

ДИРЕКТИВА 2003/94/ЕО НА КОМИСИЯТА

от 8 октомври 2003 година

относно установяване на принципи и насоки за добра производствена практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба и лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за клинично изпитване

(Текст от значение за ЕИП)

КОМИСИЯТА НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ ОБЩНОСТИ,

като взе предвид Договора за създаване на Европейската общност,

като взе предвид Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. относно Кодекс на Общността за лекарствените продукти за хуманна употреба, последно изменена с Директива 2003/63/ЕО на Комисията², и по-специално член 47 от нея,

като има предвид, че:

(1) Всички произведени или внесени в Общността лекарствени продукти в хуманната медицина, включително предназначените за износ лекарствени продукти, трябва да се произвеждат в съответствие с принципите и насоките за добра производствена практика.

(2) Тези принципи и насоки са изложени в Директива 91/356/ЕИО на Комисията от 13 юни 1991 г. относно установяване на принципи и насоки за добра производствена практика за лекарствените продукти за хуманна употреба³.

(3) Член 13, параграф 3 от Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и Съвета от 4 април 2001 г. за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба⁴, изисква разработването на подробни насоки в съответствие с изискванията за добра производствена практика, относно елементите, които трябва да бъдат взети под внимание при изследването на лекарствените продукти за клинично изпитване върху хора с оглед освобождаването на партии в рамките на Общността.

² ОВ L 159, 27.6.2003 г., стр. 46.

³ ОВ L 193, 17.7.1991 г., стр. 30

⁴ ОВ L 121, 1.5.2001 г., стр. 34.

(4) Необходимо е следователно обхватът на разпоредбите на Директива 91/356/ЕИО да бъде разширен и адаптиран с оглед обхващането на добрата производствена практика при лекарствените продукти, предназначени за клинично изпитване.

(5) Поради това, че е необходимо повечето от разпоредбите на Директива 91/356/ЕИО да бъдат преработени за постигане на яснота, въпросната директива следва да бъде заменена с нова.

(6) За осигуряване на съответствие с принципите и насоките за добра производствена практика е необходимо да бъдат установени подробни разпоредби относно проверките на компетентните органи и някои задължения на производителите.

(7) Всички производители следва да работят с ефективна система за управление на качеството на своите производствени операции, която да изисква въвеждане на система за осигуряване на качеството при производството на фармацевтични продукти.

(8) Следва да се разработят принципи и насоки за добра производствена практика по отношение на управлението на качеството, персонала, производствените помещения и оборудване, документацията, производството, качествения контрол, възлагането, оплакванията и изтеглянето на продукцията и вътрешния контрол.

(9) За целите на защитата на участващите в клиничните изпитвания хора и гарантирането на проследимостта на предназначените за клинични изпитвания лекарствени продукти са необходими специфични разпоредби относно етиктирането на тези продукти.

(10) Мерките, предвидени в настоящата директива, са в съответствие със становището на Постоянния комитет по лекарствени продукти за хуманна употреба, учреден по силата на член 121 от Директива 2001/83/ЕО,

ПРИЕ НАСТОЯЩАТА ДИРЕКТИВА:

Член 1

Обхват

Настоящата директива установява принципи и насоки за добра производствена практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба, за производството на които се изисква разрешение по смисъла на член 40 от Директива 2001/83/ЕО и лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за клинично изпитване, за производството на които се изисква разрешение съгласно член 13 от Директива 2001/20/ЕО.

