

## Komisijas Direktīva 2003/94/EK

(2003. gada 8. oktobris),

ar ko nosaka labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes attiecībā uz cilvēkiem paredzētām zālēm un pētāmām cilvēkiem paredzētām zālēm

(Dokuments attiecas uz EEZ)

EIROPAS KOPIENU KOMISIJA,

ņemot vērā Eiropas Kopienas dibināšanas līgumu,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/83/EK (2001. gada 6. novembris) par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm[1], kurā jaunākie grozījumi izdarīti ar Komisijas Direktīvu 2003/63/EK [2], un jo īpaši tās 47. pantu,

tā kā:

(1) Visas cilvēkiem paredzētās zāles, kas ražotas vai ievestas Kopienā, ieskaitot izvešanai paredzētās zāles, jāražo saskaņā ar labas ražošanas prakses principiem un pamatnostādņēm.

(2) Šie principi un pamatnostādnes izklāstīti Komisijas Direktīvā 91/356/EEK (1991. gada 13. jūnijs), ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto zāļu ražošanas prakses principus un pamatnostādnes[3].

(3) 13. panta 3. punktā Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/20/EK (2001. gada 4. aprīlis) par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm[4] paredzēts, ka saskaņā ar labas ražošanas prakses pamatnostādņēm jāsagatavo sīki izstrādātos metodiskos norādījumus par tiem elementiem, kas jāņem vērā, novērtējot pētāmās cilvēkiem paredzētās zāles, ar mērķi izlaist partijas apgrozībā Kopienā.

(4) Tādēļ jāpaplašina un jāpielāgo Direktīvas 91/356/EEK noteikumi, lai tajos ietvertu labu pētāmo zāļu ražošanas praksi.

(5) Ņemot vērā to, ka jāpielāgo lielākā daļa Direktīvas 91/356/EEK noteikumu, skaidrības labad minētā direktīva jāaizstāj ar citu.

(6) Lai nodrošinātu labas ražošanas prakses principu un pamatnostādņu ievērošanu, jāparedz sīki izstrādāti noteikumi par kompetento iestāžu veicamajām pārbaudēm un konkrētiem ražotāja pienākumiem.

(7) Visiem ražotājiem savās ražošanas darbībās jāizmanto efektīva kvalitātes vadības sistēma, kurai nepieciešama farmaceitiskās kvalitātes nodrošināšanas sistēmas īstenošana.

(8) Jānosaka labas ražošanas prakses principi un pamatnostādnes attiecībā uz kvalitātes vadību, personālu, telpām un iekārtām, dokumentāciju, produkciju, kvalitātes kontroli, pasūtījumu izpildi, sūdzībām un produktu izņemšanu no apgrozības un paškontroli.

(9) Lai aizsargātu cilvēkus, kas iesaistīti klīniskajos pētījumos, un nodrošinātu to, ka pētāmās zāles var atpazīt, vajadzīgi īpaši noteikumi par šo produktu marķēšanu.

(10) Šajā direktīvā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar atzinumu, ko sniegusi Pastāvīgā komiteja cilvēkiem paredzēto zāļu jautājumos, kura izveidota saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EEK 121. pantu,

IR PIEŅĒMUSI ŠO DIREKTĪVU.

## 1. pants

### Darbības joma

Šajā direktīvā noteikti labas ražošanas prakses principi un pamatnostādnes attiecībā uz cilvēkiem paredzētām zālēm, kuru ražošanai vajadzīga Direktīvas 2001/83/EK 40. pantā minētā atļauja, un attiecībā uz pētāmām cilvēkiem paredzētām zālēm, kuru ražošanai vajadzīga Direktīvas 2001/20/EK 13. pantā minētā atļauja.

## 2. pants

### Definīcijas

Šajā direktīvā piemēro šādas definīcijas:

- 1) "zāles" ir visi produkti, kas definēti Direktīvas 2001/83/EK 1. panta 2. punktā;
- 2) "pētāmās zāles" ir visi produkti, kas definēti Direktīvas 2001/20/EK 2. panta d) punktā;
- 3) "ražotājs" ir jebkura persona, kas iesaistīta darbībā, kuru veikšanai vajadzīga Direktīvas 2001/83/EK 40. panta 1. un 3. punktā minētā atļauja vai Direktīvas 2001/20/EK 13. panta 1. punktā minētā atļauja;
- 4) "kvalificēta persona" ir jebkura persona, kas minēta Direktīvas 2001/83/EK 48. pantā vai Direktīvas 2001/20/EK 13. panta 2. punktā;
- 5) "farmaceutiskās kvalitātes nodrošināšana" ir visi organizatoriskie pasākumi, kas veikti, lai nodrošinātu to, ka zāles vai pētāmās zāles atbilst tādai kvalitātei, kāda vajadzīga paredzētajai izmantošanai;
- 6) "laba ražošanas prakse" ir daļa no kvalitātes nodrošināšanas, kas garantē to, ka produktus ražo un pārbauda pastāvīgi saskaņā ar paredzētajai izmantošanai atbilstošiem kvalitātes standartiem;

