

32003L0094

2003.10.14.

AZ EURÓPAI UNIÓ HIVATALOS LAPJA

L 262/22

**A BIZOTTSÁG 2003/94/EK IRÁNYELVE
(2003. október 8.)**

**az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek és az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek
helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelvek és iránymutatások megállapításáról**

(EGT vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK BIZOTTSÁGA,

tekintettel az Európai Közösséget létrehozó szerződésre,

tekintettel a legutóbb a 2003/63/EK bizottsági irányelvvel ⁽¹⁾ módosított, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló, 2001. november 6-i 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvre ⁽²⁾, és különösen annak 47. cikkére,

mivel:

- (1) A Közösségben gyártott vagy oda behozott, emberi felhasználásra szánt valamennyi gyógyszert, beleértve a kiviteltre szánt gyógyszereket is, a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó alapelvekkel és iránymutatásokkal összhangban kell gyártani.
- (2) Ezen alapelveket és iránymutatásokat az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó elvek és iránymutatások megállapításáról szóló, 1991. június 13-i 91/356/EGK bizottsági irányelv ⁽³⁾ határozza meg.
- (3) Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 2001. április 4-i 2001/20/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv ⁽⁴⁾ 13. cikkének (3) bekezdése a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó iránymutatásokkal összhangban az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszereken azok gyártási tételeinek a Közösség területén történő forgalomba bocsátása céljából végzett értékeléskor figyelembe veendő elemek tekintetében részletes iránymutatás kidolgozását írja elő.
- (4) Ezért a 91/356/EGK irányelv rendelkezéseit ki kell bővíteni és kiigazítani, hogy a vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára is kiterjedjenek.
- (5) Mivel a 91/356/EGK irányelv legtöbb rendelkezését ki kell igazítani, az egyértelműség kedvéért az irányelvet más jogszabállyal kell felváltani.
- (6) A helyes gyártási gyakorlat alapelvei és iránymutatásai betartásának biztosítására részletes rendelkezéseket kell előírni az illetékes hatóságok által végzett ellenőrzésre és a gyártó egyes kötelezettségeire vonatkozóan.

- (7) Gyártási műveleteik tekintetében minden gyártónak hatékony minőségirányítási rendszert kell működtetnie, amely gyógyszerészeti minőségbiztosítási rendszer létrehozását és fenntartását teszi szükségessé.
- (8) A helyes gyártási gyakorlat alapelveit és iránymutatásait a minőségirányítással, a személyzettel, a telephellyel és a berendezéssel, a dokumentációval, a termeléssel, a minőségellenőrzéssel, az alvállalkozói szerződésekkel, a reklamációkkal, a termék-visszahívással, valamint az önellenőrzéssel kapcsolatban kell megállapítani.
- (9) A klinikai kísérletekben részt vevő személyek védelmének, valamint a vizsgálati gyógyszerek nyomon követésének biztosítása céljából e termékek címkézésére vonatkozóan külön rendelkezésekre van szükség.
- (10) Az ezen irányelvben előírt intézkedések összhangban vannak a 2001/83/EK irányelv 121. cikke értelmében létrehozott Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek állandó bizottsága véleményével.

ELFOGADTA EZT AZ IRÁNYELVET:

1. cikk

Hatály

Ez az irányelv az emberi felhasználásra szánt azon gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelveket és iránymutatásokat állapítja meg, amelyek gyártásához a 2001/83/EK irányelv 40. cikkében említett engedély szükséges, valamint az emberi felhasználásra szánt azon vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelveket és iránymutatásokat állapítja meg, amelyek gyártásához a 2001/20/EK irányelv 13. cikkében említett engedély szükséges.