Член 2

Определения

По смисъла на настоящата директива се въвеждат следните определения:

1. „лекарствен продукт” означава всеки от дефинираните в член 1, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО продукти;
2. „лекарствен продукт, предназначен за клинично изпитване” означава всеки от дефинираните в член 2, буква г) от Директива 2001/20/ЕО продукти;
3. „производител” означава всяко лице, занимаващо се с дейности, за които се изисква разрешение по смисъла на член 40, параграфи 1 и 3 от Директива 2001/83/ЕО, или разрешение по смисъла на член 13, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕО;
4. „квалифицирано лице” означава лице по смисъла на член 48 от Директива 2001/83/ЕО или член 13, параграф 2 от Директива 2001/20/ЕО;
5. „осигуряване на качеството при производството на фармацевтични продукти” означава общата съвкупност от всички организационни мерки, предприети за гарантиране, че качеството на лекарствените продукти или лекарствените продукти, предназначени за клинично изпитване е изискуемо за употребата, за която същите са предназначени;
6. „добра производствена практика” означава част от системата за осигуряване на качеството, която гарантира, че продуктите се произвеждат и контролират съгласувано в съответствие със стандартите за качество съобразно употребата, за която същите са предназначени;
7. „замаскиране” означава преднамерено укриване на идентичността на лекарствен продукт, предназначен за клинично изпитване в съответствие с указанията на възложителя;
8. „разкриване” означава разкриването на идентичността на продукт със замаскирана преди това идентичност.

Член 3

Проверки

1. Чрез периодични проверки по смисъла на член 111, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО и чрез проверки по смисъла на член 15, параграф 1 от Директива

2001/20/ЕО държавите-членки гарантират, че производителите спазват принципите и насоките за добра производствена практика, установени с настоящата директива. Държавите-членки вземат също така под внимание публикувания от Комисията сборник с процедури за реализиране на проверки и обмен на информация в Общността.

2. За целите на тълкуването на принципите и насоките за добра производствена практика, производителите и компетентните органи вземат под внимание подробните насоки, посочени във втори параграф от член 47 от Директива 2001/83/ЕО, публикувани от Комисията в т.нар. „Ръководство за добра производствена практика за лекарствени продукти и лекарствени продукти, предназначени за клинично изпитване”.

Член 4

Съответствие с добрата производствена практика

1. Производителят осигурява всички производствени операции да се извършват в съответствие с добрата производствена практика и с разрешението за производство. Настоящата разпоредба се прилага и по отношение на лекарствени продукти, предназначени изключително за износ.

2. За лекарствени продукти и лекарствени продукти, предназначени за клинично изпитване, които се внасят от трети страни, вносителят гарантира, че продуктите са произведени в съответствие със стандарти, които са най-малкото еквивалентни на стандартите за добрата производствена практика, определени от Общността.

Освен това всеки вносител на лекарствени продукти осигурява, въпросните продукти да бъдат произведени от производители, които имат съответното разрешение за тази дейност. Всеки вносител на лекарствени продукти, предназначени за клинично изпитване, гарантира, че въпросните продукти са произведени от производител, нотифициран на компетентните органи и утвърден от тях за тази цел.

Член 5

Съответствие с разрешението за продажба

1. Производителят осигурява гарантира, че всички производствени операции по отношение на лекарствени продукти, за които се изисква разрешение за продажба, се извършват в съответствие с информацията, съдържаща се в приетото от компетентните органи заявление за издаване на разрешение за продажба.

По отношение на лекарствени продукти, предназначени за клинично изпитване, производителят гарантира, че всички производствени операции се извършват в

съответствие с информацията, предоставена от възложителя в съответствие с член 9, параграф 2 от Директива 2001/20/ЕО и приета от компетентните органи.

2. Производителят преразглежда редовно производствените си методи в светлината на научно-техническия прогрес и развитието при лекарствените продукти, предназначени за клинично изпитване.

При необходимост от внасяне на изменения в документацията за разрешаване на продажбата или промени в заявлението по смисъла на член 9, параграф 2 от Директива 2001/20/ЕО, до компетентните органи се подава заявление за внасяне на съответните изменения.

Член 6

Система за осигуряване на качеството

Производителят разработва и прилага ефективна система за осигуряване на качеството при производството на фармацевтични продукти, включваща активното участие на ръководството и персонала на различните отдели.

Член 7

Персонал

1. Във всеки производствен обект производителят разполага с достатъчен на брой компетентен и притежаващ необходимата квалификация персонал за постигане на целите по отношение на осигуряването на качеството при производството на фармацевтични продукти.