7) "kodēšanas (aklā) metode" ir apzināta pētāmo zāļu identitātes slēpšana saskaņā ar sponsora norādījumiem;

8) "atkodēšanas metode" ir kodētā produkta identitātes atklāšana.

## 3. pants

### Pārbaudes

1. Veicot atkārtotas pārbaudes, kas minētas Direktīvas 2001/83/EK 111. panta 1. punktā, un pārbaudes, kuras minētas Direktīvas 2001/20/EK 15. panta 1. punktā, dalībvalstis nodrošina to, ka ražotāji ievēro labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes, ko nosaka šī direktīva. Dalībvalstis ņem vērā arī Komisijas publicēto apkopojumu par Kopienas pārbažu un informācijas apmaiņas procedūrām.

2. Labas ražošanas prakses principu un pamatnostādņu interpretācijai ražotāji un kompetentās iestādes ņem vērā sīki izstrādātas pamatnostādnes, kas minētas Direktīvas 2001/83/EK 47. panta otrajā daļā un ko Komisija publicējusi "Norādījumos par labu zāļu un pētāmo zāļu ražošanas praksi".

## 4. pants

### Atbilstība labai ražošanas praksei

1. Ražotājs nodrošina, ka ražošanas darbības tiek veiktas saskaņā ar labu ražošanas praksi un ražošanas atļauju. Šis noteikums attiecas arī uz zālēm, kas paredzētas tikai izvešanai.

2. Attiecībā uz zālēm un pētāmām zālēm, kas ievestas no trešajām valstīm, ievēdējs nodrošina, ka zāles ražotas saskaņā ar standartiem, kas ir līdzvērtīgi Komisijas noteiktajiem labas ražošanas prakses standartiem vai augstāki par tiem.

Turklāt zāļu ievēdējs nodrošina to, ka šīs zāles izstrādājis ražotājs, kuram ir atbilstoša atļauja. Pētāmo zāļu ievēdējs

nodrošina to, ka šīs zāles izstrādājis ražotājs, par kuru paziņots kompetentajām iestādēm un kuru tās atzinušas par atbilstošu šim nolūkam.

## 5. pants

Atbilstība tirdzniecības atļaujai

1. Ražotājs nodrošina, ka visas to zāļu ražošanas darbības, kurām nepieciešama tirdzniecības atļauja, ir veiktas saskaņā ar informāciju, kas sniegta tirdzniecības atļaujas pieteikumā, ko pieņēmušas kompetentās iestādes.

Attiecība uz pētāmām zālēm ražotājs nodrošina, ka visas ražošanas darbības tiek veiktas saskaņā ar informāciju, kuru sniedzis sponsors saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 9. panta 2. punktu un kuru pieņēmušas kompetentās iestādes.

2. Ražotājs regulāri pārskata savas ražošanas metodes, ņemot vērā zinātnes un tehnikas attīstību un pētāmo zāļu attīstību.

Ja vajadzīgas izmaiņas tirdzniecības atļaujas dokumentācijā vai grozījumi Direktīvas 2001/20/EK 9. panta 2. punktā minētajā pieprasījumā, pieteikumu grozījumiem iesniedz kompetentajām iestādēm.

## 6. pants

Kvalitātes nodrošināšanas sistēma

Ražotājs izveido un īsteno efektīvu farmaceitiskās kvalitātes nodrošināšanas sistēmu, iekļaujot aktīvu dažādu nodaļu vadības un personāla līdzdalību.

## 7. pants

Personāls

1. Katrā ražošanas vietā ražotāja rīcībā ir pietiekošs skaits kompetentu un atbilstoši kvalificētu darbinieku, lai sasniegtu farmaceitiskās kvalitātes nodrošināšanas mērķi.

2. Vadošā un administratīvā personāla, ieskaitot kvalificētas personas, kas atbildīgas par labas ražošanas prakses īstenošanu un darbību, pienākumi definēti darba aprakstā. Viņu attiecību hierarhiju definē struktūras shēmā. Struktūras shēmu un darba aprakstus apstiprina saskaņā ar ražotāja noteikto iekšējo kārtību.