2. cikk

Fogalommeghatározások

Ezen irányelv alkalmazásában:

1. „gyógyszer”: a 2001/83/EK irányelv 1. cikkének (2) bekezdésében meghatározott bármely termék;
2. „vizsgálati gyógyszer”: a 2001/20/EK irányelv 2. cikkének d) pontjában meghatározott bármely termék;
3. „gyártó”: a 2001/83/EK irányelv 40. cikke (1) és (3) bekezdésében vagy a 2001/20/EK irányelv 13. cikke (1) bekezdésében említett, engedélyt igénylő tevékenységet folytató bármely személy;

⁽¹⁾ HL L 159., 2003.6.27., 46. o.

⁽²⁾ HL L 311., 2001.11.28., 67. o.

⁽³⁾ HL L 193., 1991.7.17., 30. o.

⁽⁴⁾ HL L 121., 2001.5.1., 34. o.

4. „megfelelően képezett személy”: a 2001/83/EK irányelv 48. cikkében vagy a 2001/20/EK irányelv 13. cikke (2) bekezdésében említett személy;
5. „gyógyszerészeti minőségbiztosítás”: azon megtervezett és megszervezett munkák összessége, amelyek betartásával biztosítható, hogy a gyógyszerek és vizsgálati gyógyszerek a tervezett felhasználásuknak megfelelő minőségűek legyenek;
6. „helyes gyártási gyakorlat”: a minőségbiztosítás azon része, amely biztosítja, hogy a termékek előállítása és ellenőrzése folyamatosan a tervezett felhasználásuknak megfelelő minőségi normákkal összhangban történjen;
7. „kódolás” (blinding): a vizsgálati gyógyszer azonosságának szándékos elfedése a szponzor utasításai szerint;
8. „kódfeltörés” (unblinding): valamely kódolt készítmény azonosságának felfedése.

3. cikk

Vizsgálatok

(1) A 2001/83/EK irányelv 111. cikkének (1) bekezdésében említett ismételt vizsgálatokkal és a 2001/20/EK irányelv 15. cikkének (1) bekezdésében említett vizsgálatokkal a tagállamok biztosítják, hogy a gyártók betartják a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozóan az ezen irányelvben megállapított alapelveket és iránymutatásokat. A tagállamoknak a vizsgálatokra és információcserére vonatkozóan összeállított és a Bizottság által kiadott közösségi eljárásokat is figyelembe kell venniük.

(2) A helyes gyártási gyakorlat alapelveinek és iránymutatásainak értelmezése céljából a gyártók és az illetékes hatóságok figyelembe veszik a Bizottság által az „Útmutató a gyógyszerek és vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatához” című útmutatásban közzétett, a 2001/83/EK irányelv 47. cikkének második bekezdésében említett részletes iránymutatásokat.

4. cikk

A helyes gyártási gyakorlat betartása

(1) A gyártó biztosítja, hogy a gyártási műveleteket a helyes gyártási gyakorlatnak és a gyártási engedélynek megfelelően végzik. E rendelkezést a kizárólag kivitelt szánt gyógyszerekre is alkalmazni kell.

(2) A harmadik országokból behozott gyógyszerek és vizsgálati gyógyszerek tekintetében az importőr igazolja, hogy a termékeket a Bizottság által a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozóan megállapított, azokkal egyenértékű normák alapján gyártják.

Ezenkívül a gyógyszerek importőre igazolja, hogy e termékeket az arra szabályszerűen kiadott engedéllyel rendelkező gyártók állítják elő. A vizsgálati gyógyszerek importőre igazolja, hogy e termékeket az illetékes hatóságok által kiadott tevékenységi engedéllyel rendelkező gyártó gyártja.

5. cikk

A forgalomba hozatali engedélyben foglaltak betartása

(1) A gyártó biztosítja, hogy a forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerekkel kapcsolatos valamennyi gyártási műveletet az illetékes hatóságok által elfogadott forgalomba hozatali engedély iránti kérelemben megadottakkal összhangban végezzék.