2. Задълженията на ръководния и контролиращ персонал, включително на квалифицираните лица, отговарящи за въвеждането и прилагането на добрата производствена практика, са определени в длъжностни характеристики. Йерархичните отношения между длъжностните лица се определят чрез организационна схема. Организационните схеми и длъжностните характеристики се одобряват в съответствие с вътрешните процедури на производителя.

3. На упоменатия в алинея 2 персонал се предоставят достатъчни правомощия за правилно изпълнение на неговите задължения.

4. На персонала се осигурява начално и последващо обучение, ефективността на което подлежи на проверка, третиращо по-специално теорията и практическото прилагане на концепцията за осигуряване на качество и добрата производствена практика и където е приложимо, конкретните изисквания за производство на лекарствени продукти, предназначени за клинично изпитване.

5. Създават се и се изпълняват хигиенни програми, адаптирани към дейностите, които трябва да бъдат провеждани. Тези програми включват по-специално процедури, които се отнасят до здравното състояние, хигиенните практики и предпазното облекло на персонала.

Член 8

Помещения и оборудване

1. Помещенията и производственото оборудване се разполагат, проектират, конструират, приспособяват и поддържат така, че да бъдат подходящи за операциите, за които са предназначени.
2. Помещенията и производственото оборудване се разполагат, поддредат и използват така, че да се сведе до минимум рискът от грешки и да се позволи ефективно почистване и поддържане за избягване на замърсяването, кръстосаното замърсяване и най-общо казано, всички неблагоприятни влияния върху качеството на продукта.
3. Помещенията и оборудването, които трябва да бъдат използвани при производствените операции и имат критично значение за качеството на продуктите, се подлагат на подходящи изпитвания за определяне на годността и за одобряване.

Член 9

Документация

1. Производителят създава и поддържа система за документиране, основана на спецификации, производствени регламенти и производствени и опаковъчни инструкции, методики и протоколи, отнасящи се до различните производствени операции, които се извършват. Документите се попълват чисто и точно, без грешки и се актуализират. Осигурява се наличие на предварително разработени процедури за основните производствени операции и условия, както и конкретни документи за производството на всяка партида. Този набор от документи дава възможност да се проследи историята на производството на всяка партида и въведените изменения в хода на разработката на лекарствените продукти, предназначени за клинично изпитване.

Партидната документация за лекарствен продукт се съхранява за по-дългия от следните два периода: най-малко една година след изтичане срока на годност на партидата, за която се отнася документацията, или най-малко пет години след посоченото в член 51, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО сертифициране.

Партидната документация за лекарствен продукт, предназначен за клинично изпитване, се съхранява най-малко пет години след приключването или

официалното прекратяване на последното клинично изпитване, в рамките на което е била използвана съответната партида. Възложителят или титулярът на разрешението за продажба, ако последният е различно лице, отговаря за осигуряване на съхранението на документацията съгласно изискването към разрешението за продажба от приложение I към Директива 2001/83/ЕО, ако това е необходимо за целите на издаването на следващо разрешение за продажба.

2. При използване на електронни, фотографски или други системи за обработка на данни вместо писмените документи, производителят първо одобрява системите, като демонстрира, че данните ще бъдат правилно съхранявани през времетраенето на очаквания период на съхранение. Съхранявани чрез тези системи данни трябва да бъдат нанесени в четлива форма и да се предоставят на компетентните органи по тяхно искане. Електронно съхраняваните данни се защитават срещу загуба или повреждане на данните с методи като дублиране или създаване на резервни копия и прехвърляне в друга система за съхранение, като се поддържат методите за извършване на одит.

Член 10

Производство

1. Различните производствени операции се извършват в съответствие с предварително разработени инструкции и процедури, както и в съответствие с добрата производствена практика. За целите на контрола на производствения процес се мобилизират подходящи и достатъчни по обем ресурси. Всички отклонения от процесите и дефекти на продуктите се документират и проучват внимателно.

