

DIRECTIVA 2003/94/CE A COMISIEI

din 8 octombrie 2003

de stabilire a principiilor și orientărilor privind buna practică de fabricație cu privire la produsele medicamentoase de uz uman și medicamentele experimentale de uz uman

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene,

având în vedere Directiva Parlamentului European și Consiliului 2001/83/CE din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman¹, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 2003/63/CE², în special articolul 47,

întrucât:

(1) Toate produsele medicamentoase de uz uman fabricate sau importate în Comunitate, inclusiv cele destinate exportului, trebuie să fie fabricate în conformitate cu principiile și liniile directoare privind buna practică de fabricație.

(2) Aceste principii și orientări sunt stabilite de Directiva 91/365/CEE a Comisiei din 13 iunie 1991 de stabilire a principiilor și orientărilor privind buna practică de fabricație pentru produsele medicamentoase de uz uman³.

(3) Articolul 13 alineatul (3) din Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 privind apropierea actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunei practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman⁴ prevede elaborarea de orientări detaliate, în conformitate cu orientările privind buna practică de fabricație, referitoare la elementele de care trebuie să se țină seama la evaluarea medicamentelor experimentale de uz uman în vederea eliberării loturilor în Comunitate.

(4) Este prin urmare necesar ca dispozițiile Directivei 91/356/CEE să fie extinse și adaptate pentru a include buna practică de fabricație a medicamentelor experimentale.

(5) Dat fiind faptul că majoritatea dispozițiilor Directivei 91/356/CEE trebuie să fie modificate, este nevoie ca respectiva directivă să fie înlocuită, din motive de claritate.

(6) Pentru a asigura conformitatea cu principiile și orientările de bună practică de fabricație, este nevoie să se stabilească dispoziții detaliate privind inspecțiile efectuate de autoritățile competente și anumite obligații ale fabricantului.

(7) Toți fabricanții ar trebui să pună în practică un sistem efectiv de gestionare a calității operațiilor lor de producție, ceea ce impune aplicarea unui sistem de asigurare a calității farmaceutice.

(8) Principiile și orientările privind buna practică de fabricație trebuie să fie elaborate cu privire la gestionarea calității, personal, sedii și echipamente, documentație, producție, controlul calității, subcontractare, reclamații și retragerea produsului, cât și cu privire la auto-inspecții.

(9) Pentru a proteja ființele umane care participă la studiile clinice și a asigura posibilitatea de urmărire a medicamentelor experimentale este nevoie de dispoziții specifice privind etichetarea produselor respective.

(10) Măsurile prevăzute de prezenta directivă sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru produsele medicamentoase de uz uman, instituit prin articolul 121 al Directivei 2001/83/CE,

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

Articolul 1

Domeniu de aplicare

Prezenta directivă stabilește principiile și orientările privind buna practică de fabricație cu privire la produsele medicamentoase de uz uman a căror fabricație necesită autorizația menționată la articolul 40 din Directiva 2001/83/CE și produsele medicamentoase experimentale de uz uman a căror fabricație necesită autorizația menționată la articolul 13 din Directiva 2001/20/CE.

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentei directive, se aplică următoarele definiții:

1. „produs medicamentos” înseamnă orice produs care corespunde definiției de la articolul 1 alineatul (2) al Directivei 2001/83/CE;

¹ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

² JO L 159, 27.6.2003, p. 46.

³ JO L 193, 17.7.1991, p. 30.

⁴ JO L 121, 1.5.2001, p. 34.

