

## DYREKTYWA KOMISJI 2003/94/WE

z dnia 8 października 2003 r.

**ustanawiająca zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań**

**(Tekst mający znaczenie dla EOG)**

KOMISJA WSPÓLNOT  
EUROPEJSKICH,

uwzględniając Traktat ustanawiający  
Wspólnotę Europejską,

uwzględniając dyrektywę 2001/83/WE  
Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6  
listopada 2001 r. w sprawie  
wspólnotowego kodeksu odnoszącego się  
do produktów leczniczych stosowanych u  
ludzi[1], ostatnio zmienioną dyrektywą  
Komisji 2003/63/WE[2], w szczególności  
jej art. 47,

a także mając na uwadze, co następuje:

(1) Wszystkie produkty lecznicze  
przeznaczone dla ludzi wytworzone lub  
przywiezione do Wspólnoty, w tym  
produkty lecznicze przeznaczone na  
wywóz, mają zostać wytworzone zgodnie z  
zasadami i wytycznymi dobrej praktyki  
wytwarzania.

(2) Te zasady oraz wytyczne wymienione  
są w dyrektywie Komisji 91/356/EWG z  
dnia 13 czerwca 1991 r. ustanawiającej  
zasady i wytyczne dobrej praktyki  
wytwarzania produktów leczniczych  
przeznaczonych dla ludzi[3].

(3) Artykuł 13 ust. 3 dyrektywy  
2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i  
Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie  
zbliżenia przepisów ustawowych,  
wykonawczych i administracyjnych  
Państw Członkowskich, odnoszących się  
do wdrożenia zasady dobrej praktyki  
klinicznej w prowadzeniu badań  
klinicznych produktów leczniczych  
przeznaczonych do stosowania przez

człowieka[4] wymaga sporządzenia  
szczegółowych wskazówek, zgodnych z  
wytycznymi w sprawie dobrej praktyki  
wytwarzania, przy uwzględnieniu  
elementów, jakie należy wziąć pod uwagę  
przy ocenie badanych produktów  
leczniczych przeznaczonych do stosowania  
u ludzi, w celu dopuszczenia partii we  
Wspólnocie.

(4) Z tego względu niezbędne jest  
rozszerzenie oraz dostosowanie przepisów  
dyrektywy 91/356/EWG w celu objęcia  
dobłą praktyką wytwarzania badanych  
produktów leczniczych.

(5) Ponieważ należy dostosować  
większość przepisów dyrektywy  
91/356/EWG, dla czytelności dyrektywę tę  
należy zastąpić inną.

(6) W celu zapewnienia zgodności z  
zasadami oraz wytycznymi dobrej praktyki  
wytwarzania niezbędne jest wydanie  
szczegółowych przepisów dotyczących  
dokonywania inspekcji przez właściwe  
organy oraz niektórych obowiązków  
wytwórcy.

(7) Wszyscy wytwórcy powinni skutecznie  
zarządzać jakością swoich działań  
wytwórczych, co wymaga uruchomienia  
systemu zapewniania jakości  
farmaceutycznej.

(8) Zasady i wytyczne dobrej praktyki  
wytwarzania powinny odnosić się do  
zarządzania jakością, personelu,  
pomieszczeń, wyposażenia, dokumentacji,  
produkcji, kontroli jakości, zamówień

zewnątrznych, skarg i wycofania produktów oraz inspekcji wewnętrznej.

(9) Dla ochrony ludzi objętych badaniami klinicznymi oraz zapewnienia oznakowania badanych produktów leczniczych niezbędne są przepisy szczególne, dotyczące ich etykietowania.

(10) Środki przewidziane w niniejszej dyrektywie są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, powołanego na podstawie art. 121 dyrektywy 2001/83/WE,

## PRZYJMUJE NINIEJSZĄ DYREKTYWĘ:

### Artykuł 1

#### Zakres

Niniejsza dyrektywa ustanawia zasady oraz wymagania dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, których wytwarzanie wymaga zezwolenia określonego w art. 40 dyrektywy 2001/83/WE oraz w odniesieniu do badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi, których wytwarzanie wymaga zezwolenia określonego w art. 13 dyrektywy 2001/20/WE.