3. Personālam, kas minēts 2. punktā, tiek dotas pietiekamas pilnvaras, lai pareizi pildītu savus pienākumus.

4. Personāls saņem sākotnējo un pastāvīgo apmācību, kuras efektivitāti pārbauda, jo īpaši ietverot kvalitātes nodrošināšanas un labas ražošanas prakses teoriju un īstenošanu, un vajadzības gadījumā konkrētas prasības pētāmo zāļu ražošanai.

5. Tiek izveidotas un ievērotas higiēnas programmas, kas pielāgotas veicamajām darbībām. Šīs programmas jo īpaši ietver procedūras, kas attiecas uz veselību, higiēnas praksi un personāla apģērbu.

## 8. pants

Telpas un iekārtas

1. Telpas un ražošanas iekārtas novieto, projektē, konstruē, pielāgo un apkopj tādā veidā, lai tās atbilstu veicamajām darbībām.

2. Telpas un ražošanas iekārtas izvietoj, projektē un darbina tādā veidā, lai līdz minimumam samazinātu kļūdīšanās risku un būtu iespējama efektīva tīrīšana un apkope, lai nepieļautu piesārņojumu, nevēlamu savstarpēju sajaukšanos un vispār jebkādu kaitīgu ietekmi uz produkta kvalitāti.

3. Produktu kvalitātei būtiskās ražošanas darbībās izmantojamās telpas un iekārtas tiek attiecīgi kvalificētas un apstiprinātas.

## 9. pants

Dokumentācija

1. Ražotājs izveido un uztur dokumentācijas sistēmu, kas pamatojas uz specifikācijām, ražošanas noteikumiem, pārstrādes un iepakojšanas norādījumiem, procedūrām un reģistriem, kuri attiecas uz dažādām veiktajām ražošanas darbībām. Dokumenti ir skaidri, bez kļūdām un atjaunināti. Ir pieejama iepriekš noteikta kārtība attiecībā uz vispārējām ražošanas darbībām un nosacījumiem, kā arī īpaši dokumenti par katras partijas ražošanu. Minētais dokumentu kopums ļauj izsekot katras partijas ražošanas vēsturei un pētāmo zāļu izstrādē veiktajām izmaiņām.

Attiecībā uz zālēm partijas dokumentāciju saglabā vismaz vienu gadu pēc attiecīgās partijas derīguma termiņa beigām vai vismaz piecus gadus pēc Direktīvas 2001/83/EK 51. panta 3. punktā minētās sertifikācijas, ņemot vērā garāko periodu.

Attiecībā uz pētāmām zālēm partijas dokumentāciju saglabā vismaz piecus gadus pēc tā pēdējā klīniskā pētījuma pabeigšanas vai formālās pārtraukšanas, kurā partija tika izmantota. Sponsors vai tirdzniecības atļaujas turētājs, ja tā nav viena un tā pati persona, ir atbildīgs par to, ka tiek saglabāta tirdzniecības atļaujai nepieciešamā uzskaitē saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK I pielikumu, ja tā nepieciešama turpmākai tirdzniecības atļaujas saņemšanai.

2. Ja rakstisku dokumentu vietā izmanto elektroniskas, fotogrāfiskas vai citas datu apstrādes sistēmas, ražotājs vispirms apstiprina sistēmas, pierādot, ka dati tiks pienācīgi saglabāti paredzētajā glabāšanas periodā. Šajās sistēmās saglabātie dati ir viegli pieejami saprotamā formā un tos iesniedz kompetentajām iestādēm pēc viņu pieprasījuma. Elektroniski saglabāti datus pret datu zaudējumu vai bojājumu tiek aizsargāti ar tādām metodēm, kā kopēšana vai dublēšana un nosūtīšana uz citu glabāšanas sistēmu, un tiek saglabāti audita pieraksti.

10. pants

Ražošana

1. Dažādas ražošanas darbības veic saskaņā ar iepriekš noteiktiem norādījumiem un procedūrām, kā arī saskaņā ar labu ražošanas praksi. Pārbaudēm procesa laikā nodrošina atbilstošu un pienācīgu resursu pieejamību. Visas procesa novirzes un produkta defektus dokumentē un rūpīgi izmeklē.

2. Lai novērstu nevēlamu savstarpēju sajaukšanos un samainīšanu, tiek veikti piemēroti tehniski vai organizatoriski pasākumi. Attiecībā uz pētāmām zālēm īpašu uzmanību pievērš produktu apstrādei kodēšanas (aklās) metodes izmantošanas laikā un pēc tās izmantošanas.