2. „produs medicamentos experimental” înseamnă orice produs care corespunde definiției de la articolul 2 litera (d) al Directivei 2001/83/CE;

3. „fabricant” înseamnă orice persoană care desfășoară activități pentru care este nevoie de autorizația menționată la articolul 40 alineatele (1) și (3) din Directiva 2001/83/CE sau de autorizația menționată la articolul 13 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE;

4. „persoană calificată” înseamnă persoana menționată la articolul 48 din Directiva 2001/83/CE sau la articolul 13 alineatul (2) din Directiva 2001/20/CE;

5. „asigurarea calității farmaceutice” înseamnă totalitatea măsurilor organizatorice luate pentru a asigura ca produsele medicamentoase sau medicamentele experimentale să aibă calitatea corespunzătoare destinației lor;

6. „bună practică de fabricație” înseamnă acea parte a asigurării calității care asigură că produsele sunt produse și controlate în mod constant în conformitate cu standardele de calitate corespunzătoare destinației lor;

7. „camuflare” înseamnă camuflarea deliberată a identității unui produs medicamentos experimental în conformitate cu instrucțiunile sponsorului;

8. „divulgare” înseamnă divulgarea identității produsului care a făcut obiectul camuflării.

Articolul 3

Inspecții

(1) Prin intermediul inspecțiilor repetate menționate la articolul 111 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE cât și al inspecțiilor menționate la articolul 15 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE, statele membre asigură respectarea de către fabricanți a principiilor și orientărilor privind buna practică de fabricație stabilite de prezenta directivă. Statele membre iau în considerare, de asemenea culegerea, publicată de Comisie, a procedurilor comunitare privind inspecțiile și schimbul de informații.

(2) La interpretarea principiilor și orientărilor privind buna practică de fabricație, fabricanții și autoritățile competente iau în considerare orientările detaliate menționate de paragraful al doilea al articolului 47 din Directiva 2001/83/CE, publicate de Comisie în „Ghidul de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase și pentru produse medicamentoase experimentale”.

Articolul 4

Conformitatea cu buna practică de fabricație

(1) Fabricantul se asigură că operațiile de producție se efectuează în conformitate cu buna practică de fabricație și cu autorizația de fabricație. Prezenta dispoziție se aplică, de asemenea, produselor medicamentoase destinate în exclusivitate exportului.

(2) În ceea ce privește produsele medicamentoase și produsele medicamentoase experimentale importate din țări terțe, importatorul se asigură că produsele au fost fabricate în conformitate cu standarde cel puțin echivalente cu standardele de bună practică de fabricație stabilite de Comunitate.

În plus, importatorii produselor medicamentoase se asigură că aceste produse au fost fabricate de fabricanți autorizați legal în acest scop. Importatorii produselor medicamentoase se asigură că aceste produse au fost fabricate de fabricanți notificați autorităților competente și acceptați de autoritățile respective în acest scop.

Articolul 5

Conformitatea cu autorizația de introducere pe piață

(1) Fabricantul se asigură că toate operațiile de fabricație a produselor medicamentoase care fac obiectul unei autorizații de introducere pe piață se efectuează în conformitate cu informațiile furnizate în cererea de autorizație de introducere pe piață acceptată de autoritățile competente.

În cazul produselor medicamentoase experimentale, fabricantul se asigură că toate operațiile de fabricație se efectuează în conformitate cu informațiile furnizate de sponsor potrivit articolului 9 alineatul (2) din Directiva 2001/20/CE și acceptate de autoritățile competente.

(2) Fabricantul își revizuieste periodic metodele de fabricație pe baza progresului științific și tehnic și a evoluției produsului medicamentos experimental.

În cazul în care este necesară o modificare a dosarului autorizației de introducere pe piață sau a cererii menționate la articolul 9 alineatul (2) din Directiva 2001/20/CE, cererea de modificare se înaintează autorităților competente.

Articolul 6

Sistemul de asigurare a calității

Fabricantul stabilește și pune în practică un sistem eficace de asigurare a calității farmaceutice, care implică participarea activă a conducerii și personalului diverselor servicii în cauză.

Articolul 7

Personalul

(1) Fabricantul dispune, pentru fiecare unitate de producție, de personal în număr suficient, competent și

calificat pentru a-și atinge obiectivul de asigurare a calității farmaceutice.

(2) Sarcinile personalului de conducere și supraveghere, cât și ale persoanelor calificate care răspund de instituirea și aplicarea bunei practici de fabricație sunt stabilite în fișa postului. Relațiile de subordonare ierarhică sunt stabilite în organigramă. Organigramele și fișele postului se aprobă în conformitate cu procedurile interne ale fabricantului.