### Artykuł 2

#### Definicje

Do celów niniejszej dyrektywy stosuje się następujące definicje:

- 1) "produkt leczniczy" oznacza jakikolwiek produkt, jak określono w art. 1 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE;
- 2) "badany produkt leczniczy" oznacza jakikolwiek produkt określony w art. 2 lit. d) dyrektywy 2001/20/WE;
- 3) "wytwórca" oznacza jakąkolwiek osobę zajmującą się jakimikolwiek działaniami,

dla których wykonywania wymagane jest zezwolenie określone w art. 40 ust. 1 oraz 3 dyrektywy 2001/83/WE lub wymagane jest zezwolenie określone w art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/20/WE;

4) "osoba wykwalifikowana" oznacza osobę określoną w art. 48 dyrektywy 2001/83/WE lub w art. 13 ust. 2 dyrektywy 2001/20/WE;

5) "zapewnianie jakości farmaceutycznej" oznacza ogół organizacyjnych ustaleń poczynionych w celu zapewnienia, że produkty lecznicze lub badane produkty lecznicze posiadają jakość wymaganą dla ich zamierzonego wykorzystania;

6) "dobra praktyka wytwarzania" oznacza część systemu zapewniania jakości, która zapewnia, że produkty są stale wytwarzane i kontrolowane zgodnie z normami jakości właściwymi dla ich zamierzonego wykorzystania;

7) "zatajenie" oznacza świadome ukrywanie tożsamości badanego produktu leczniczego zgodnie z instrukcjami sponsora;

8) "ujawnienie" oznacza ujawnienie tożsamości zatajonego produktu.

### Artykuł 3

#### Inspekcje

1. W drodze powtarzanych inspekcji określonych w art. 111 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE oraz w drodze inspekcji określonych w art. 15 ust. 1 dyrektywy 2001/20/WE Państwa Członkowskie zapewniają, że wytwórcy przestrzegają zasad oraz wytycznych dobrej praktyki wytwarzania przewidzianych w niniejszej dyrektywie. Państwa Członkowskie uwzględniają również zebrane, publikowane przez Komisję procedury inspekcji i wymiany informacji.

2. W celu wyjaśniania zasad oraz wytycznych dobrej praktyki wytwarzania wytwórcy oraz właściwe organy biorą pod uwagę szczegółowe wskazania ustalone w art. 47 dyrektywy 2001/83/WE, opublikowane przez Komisję w "Przewodniku dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych oraz badanych produktów leczniczych".

#### Artykuł 4

Zgodność z dobrą praktyką wytwarzania

1. Wytwórca zapewnia, że czynności wytwórcze przeprowadzane są zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania oraz zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Przepis ten stosuje się również do produktów leczniczych przeznaczonych na wywóz.

2. W odniesieniu do produktów leczniczych oraz badanych produktów leczniczych przywiezionych z państw trzecich importer zapewnia, że produkty zostały wytworzone zgodnie z normami, które są co najmniej ekwiwalentem norm dobrej praktyki wytwarzania ustanowionymi przez Wspólnotę.

Dodatkowo importer produktu leczniczego zapewnia, że takie produkty zostały wytworzone przez wytwórców odpowiednio upoważnionych do tego celu. Importer badanych produktów leczniczych zapewnia, że produkty te zostały wytworzone przez wytwórcę zgłoszonego właściwym organom oraz przez nie w tym celu zatwierdzonym.

#### Artykuł 5

Zgodność z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu

1. Wytwórca zapewnia, że wszystkie czynności wytwórcze produktów leczniczych, odnoszone do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przeprowadzone są zgodnie z wytycznymi przewidzianymi

dla wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zatwierdzonym przez właściwe organy.

W przypadku produktów leczniczych oraz badanych produktów leczniczych przywożonych z państw trzecich importer zapewnia, że wszystkie czynności wytwórcze przeprowadzane są zgodnie z informacjami dostarczonymi przez sponsora na mocy art. 9 ust. 2 dyrektywy 2001/20/WE zatwierdzonymi przez właściwe organy.

2. Wytwórca dokonuje regularnego przeglądu swoich metod wytwórczych, uwzględniając postęp naukowo-techniczny oraz tendencje rozwojowe w badaniach produktów medycznych.

Jeśli niezbędne są zmiany w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu albo zmiany we wniosku wymienionym w art. 9 ust. 2 dyrektywy 2001/20/WE, wniosek o dokonanie zmian przedkłada się właściwym organom.

