrobených jednotlivo v malých množstvách možno definovať po dohode s príslušným orgánom, alebo keby skladovanie mohlo spôsobiť osobitné problémy.

## Článok 12

### Práce v subdodávke

1. Akákoľvek výrobná operácia alebo operácia súvisiaca s ňou, ktorá sa uskutočňuje na základe zmluvy musí byť dohodnutá v písomnej zmluve.

2. Zmluva musí zrozumiteľne definovať povinnosti každej zmluvnej strany a najmä stanoviť dodržiavanie pravidiel správnej výrobných praxe, ktoré musí dodržiavať zhotoviteľ a spôsob, akým kvalifikovaná osoba zodpovedá za osvedčenie každej šarže, aby splnila svoju povinnosť.

3. Zhotoviteľ nesmie ďalej zadať žiadnu časť prác zverených podľa zmluvy bez písomného povolenia objednávateľa.

4. Zhotoviteľ dodržiava zásady a metodické pokyny správnej výrobných praxe a umožňuje príslušným orgánom vykonávanie inšpekcií podľa článku 111 smernice 2001/83/ES a článku 15 smernice 2001/20/ES.

## Článok 13

### Reklamácie, stiahnutie výrobku a núdzové odhalenie

1. V prípade liekov výrobca zavedie systém evidencie a kontroly reklamácií spolu s účinným systémom na rýchle a okamžité stiahnutie liekov z distribučnej siete. Výrobca zaznamená a preskúma každú reklamáciu chyby. Výrobca informuje príslušný orgán o každej chybe, ktorá by mohla mať za následok stiahnutie z trhu alebo nezvyčajné obmedzenie dodávok a, pokiaľ je to možné, uvedie krajiny určenia.

Každé stiahnutie z trhu sa uskutočňuje v súlade s požiadavkami, na ktoré odkazuje článok 123 smernice 2001/83/ES.

2. V prípade skúšaných liekov výrobca v spolupráci so zadávateľom zavedie systém evidencie a preskúmania reklamácií spolu s účinným systémom na rýchle a okamžité stiahnutie skúšaných liekov, ktoré už boli uvedené do distribučnej siete. Výrobca zaznamená a preskúma každú reklamáciu chyby a informuje príslušný orgán o každej chybe, ktorá by mohla mať za následok stiahnutie z trhu alebo nezvyčajné obmedzenie dodávok.

V prípade skúšaných liekov sa musia identifikovať všetky skúšobné pracoviská, a pokiaľ je to možné, uvedú sa krajiny určenia.

V prípade skúšaného lieku, na ktorý bolo vydané povolenie uvedenia na trh, výrobca skúšaného lieku v spolupráci so zadávateľom informuje držiteľa povolenia o akejkoľvek chybe, ktorá by sa mohla týkať povoleného lieku.

3. Zadávateľ vykoná postup rýchleho odšifrovania zašifrovaných výrobkov keď je to nevyhnutné na rýchle stiahnutie podľa odseku 2. Zadávateľ zabezpečuje, aby sa týmto postupom zverejnila totožnosť zašifrovaného lieku len v nevyhnutnej miere.

## Článok 14

### Samoinšpekcia

Výrobca vykonáva opakovanú samoinšpekciu ako súčasť systému zabezpečovania kvality s cieľom sledovať vykonávanie a dodržiavanie správnej

výrobnej praxe a navrhovať nevyhnutné nápravné opatrenia. Záznamy z týchto samoinšpekcií sa musia uchovávať a nápravné kroky nadväzne uskutočniť.

## Článok 15

### Označovanie

V prípade skúšaného lieku musí byť označenie také, aby zabezpečilo ochranu účastníka a spätného sledovanie histórie, ktoré umožní identifikáciu výrobku a pokusu, a uľahčí riadne použitie skúšaného lieku.

## Článok 16

### Zrušenie smernice 91/356/EHS

Smernica 91/356/EHS sa zrušuje.

Odkazy na zrušenú smernicu sa vykladajú ako odkazy na túto smernicu.

## Článok 17

### Transpozícia

1. Členské štáty uvedú do účinnosti zákony, iné právne predpisy a správne opatrenia potrebné na zosúladenie s touto smernicou najneskoršie do 30. apríla 2004. Bezodkladne oznámia Komisii znenie týchto ustanovení spolu s tabuľkou zhody medzi týmito ustanoveniami a touto smernicou.

Členské štáty uvedú priamo v prijatých ustanoveniach alebo pri ich úradnom uverejnení odkaz na túto smernicu. Členské štáty upravia podrobnosti o tomto odkaze.

2. Členské štáty oznámia Komisii text hlavných ustanovení vnútroštátnych právnych predpisov, ktoré prijmú v oblasti pôsobnosti tejto smernice.

## Článok 18

### Nadobudnutie účinnosti

Táto smernica nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom nasledujúcim po jej uverejnení v Úradnom vestníku Európskej únie.

## Článok 19

### Adresáti

Táto smernica je adresovaná členským štátom.

V Bruseli 8. októbra 2003

Za Komisiu

Erkki Liikanen

člen Komisie

[1] Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67.

[2] Ú. v. ES L 159, 27.6.2003, s. 46.

[3] Ú. v. ES L 193, 17.7.1991, s. 30.

[4] Ú. v. ES L 121, 1.5.2001, s. 34.

---