(3) Personalul menționat la alineatul (2) dispune de suficientă autoritate pentru a se achita de sarcinile sale în mod corespunzător.

(4) Personalul beneficiază de formare profesională inițială și continuă, a cărei eficacitate este verificată și care se referă în special la teoria și practica conceptului de asigurare a calității și de bună practică de fabricație cât și, dacă este cazul, la cerințele speciale de fabricație a produselor medicamentoase experimentale.

(5) Se stabilesc și se respectă programe de igienă adaptate activităților care urmează să fie efectuate. Aceste programe includ în special procedurile referitoare la sănătatea, practicile de igienă și îmbrăcămintea personalului.

Articolul 8

Incintele și echipamentele

(1) Incintele și echipamentele de fabricație sunt amplasate, concepute, construite, adaptate și întreținute în așa fel încât să corespundă destinației prevăzute.

(2) Incintele și echipamentele sunt dispuse, concepute și exploatate în așa fel încât să reducă la minim riscul de eroare și să permită curățarea și întreținerea eficace pentru a se evita contaminarea, contaminarea încrucișată și în general orice efecte adverse asupra calității produsului.

(3) Incintele și echipamentele care urmează să fie utilizate la operațiile de fabricație care sunt decisive pentru calitatea produselor sunt supuse condițiilor și omologării corespunzătoare.

Articolul 9

Documentația

(1) Fabricantul instituie și menține un sistem de documentație bazat pe specificații, formule de fabricație și instrucțiuni de prelucrare și ambalare, proceduri și evidențe care cuprind diversele operații de fabricație efectuate. Documentele sunt clare, fără greșeli și sunt ținute la zi. Fabricantul dispune de proceduri prestabilite pentru operațiile și condițiile generale de fabricație, cât și de documente specifice privind fabricația fiecărui lot. Acest set de documente permite trasarea istoricului fabricației fiecărui lot cât și a modificărilor introduse în

timpul punerii la punct a unui produs medicamentos experimental.

În cazul unui produs medicamentos, documentația de lot se păstrează timp de cel puțin un an după data de expirare a loturilor la care se referă sau cel puțin cinci ani după certificarea menționată la articolul 51 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, în cazul în care această perioadă este mai mare.

În cazul unui produs medicamentos experimental, se păstrează documentația de lot pe o perioadă de cel puțin cinci ani după încheierea sau întreruperea oficială a ultimului studiu clinic în care a fost utilizat lotul respectiv. Sponsorul sau titularul autorizației de introducere pe piață, în cazul în care este vorba de persoane diferite, răspunde de păstrarea evidențelor în conformitate cu cerințele autorizației de introducere pe piață și anexa I la Directiva 2001/83/CE, în cazul în care aceste evidențe sunt necesare pentru obținerea unei autorizații de introducere pe piață ulterioare.

(2) Atunci când se utilizează sisteme electronice, fotografice sau alte sisteme de prelucrare a datelor în locul documentelor scrise, fabricantul validează în primul rând aceste sisteme, demonstrând că datele vor fi stocate în mod corespunzător pe durata avută în vedere. Datele stocate cu ajutorul acestor sisteme pot fi accesate rapid în formă lizibilă și sunt furnizate autorităților competente, la cerere. Datele stocate pe suport electronic sunt protejate împotriva pierderii sau deteriorării cu ajutorul unor metode precum realizarea unor copii de rezervă și transferul pe un alt sistem de stocare, iar piste de audit sunt ținute la zi.

Articolul 10

Producția

(1) Diferitele operații de producție se efectuează în conformitate cu instrucțiuni și proceduri prestabilite și cu buna practică de fabricație. Mijloace suficiente și adecvate sunt disponibile pentru realizarea controalelor în timpul procesului de producție. Toate abaterile de la procedee și toate defectele produsului sunt documentate și investigate în profunzime.

(2) Se iau măsuri tehnice sau organizatorice adecvate pentru a se evita contaminarea încrucișată și încurcăturile. În cazul produselor medicamentoase experimentale, se acordă o atenție deosebită manipulării produselor în timpul și după orice operație de camuflare.