Vizsgálati gyógyszerek esetében a gyártó biztosítja, hogy minden gyártási műveletet a szponzor által a 2001/20/EK irányelv 9. cikkének (2) bekezdése értelmében rendelkezésre bocsátott és az illetékes hatóságok által elfogadott eljárással összhangban végeznek.

(2) A gyártó a gyártás módszereit a tudományos és műszaki fejlődés és a vizsgálati gyógyszer figyelembevételével rendszeresen felülvizsgálja.

Amennyiben szükségessé válik a forgalomba hozatali engedély dokumentációjának vagy a 2001/20/EK irányelv 9. cikkének (2) bekezdésében említett kérelem módosítása, az illetékes hatóságokhoz módosítási kérelmet kell benyújtani.

6. cikk

Minőségbiztosítási rendszer

A gyártó a vezetőség és a különböző szervezeti egységek munkatársainak aktív részvételével hatékony gyógyszerészeti minőségbiztosítási rendszert alakít ki és tart fenn.

7. cikk

Munkatársak

(1) A gyártónak minden gyártási helyszínen a gyógyszerészeti minőségbiztosítás célkitűzésének megvalósításához elegendő számú szakképzett és megfelelően képezett munkatárssal kell rendelkeznie.

(2) A helyes gyártási gyakorlat végrehajtásáért és működtetéséért felelős vezető és felügyelő munkatársak – a megfelelően képezett személyeket is beleértve – feladatait munkaköri leírásuk határozza meg. A hierarchikus kapcsolatokat a szervezeti ábra határozza meg. A szervezeti felépítést és a munkaköri leírásokat a gyártó belső eljárásaival összhangban kell jóváhagyni.

(3) A (2) bekezdésben említett munkatársaknak elegendő hatáskört kell biztosítani kötelezettségeik megfelelő teljesítéséhez.

(4) A munkatársaknak alap- és folyamatos továbbképzésben kell részesülniük, amely képzések hatékonyságáról meg kell győződni, különös tekintettel a minőségbiztosítás és a helyes gyártási gyakorlat elméletére és alkalmazására, valamint megfelelő esetekben a vizsgálati gyógyszerek gyártására vonatkozó különleges előírásokra.

(5) Az elvégzendő tevékenységekhez igazodó higiénés programokat kell kialakítani, és gondoskodni kell azok betartásáról. A higiénés programba bel kell foglalni minden olyan tevékenységet, amely a személyzet egészségével, gyakorlati higiénéjével és az öltözködésével összefügg.

8. cikk

Gyártási helyiségek és berendezések

(1) A helyiségeket és a gyártóberendezéseket az ott végezni kívánt műveleteknek megfelelően kell elhelyezni, megtervezni, felépíteni, kialakítani és karbantartani, hogy az megfeleljen.

(2) A gyártási helyiségeket és a gyártóberendezéseket olyan módon kell elhelyezni, megtervezni és működtetni, hogy a tévedések valószínűsége a lehető legkisebb legyen, valamint, hogy a szennyeződés, a keresztszennyeződés és általában a termékek minőségét károsan befolyásoló hatások elkerülhetők legyenek. A helyiségeket gondosan rendben kell tartani, és biztosítani kell, hogy a javítási és karbantartási műveletek ne veszélyeztessék a termék minőségét.

(3) A termékek minőségének szempontjából kulcsfontosságú gyártási műveletekben használt gyártási helyszíneket és gyártóberendezéseket megfelelő minősítésnek és validálásnak kell alávetni.

9. cikk

Dokumentáció

(1) A gyártó dokumentációt készít és vezet a különböző gyártási műveletekről és folyamatokról tekintettel a gyártási szabályokra, a feldolgozási és csomagolási utasításokra. A dokumentációnak világosnak, egyértelműnek, hibátlanak és naprakésznek kell lennie. Az általános gyártási műveletekre és feltételekre vonatkozóan szabványműveleti előírásoknak kell rendelkezésre állniuk, az egyes gyártási tételek gyártására vonatkozó külön dokumentációval együtt. E dokumentumok lehetővé teszik az egyes gyártási tételek gyártásának és a vizsgálati gyógyszerek fejlesztése során bevezetett módosítások nyomon követését.