3. Attiecībā uz zālēm apstiprina visas jaunās ražošanas vai ieviešanas izmaiņas zāļu ražošanas procesā. Ražošanas procesu kritiskās fāzes tiek regulāri atkārtoti apstiprinātas.

4. Attiecībā uz pētāmām zālēm ražošanas procesu apstiprina kopumā, ciktāl tas vajadzīgs, ņemot vērā produkta izstrādes stadiju. Tiek apstiprināti vismaz kritiskie procesa etapi, piemēram, sterilizācija. Visi ražošanas procesa izveides un attīstības etapi tiek pilnībā dokumentēti.

11. pants

Kvalitātes kontrole

1. Ražotājs izveido un uztur kvalitātes kontroles sistēmu, kas ir tādas personas kompetencē, kurai ir nepieciešamā kvalifikācija un kura nav saistīta ar ražošanu.

Šīs personas rīcībā ir viena vai vairākās kvalitātes kontroles laboratorijas ar atbilstošu personālu un aprīkojumu, lai veiktu nepieciešamās izejmateriālu un iepakojuma materiālu pārbaudes un testus, kā arī starpproduktu un gatavu produktu testēšanu, vai arī minētajai personai ir pieejama šāda laboratorija.

2. Attiecībā uz zālēm, ieskaitot tās, kas ievestas no trešajām valstīm, var izmantot laboratorijas, ar kurām noslēgts līgums, ja tas atļauts saskaņā ar šīs direktīvas 12. pantu un Direktīvas 2001/83/EK 20. panta b) punktu.

Attiecībā uz pētāmām zālēm sponsors nodrošina to, ka laboratorija, ar kuru noslēgts līgums, atbilst Direktīvas 2001/20/EK 9. panta 2. punktā minētā un kompetentās iestādes pieņemtā pieprasījuma saturam. Ja produktus ieved no trešajām valstīm, analītiskā pārbaude nav obligāta.

3. Izdarot gatavā produkta pēdējo kontroli pirms tā laišanas tirdzniecībā vai izplatīšanas, vai izmantošanas klīniskos pētījumos, kvalitātes kontroles sistēmā papildus analītiskajiem rezultātiem ņem vērā tādu būtisku informāciju kā ražošanas apstākļi, procesa laikā veikto pārbaūžu rezultāti, ražošanas dokumentu pārbaude un produkta atbilstība tā specifikācijām, ieskaitot galīgo iepakojumu.

4. Katras gatavās zāļu partijas paraugus saglabā vismaz vienu gadu pēc derīguma termiņa beigām.

Attiecībā uz pētāmām zālēm pienācīgus paraugus no katras neiekototu produktu partijas un galvenajiem iepakojuma komponentiem, kas izmantoti katrā gatavā produkta partijā, saglabā vismaz divus gadus pēc tā pēdējā klīniskā pētījuma pabeigšanas vai formālas pārtraukšanas, kurā partija tika izmantota, ņemot vērā garāko no periodiem.

Ja ražotājas dalībvalsts tiesību akti neparedz garāku periodu, ražošanas procesā izmantoto izejmateriālu paraugus, izņemot šķīdinātājus, gāzes un ūdeni, saglabā vismaz diskus gadus pēc produkta laišanas tirgū. Šo periodu var saīsināt, ja materiāla stabilitātes periods, kā norādīts atbilstošajā specifikācijā, ir īsāks. Visi šie paraugi paliek kompetento iestāžu rīcībā.

Ar kompetentās iestādes piekrišanu var paredzēt citus nosacījumus izejmateriālu un individuāli vai mazos daudzumos ražotu konkrētu produktu paraugu ņemšanai un uzglabāšanai vai, ja to uzglabāšana varētu radīt īpašas problēmas.

## 12. pants

### Pasūtījumu izpilde

1. Par jebkuru ražošanas darbību vai ar to saistītu darbību, ko veic saskaņā ar līgumu, jānoslēdz rakstisks līgums.

2. Līgumā skaidri definē katras puses pienākumus, jo īpaši labas ražošanas praksi, kas jāievēro izpildītājam, un veidu, kādā kvalificētā persona, kura atbildīga par katras partijas sertificēšanu, izpilda savus pienākumus.

3. Izpildītājs nedrīkst slēgt apakšlīgumu par viņam saskaņā ar līgumu uzticēto darbu, ja tas nav saņēmis rakstisku atļauju no pasūtītāja.

4. Izpildītājs ievēro labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes un pakļaujas kompetento iestāžu veiktajām pārbaudēm saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 11. pantu un Direktīvas 2001/20/EK 15. pantu.