(3) În cazul produselor medicamentoase, toate procedeele de fabricație noi și toate modificările importante ale unui procedeu de fabricație sunt omologate. Etapele critice ale procedeele de fabricație sunt re-omologate în mod regulat.

(4) În cazul produselor medicamentoase experimentale, procedeul de fabricație este omologat în întregul său dacă este cazul, ținând seama de stadiul de realizare a

produsului. Se omologhează cel puțin etapele critice ale procedurii, precum sterilizarea. Toate etapele de proiectare și elaborare a procedurii de fabricație sunt documentate în întregime.

Articolul 11

Controlul calității

(1) Fabricantul stabilește și menține un sistem de control al calității, aflat sub autoritatea unei persoane care are calificările necesare și este independentă de producție.

Persoana respectivă are la dispoziție sau are acces la unul sau mai multe laboratoare de control al calității cu personalul și dotările adecvate pentru a efectua examinările și verificările necesare ale materiilor de bază, ale materialelor de ambalare precum și testarea produselor intermediare și finale.

(2) În cazul produselor medicamentoase, inclusiv cele importate din țări terțe, pot fi utilizate laboratoare externe pe bază de contract, în cazul în care acestea sunt autorizate în conformitate cu articolul 12 din prezenta directivă și cu articolul 20 litera (b) din Directiva 2001/83/CE.

În cazul produselor medicamentoase experimentale, sponsorul se asigură că laboratorul angajat pe bază de contract respectă cerințele cererii menționate la articolul 9 alineatul (2) din Directiva 2001/20/CE, astfel cum au fost acceptate de autoritatea competentă. Atunci când produsele sunt importate din țări terțe, controlul analitic nu este obligatoriu.

(3) În timpul controlului final al produsului finit, înainte ca el să fie lansat pentru vânzare sau distribuție sau utilizare în studii clinice, sistemul de control al calității ia în considerare, în plus față de rezultatele analitice, informațiile esențiale precum condițiile de producție, rezultatele controalelor din timpul fabricației, examinarea documentelor de fabricație și conformitatea produsului cu specificațiile, inclusiv ambalajul final finit.

(4) Mostre din fiecare lot de produse medicamentoase finite se păstrează timp de minim un an după data expirării.

În cazul unui produs medicamentos experimental, se păstrează suficiente mostre din fiecare lot de produse formulate în vrac cât și de componente esențiale de ambalare utilizate pentru fiecare lot de produse finite, timp de minim doi ani după încheierea sau întreruperea oficială a ultimului studiu clinic în care a fost utilizat lotul respectiv, în cazul în care această perioadă este mai mare.

În cazul în care legislația internă a statului membru de fabricație nu impune o perioadă mai mare, mostrele materiilor de bază, altele decât solvenții, gazele sau apa, utilizate în procesul de fabricație se păstrează minim doi

ani după lansarea produsului. Această perioadă poate fi redusă în cazul în care perioada de stabilitate a materialului, indicată în specificația corespunzătoare, este mai scurtă. Toate mostrele sunt ținute în permanență la dispoziția autorităților competente.

Prin înțelegere cu autoritatea competentă, pot fi stabilite și alte condiții privind eșantionarea și păstrarea materiilor de bază și a anumitor produse fabricate individual sau în cantități mici, sau atunci când depozitarea lor poate pune probleme deosebite.

Articolul 12

Activitățile pe bază de contract

(1) Orice operație de fabricație sau operație aferentă fabricației care este efectuată pe bază de contract face obiectul unui contract scris.

(2) Contractul definește în mod clar obligațiile fiecăreia dintre părți și, în special, respectarea bunei practici de fabricație de urmat de către contractant, cât și felul în care persoana calificată responsabilă de certificarea fiecărui lot trebuie să își îndeplinească atribuțiile sale.

(3) Contractantul nu subcontractează nici o parte a activității care i-a fost încredințată pe bază de contract fără acordul scris al părții care atribuie contractul.