Adott gyógyszer esetében az egyes gyártási tételekre vonatkozó dokumentációt a gyártási tétel lejárati idejét követően egy évig kell megőrizni, vagy a 2001/83/EK irányelv 51. cikkének (3) bekezdésében említett igazolás után öt évig, amelyik e két időszak közül a hosszabb.

Adott vizsgálati gyógyszer esetében az egyes gyártási tételekre vonatkozó dokumentációt azon klinikai kísérlet befejezésétől, illetve hivatalos megszakításától számítva legalább öt évig kell megőrizni, amelyben az érintett gyártási tételt felhasználták. A

szponzor, vagy ha az eltérő személy, a forgalomba hozatali engedély jogosultja felelős a forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó dokumentáció 2001/83/EK irányelv I. mellékletével összhangban történő megőrzéséért, ha az egy későbbi forgalomba hozatali engedély kiadása szempontjából szükséges.

(2) Ha az írásbeli dokumentáció megőrzése helyett elektronikus, fényképes vagy más adatfeldolgozó-rendszereket használnak, a gyártó először annak igazolásával validálja a rendszereket, hogy az adatokat az előírt tárolási idő alatt megfelelően tárolják. Az e rendszerek segítségével tárolt adatokat az illetékes hatóságok kérésére olvasható formában azonnal rendelkezésre kell bocsátani. Az elektronikus úton tárolt adatokat másolatok készítésével vagy más tárolórendszerbe átvitt biztonsági másolattal adatvesztés vagy -sérülés ellen védeni kell, és ellenőrző eljárásokat kell bevezetni.

10. cikk

Gyártás

(1) A különböző gyártási műveleteket előre meghatározott utasításoknak és eljárásoknak, valamint a helyes gyártási gyakorlatnak megfelelően kell végezni. A folyamat közbeni ellenőrzésre megfelelő és elégséges erőforrást kell biztosítani. A folyamat során minden eltérést és minden termékhibát dokumentálni kell, és alaposan ki kell vizsgálni.

(2) A keresztszennyeződés és a keveredések elkerülésére érdekében megfelelő műszaki és szervezési intézkedéseket kell tenni. A vizsgálati gyógyszerek esetén különös figyelmet kell fordítani a termékek kezelésére valamennyi kódolási művelet alatt és után.

(3) Gyógyszerek esetében bármely termék gyártási eljárásában bekövetkező lényeges módosítást vagy az új gyártási eljárást validálni kell. A gyártási folyamat lényeges szakaszait rendszeresen újra kell validálni.

(4) Vizsgálati gyógyszerek esetében – amennyiben ez szükséges – a gyártási folyamatot teljes egészében kell validálni, figyelembe véve a termékfejlesztés szakaszát. A gyártási folyamat jelentős lépéseit, mint például a sterilizálás, validálni kell. A gyártási folyamat tervezésének és fejlesztésének minden lépését teljes körűen dokumentálni kell.

11. cikk

Minőségellenőrzés

(1) A gyártó egy megfelelő képesítésekkel rendelkező és a termeléstől független személy vezetése alatt álló minőségellenőrző részt leget köteles kialakítani és fenntartani.

E személy rendelkezésére áll a kiinduló- és a csomagolóanyagok, valamint a köztes és késztermékek vizsgálatára kialakított, megfelelő személyzettel és berendezéssel ellátott egy vagy több minőségellenőrző laboratórium, vagy ezekhez hozzáféréssel rendelkezik.

(2) Gyógyszerek esetében, beleértve a harmadik országokból behozott gyógyszereket is, szerződéses laboratórium is alkalmazható, ha azt ezen irányelv 12. cikkével és a 2001/83/EK irányelv 20. cikkének b) pontjával összhangban engedélyezték.