## 13. pants

Sūdzības, produktu izņemšana no apgrozības un atkodēšana ārkārtas gadījumos

1. Attiecībā uz zālēm ražotājs ievieš sistēmu sūdzību uzskaitēi un izskatīšanai, vienlaicīgi ieviešot efektīvu sistēmu, lai tās zāles, kas atrodas izplatīšanas tīklā, ātri un jebkurā laikā varētu izņemt no apgrozības. Ražotājs uzskaita visas sūdzības par defektiem un veic to izmeklēšanu. Ražotājs informē kompetento iestādi par visiem defektiem, kuru dēļ varētu notikt izņemšana no apgrozības vai ārpuskārtas

piegāžu ierobežošana, un, ciktāl tas iespējams, norāda galamērķa valstis.

Jebkura izņemšana no apgrozības notiek saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 123. pantā minētajām prasībām.

2. Attiecībā uz pētāmām zālēm ražotājs, sadarbojoties ar sponsoru, ievieš sistēmu sūdzību uzskaitēi un izskatīšanai, vienlaicīgi ieviešot efektīvu sistēmu, lai tās pētāmās zāles, kas jau ir izplatīšanas tīklā, ātri un jebkurā laikā varētu izņemt no apgrozības. Ražotājs uzskaita un izmeklē visas sūdzības, kas attiecas uz defektiem, un informē kompetento iestādi par visiem defektiem, kuru dēļ varētu notikt izņemšana no apgrozības vai ārpuskārtas piegāžu ierobežošana.

Attiecībā uz pētāmām zālēm visas pētījumu veikšanas vietas identificē un, ciktāl tas iespējams, norāda galamērķa valstis.

Attiecībā uz pētāmām zālēm, kurām ir izsniegta tirdzniecības atļauja, pētāmo zāļu ražotājs, sadarbojoties ar sponsoru, informē tirdzniecības atļaujas turētāju par visiem defektiem, kas varētu attiekties uz zālēm, kurām izsniegta atļauja.

3. Ja tas nepieciešams pienācīgai izņemšanai no apgrozības, kā minēts 2. punktā, sponsors īsteno procedūru kodēto produktu ātrai atkodēšanai. Sponsors nodrošina to, ka procedūra atklāj kodētā produkta identitāti tikai tiktāl, ciktāl tas ir nepieciešams.

14. pants

Paškontrolē

Ražotājs īsteno atkārtotu paškontroli kā daļu no kvalitātes nodrošināšanas sistēmas, lai uzraudzītu labas ražošanas prakses īstenošanu un ievērošanu un ierosinātu vajadzīgos labošanas pasākumus. Šādu paškontroli un pēc tam pieņemtos

labošanas pasākumus dokumentē un saglabā.

15. pants

Marķēšana

Pētāmo zāļu marķējums ir tāds, lai nodrošinātu subjekta aizsardzību un izsekojamību šo produktu un pētījumu identificēšanas nolūkos un veicinātu pētāmo zāļu atbilstošu izmantošanu.

16. pants

Direktīvas 91/356/EEK atcelšana

Atceļ Direktīvu 91/356/EEK.

Norādes uz atcelto direktīvu saprot kā norādes uz šo direktīvu.

17. pants

Transponēšana

1. Dalībvalstīs stājas spēkā normatīvie un administratīvie akti, kas vajadzīgi, lai vēlākais līdz 2004. gada 30. aprīlim nodrošinātu atbilstību šai direktīvai. Dalībvalstis tūlīt dara zināmus Komisijai minēto aktu tekstus, kā arī minēto aktu un šīs direktīvas korelācijas tabulu.

Kad dalībvalstis pieņem minētos aktus, tajos ietver atsauci uz šo direktīvu vai arī šādu atsauci pievieno to oficiālai publikācijai. Dalībvalstis nosaka, kā izdarāma šāda atsauce.

2. Dalībvalstis dara Komisijai zināmus to savu tiesību aktu galvenos noteikumus, ko tās pieņem jomā, uz kuru attiecas šī direktīva.

18. pants

Stāšanās spēkā

Šī direktīva stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc publicēšanas Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī.

19. pants

Adresāti

Šī direktīva ir adresēta dalībvalstīm.

Briselē, 2003. gada 8. oktobrī

Komisijas vārdā -

Komisijas loceklis

Erkki Liikanen

[1] OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.

[2] OV L 159, 27.6.2003., 46. lpp.

[3] OV L 193, 17.7.1991., 30. lpp.

[4] OV L 121, 1.5.2001., 34. lpp.