2. Предприемат се подходящи технически и организационни мерки за избягване на кръстосаното замърсяване и смесването. При лекарствените продукти, предназначени за клинично изпитване, се отделя особено внимание върху третирането на продуктите по време на и след всяка операция по замаскиране.

3. Всяко ново производство или съществена промяна в процеса на производство на лекарствените продукти се валидират. Валидността на критичните етапи на производствените процеси се доказва периодически.

4. При лекарствените продукти, предназначени за клинично изпитване, производственият процес се валидира в своята цялост, доколкото това се явява необходимо, като се вземе под внимание стадият от разработката на продукта. Валидират се най-малко критичните етапи от процеса, например стерилизацията. Всички етапи от проектирането и разработката на производствения процес подлежат на пълно документиране.

Член 11

Качествен контрол

1. Производителят създава и поддържа система за качествен контрол, функционираща под ръководството на притежаващо необходимата квалификация и независимо от производството лице.

Въпросното лице разполага с или има осигурен достъп до една или повече лаборатории за качествен контрол, разполагащи с подходящ персонал и оборудване за провеждане на необходимите проверки и изпитвания на изходните материали и опаковъчните материали и изпитванията на междинните и готовите продукти.

2. По отношение на лекарствените продукти, включително внесените от трети страни, може да се работи по договор от външни лаборатории, ако същите са одобрени в съответствие с член 12 от настоящата директива и буква б) от член 20 от Директива 2001/83/ЕО.

По отношение на лекарствените продукти, предназначени за клинично изпитване, възложителят има грижата, наетата по договор външна лаборатория да отговаря на съдържанието на приеманото от компетентния орган заявление по смисъла на член 9, параграф 2 от Директива 2001/20/ЕО. При внос на такива продукти от трети страни аналитичният контрол няма задължителен характер.

3. При провеждането на заключителния контрол на готовия продукт преди пускането му за продажба или дистрибуция или за използване в рамките на клинични изпитвания, системата за качествен контрол обхваща, освен резултатите от аналитичния контрол, съществена информация, касаеща условията на производството и резултатите от изпитванията в процеса на производството, преглед на производствената документация и установяване на съответствие на крайния продукт със спецификациите, включително преглед на крайната опаковка в завършен вид.

4. От всяка партида от готовите лекарствени продукти се съхраняват проби за не по-малко от една година след изтичане на срока на годност.

При лекарствените продукти, предназначени за клинично изпитване, се съхранява достатъчен брой проби от всяка партида насипен продукт или от използваните към всяка партида готов продукт основни опаковъчни компоненти за по-дългия от следните два периода: не по-малко от две години след приключването или след официалното прекратяване на последното клинично изпитване, в рамките на което е била използвана съответната партида.

Освен ако законодателството на държавата-членка, в която се осъществява производството, не предвижда по-дълъг период, пробите от използваните в производствения процес изходни материали, с изключение на разтворителите, газовете или водата, се съхраняват за не по-малко от две години след освобождаването на продукта. Този период може да бъде съкратен, ако периодът на

стабилност на материала, посочен в съответната спецификация, е по-кратък. Всички посочени проби се държат на разположение на компетентните органи.

Съгласувано с компетентния орган, могат да бъдат определени други условия за вземането и съхраняването на проби от изходните материали и някои произведени поотделно или в малки количества продукти, или когато тяхното съхраняване поражда специални проблеми.

Член 12

Възлагане на производство

1. Всяка производствена или имаща отношение към производството дейност, която се извършва на договорна основа, се възлага чрез писмен договор.
2. Договорът определя ясно отговорностите на двете страни и по-специално задължението на изпълнителя по договора да спазва принципите на добрата производствена практика, както и начина, по който отговарящото за удостоверяването на партидите квалифицирано лице изпълнява своите отговорности.
3. Изпълнителят по договора не превъзлага нито една от дейностите, които са му възложени с договора, без получено писмено разрешение от възложителя по договора.
4. Изпълнителят по договора спазва принципите и насоките за добра производствена практика и приема извършването на инспекциите, провеждани от компетентните органи в съответствие с член 111 от Директива 2001/83/ЕО и член 15 от Директива 2001/20/ЕО.