Vizsgálati gyógyszerek esetében a szponzor igazolja, hogy a szerződéses laboratórium eleget tesz a 2001/20/EK irányelv 9. cikkének (2) bekezdésében említett, az illetékes hatóság által elfogadott kérelem tartalmának. Ha a termékeket harmadik országokból hozzák be, az analitikai ellenőrzés nem kötelező.

(3) A késztermék értékesítését, forgalmazását, vagy klinikai vizsgálatokban történő felhasználását megelőző végső ellenőrzés során a minőségellenőrzési rendszer az analitikai eredményeken felül olyan alapvető információkat is figyelembe vesz, mint például a gyártási feltételek, a folyamatközi ellenőrzések eredménye, a gyártási dokumentáció vizsgálata, valamint a termék, ezen belül a végleges csomagolás megfelelősége.

(4) A kész gyógyszer minden gyártási tételéből mintákat kell megőrizni, a lejáratú időt követően legalább egy évig.

Vizsgálati gyógyszerek esetében a nem kimért adagokban kiszertelt termék minden egyes gyártási tételéből és a késztermék minden egyes gyártási tételéhez felhasznált csomagolás fő összetevőiből kielégítő mennyiségű mintát kell megőrizni azon klinikai vizsgálat befejezésétől, vagy hivatalos megszakításától számítva legalább két évig, amelyben a gyártási tételt felhasználták, attól függően, melyik e két időszak közül a hosszabb.

Amennyiben a gyártó tagállam jogszabályai hosszabb időszakot nem írnak elő, a kiinduló anyagok mintáit a gyártási folyamatban felhasznált oldószerek, gázok és víz kivételével a termék forgalomba bocsátásától számítva legalább két évig meg kell őrizni. Ezen időszakot meg lehet rövidíteni, ha az anyagra vonatkozó előírás szerint az anyag stabilitási (eltarthatósági) időszaka rövidebb. Minden mintát az illetékes hatóságok rendelkezésére kell bocsátani.

Az illetékes hatóság beleegyezésével más feltételek is meghatározhatóak a kiinduló anyagok és egyedileg vagy kis mennyiségekben gyártott, illetve olyan anyagok mintavétele és megőrzése esetében, amelyek tárolása különleges problémákat vet fel.

12. cikk

Alvállalkozók által végzett munka

(1) A szerződés szerint folytatott bármely gyártási műveletről, illetve ahhoz kapcsolódó műveletről írásbeli szerződést kell kötni.

(2) A szerződés világosan meghatározza az egyes felek felelősségét, különös tekintettel a szerződéssel megbízott fél által követendő helyes gyártási gyakorlatra, valamint az egyes gyártási tétel feldolgozásáért felelős, megfelelően képezett személy feladata elvégzésének módjára.

(3) A megbízott a megbízó írásbeli felhatalmazása nélkül a szerződéssel ráruházott munkák közül egyet sem adhat alvállalkozásba.

(4) A megbízott betartja a helyes gyártási gyakorlat alapelveit és iránymutatásait, és aláveti magát az illetékes hatóságok által a 2001/83/EK irányelv 111. cikke és a 2001/20/EK irányelv 15. cikke értelmében végzett ellenőrzéseknek.

13. cikk

Panaszok, forgalomból való kivonás és vészhelyzeti kódeltérítés

(1) Gyógyszerek esetében a gyártó a panaszok rögzítésére és felülvizsgálatára szolgáló rendszert és a gyógyszereknek a forgalomból történő azonnali kivonására szolgáló hatékony rendszert alakít ki. A gyártó minden hibára vonatkozó panaszt rögzít és kivizsgál. A gyártó minden olyan hibáról tájékoztatja az illetékes hatóságot, amely forgalomból való kivonást eredményezhet, vagy amely a forgalmazás rendkívüli korlátozását vonhatja maga után és amennyiben lehetséges, megjelöli a rendeltetési országokat is.