(4) Contractantul respectă principiile și orientările privind buna practică de fabricație și se supune inspecțiilor efectuate de autoritățile competente în temeiul articolului 111 din Directiva 2001/83/CE și articolului 15 din Directiva 2001/20/CE.

Articolul 13

Reclamațiile, retragerea produsului și divulgarea de urgență

(1) În cazul produselor medicamentoase, fabricantul pune în aplicare un sistem de înregistrare și analiză a reclamațiilor, cât și un sistem eficace de retragere promptă și în orice moment a produselor medicamentoase aflate în rețeaua de distribuție. Fiecare reclamație privind defectele este înregistrată și examinată de fabricant. Fabricantul informează autoritatea competentă cu privire la orice defect care poate conduce la retragerea produsului sau la limitarea anormală a ofertei și indică, pe cât posibil, țările de destinație.

Retragerea se face în conformitate cu cerințele menționate la articolul 123 din Directiva 2001/83/CE.

(2) În cazul medicamentelor experimentale, fabricantul pune în aplicare împreună cu sponsorul un sistem de înregistrare și analiză a reclamațiilor, cât și un sistem eficace de retragere promptă și în orice moment a produselor medicamentoase care au ajuns deja în rețeaua de distribuție. Fabricantul înregistrează și

analizează fiecare reclamație privind un defect și informează autoritatea competentă despre orice defect care ar putea conduce la retragerea produsului sau la limitarea anormală a ofertei.

În cazul medicamentelor experimentale, se indică toate locurile unde se efectuează probe și pe cât posibil țările de destinație.

În cazul unui produs medicamentos experimental pentru care s-a emis o autorizație de introducere pe piață, fabricantul respectivului medicament, împreună cu sponsorul, informează pe titularul autorizației de introducere pe piață despre orice defect care ar putea să aibă legătură cu medicamentul autorizat.

(3) Sponsorul pune în aplicare o procedură de divulgare rapidă a produselor camuflate, atunci când acest lucru este necesar pentru o retragere promptă în conformitate cu alineatul (2). Sponsorul se asigură că procedura nu divulgă identitatea produsului camuflat decât în măsura în care acest lucru este necesar.

Articolul 14

Auto-inspecția

Fabricantul efectuează auto-inspecții repetate în cadrul sistemului de asigurare a calității pentru a urmări punerea în aplicare și respectarea bunei practici de fabricație și pentru a propune măsurile de remediere necesare. Fabricantul ține evidența acestor auto-inspecții și a măsurilor de remediere luate ulterior.

Articolul 15

Etichetarea

În cazul unui produs medicamentos experimental, etichetarea trebuie să asigure protecția subiectului și trasabilitatea, să permită identificarea produsului și a probei și să ușureze utilizarea corectă a produsului medicamentos experimental.

Articolul 16

Abrogarea Directivei 91/356/CEE

Se abrogă Directiva 91/356/CEE.

Trimiterile la directiva abrogată se interpretează ca trimiteri la prezenta directivă.

Articolul 17

Transpunerea

(1) Statele membre pun în aplicare actele cu putere de lege și actele administrative necesare pentru a se conforma prezentei directive până la 30 aprilie 2004. Statele membre comunică de îndată Comisiei textele actelor, precum și un tabel de corespondență între acele acte și dispozițiile prezentei directive.

Atunci când statele membre adoptă aceste acte, ele cuprind o trimitere la prezenta directivă sau sunt însoțite de o asemenea trimitere la data publicării lor oficiale. Statele membre stabilesc modalitatea de efectuare a acestei trimiteri.

(2) Comisiei îi sunt comunicate de statele membre textele dispozițiilor de drept intern pe care le adoptă în domeniul reglementat de prezenta directivă.

Articolul 18

Intrare în vigoare

Prezenta directivă intră în vigoare în a 20-a zi de la data publicării sale în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Articolul 19

Destinatari

Prezenta directivă se adresează statelor membre.

Adoptată la Bruxelles, 8 octombrie 2003

Pentru Comisie
Erkki LIIKANEN
Membre al Comisiei