Член 13

Оплаквания, отзоваване на продукти и разкриване по спешност

1. Що се отнася до лекарствените продукти, производителят прилага система за документиране и разглеждане на оплаквания, както и ефективна система за отзоваване, бързо и по всяко време, на лекарствени продукти от търговската мрежа. Всяко оплакване, породено от дефект, се документира и проследява от производителя. Производителят информира компетентния орган за всеки дефект, който може да бъде причина за връщане или значимо ограничаване на доставките и доколкото е възможно, назовава страните по местоназначение.

Всяко отзоваване се извършва в съответствие с изискванията, посочени в член 123 от Директива 2001/83/ЕО.

2. Що се отнася до лекарствените продукти, предназначени за клинично изпитване, производителят прилага, съвместно с възложителя, система за документиране и разглеждане на оплаквания, както и ефективна система за отзоваване, бързо и по всяко време, на предназначени за клинични изпитвания лекарствени продукти, вече пуснати в търговската мрежа. Производителът документира и проследява всяко породено от дефект оплакване и информира компетентния орган за всеки дефект, който може да бъде причина за отзоваване или значимо ограничаване на доставките.

По отношение на лекарствените продукти, предназначени за клинично изпитване, се идентифицират всички центрове за клинично изпитване и доколкото това е възможно, се посочват страните по местоназначение.

Що се отнася до лекарствените продукти, предназначени за клинично изпитване, за които е издадено разрешение за продажба, производителят на предназначения за клинични изпитвания лекарствен продукт информира, съвместно с възложителя, притежателя на разрешението за продажба за всеки дефект, който може да бъде отнесен към разрешения за продажба лекарствен продукт.

3. Възложителят прилага процедура за бързо разкриване на замаскирани продукти в случаите, когато това е необходимо за целите на посоченото в параграф 2 бързо отзоваване. Възложителят гарантира разкриването на идентичността на замаскирания продукт чрез въпросната процедура единствено доколкото съществува необходимост от това.

Член 14

Самоинспектиране

Производителът провежда периодичен самоинспектиране и контрол в рамките на системата за осигуряване на качеството за целите на мониторинга на прилагането и съответствието с добрата производствена практика и предлагането на необходимите коригиращи мерки. Всяко самоинспектиране и последвалите го коригиращи мерки се документират чрез протоколи.

Член 15

Етикетиране

Що се отнася до лекарствените продукти, предназначени за клинично изпитване, етикетирането се извършва по начин, който осигурява защитата на пациента и проследимост, даваща възможност за идентифициране на продукта и изпитването, и подпомагаща правилното прилагане на предназначения за клинично изпитване лекарствен продукт.

Член 16

Отмяна на Директива 91/356/ЕИО

Директива 91/356/ЕИО се отменя.

Позоваванията на отменената директива се тълкуват като позовавания на настоящата директива.

Член 17

Транспониране

1. Държавите-членки въвеждат закони, подзаконови и административни разпоредби, необходими, за да се съобразят с настоящата директива преди 30 април 2004 г. Държавите-членки съобщават незабавно на Комисията текста на разпоредбите и таблицата на съответствие между тези разпоредби и разпоредбите на настоящата директива.

Когато държавите-членки приемат тези разпоредби, в тях се съдържа позоваване на настоящата директива или то се извършва при официалното им публикуване. Условието и редът на позоваване се определят от държавите-членки.

2. Държавите-членки съобщават на Комисията текста на основните разпоредби от националното си законодателство в областта, регулирана от настоящата директива.

Член 18

Влизане в сила

Настоящата директива влиза в сила на двадесетия ден след датата на нейното публикуване в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Член 19

Адресати

Адресати на настоящата директива са държавите-членки.

Съставено в Брюксел на 8 октомври 2003 година.

За Комисията:

Erkki LIIKANEN

Член на Комисията