A visszahívást a 2001/83/EK irányelv 123. cikkében említett előírásokkal összhangban kell végezni.

(2) Vizsgálati gyógyszerek esetében a gyártó a szponzorral együttműködésben a panaszok rögzítésére és felülvizsgálatára szolgáló rendszert, valamint a már forgalomba került vizsgálati készítmények bármikori azonnali kivonására szolgáló hatékony rendszert alakít ki. A gyártó minden panaszt rögzít és kivizsgál, és minden olyan hibáról tájékoztatja az illetékes hatóságot, amely forgalomból való kivonást eredményezhet, vagy amely a forgalmazás rendkívüli korlátozását vonhatja maga után.

Adott vizsgálati gyógyszer esetében minden vizsgálati helyszínt azonosítani kell, és ha lehetséges, minden rendeltetési országot meg kell jelölni.

Forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező vizsgálati gyógyszerek esetében a vizsgálati gyógyszer gyártója a szponzorral együttműködésben tájékoztatja a forgalomba hozatali engedély jogosultját minden olyan hibáról, amely az engedélyezett gyógyszerrel kapcsolatos lehet.

(3) A szponzor a kódolt termékek gyors kódeltérítésére vonatkozó eljárást hajt végre, amennyiben ez a (2) bekezdésben említett forgalomból történő azonnali kivonást tesz szükségessé. A szponzor biztosítja, hogy az eljárás csak a szükséges mértékben fed fel a kódolt terméket.

14. cikk

Önellenőrzés

A gyártó a minőségbiztosítási rendszer részeként rendszeresen önellenőrzést hajt végre a helyes gyártási gyakorlat végrehajtásának és betartásának ellenőrzése, valamint az esetlegesen szükséges helyesbítő intézkedések javaslása érdekében. Az önellenőrzésről és az ezt követően bevezetett esetleges helyesbítő intézkedésekről nyilvántartást kell vezetni.

15. cikk

Címkézés

Vizsgálati gyógyszerek esetében a címkézésnek biztosítani kell a vizsgálatban részt vevő személy védelmét és a nyomonkövethetőséget, lehetővé kell tennie a termék és a vizsgálat azonosítását, valamint elő kell segítenie a vizsgálati gyógyszer megfelelő használatát.

16. cikk

A 91/356/EGK irányelv hatályon kívül helyezése

A 91/356/EGK irányelv hatályát veszti.

A hatályon kívül helyezett irányelvre történő hivatkozásokat ezen irányelvre történő hivatkozásként kell értelmezni.

17. cikk

Átvétel a nemzeti jogba

(1) A tagállamok hatályba léptetik azokat a törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezéseket, amelyek szükségesek ahhoz, hogy ennek az irányelvnek legkésőbb 2004. április 30-ig megfeleljenek. Haladéktalanul tájékoztatják a Bizottságot e rendelkezések szövegéről, valamint azon rendelkezések és ezen irányelv rendelkezései közötti megfelelési táblázatról.

Amikor a tagállamok elfogadják ezeket az intézkedéseket, azokban hivatkozni kell erre az irányelvre, vagy azokhoz hivatalos kihirdetésük alkalmával ilyen hivatkozást kell fűzni. A hivatkozás módját a tagállamok határozzák meg.

(2) A tagállamok közlik a Bizottsággal nemzeti joguknak azokat a legfőbb rendelkezéseit, amelyeket az ezen irányelv által szabályozott területen fogadnak el.

18. cikk

Hatálybalépés

Ez az irányelv az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő 20. napon lép hatályba.

19. cikk

Címzettek

Ennek az irányelvnek a tagállamok a címzettjei.

Kelt Brüsszelben, 2003. október 8-án.

a Bizottság részéről

Erkki LIIKANEN

a Bizottság tagja