#### Artykuł 6

System zapewniania jakości

Wytwórca ustanawia oraz wprowadza w życie skuteczny system zapewnienia jakości farmaceutycznej, obejmujący czynne uczestnictwo zarządu oraz personelu innych jednostek.

#### Artykuł 7

Personel

1. W każdym miejscu wytwarzania wytwórca posiada wystarczającą ilość kompetentnego i odpowiednio wykwalifikowanego personelu do swojej dyspozycji w celu osiągnięcia celu, jakim jest zapewnienie jakości farmaceutycznej.

2. Obowiązki personelu kierowniczego, nadzorczego, w tym osób wykwalifikowanych, odpowiedzialnych za wprowadzenie w życie i zarządzanie dobrą

praktyką wytwarzania, są określone w zakresach obowiązków pracowniczych. Hierarchię i podporządkowanie określa regulamin organizacyjny. Regulaminy i zakresy obowiązków zatwierdza się zgodnie z procedurami stosowanymi u wytwórcy.

3. Personel określony w ust. 2 powinien mieć wystarczające uprawnienia do prawidłowego wykonywania swoich obowiązków.

4. Personel poddawany jest szkoleniom początkowym i ciągłym o sprawdzanej skuteczności, obejmujących w szczególności teorię i wdrażanie metod zapewniania jakości oraz dobrej praktyki wytwarzania, a także, gdy zachodzi potrzeba, szczególnych wymogów dla wytwarzania badanych produktów leczniczych.

5. Ustanawia się programy higieny dostosowane do wykonywanych obowiązków, które należy wdrażać i których należy przestrzegać. Programy w szczególności obejmują postępowania odnoszące się do zdrowia, praktyk higienicznych i odzieży personelu.

## Artykuł 8

### Pomieszczenia oraz sprzęt

1. Pomieszczenia i sprzęt produkcyjny są rozmieszczane, zaprojektowane, skonstruowane, dostosowane i konserwowane tak, aby nadawały się do przeprowadzenia zamierzonych czynności.

2. Pomieszczenia oraz sprzęt produkcyjny są rozłokowane, zaprojektowane oraz obsługiwane w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko błędu oraz w celu umożliwienia skutecznego czyszczenia oraz konserwacji w celu uniknięcia zanieczyszczeń oraz zanieczyszczeń krzyżowych oraz ogólnie, wywierania niekorzystnego wpływu na jakość produktu.

3. Pomieszczenia oraz sprzęt, które mają być wykorzystane w działaniach wytwarzania, mające zasadnicze znaczenie, jeśli chodzi o jakość produktów, podlegają odpowiedniemu kwalifikowaniu oraz zatwierdzeniu.

## Artykuł 9

### Dokumentacja

1. Wytwórca ustanawia oraz utrzymuje system dokumentacji na podstawie specyfikacji, formuły wytwarzania oraz instrukcji przetwarzania oraz pakowania, procedur i protokołów obejmujących różne wykonywane czynności wytwórcze. Dokumenty są jasne, wolne od błędów oraz uaktualniane. Określone z góry procedury dotyczące ogólnych czynności wytwórczych i warunków powinny być dostępne, wraz ze szczególnymi dokumentami każdej partii dla wytwórcy. Ten zestaw dokumentów umożliwia prześledzenie historii wytworzenia każdej partii oraz zmian wprowadzonych w trakcie rozwoju badanego produktu leczniczego.

Dokumentację partii danego produktu leczniczego przechowuje się przynajmniej przez pięć lat po upływie okresu ważności partii, do której się ona odnosi, lub przynajmniej przez pięć lat po certyfikacji określonej w art. 51 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.

W odniesieniu do badanych produktów leczniczych dokumentacja partii produktu przechowywana jest przynajmniej przez pięć lat po zaprzestaniu lub zakończeniu ostatniego badania klinicznego, w którym wykorzystywana była partia. Sponsor lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli są to inne podmioty, są odpowiedzialni za zapewnienie, że dokumentacja jest przechowywana zgodnie z warunkami, jakie są wymagane dla pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy

2001/83/WE, jeżeli jest to wymagane w odniesieniu do późniejszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2. Jeśli zamiast dokumentów pisemnych wykorzystywane są elektroniczne, fotograficzne lub inne systemy przetwarzania danych, wytwórca najpierw zatwierdza systemy przez wskazanie, że dane będą prawidłowo przechowywane w trakcie przewidzianego okresu przechowywania. Dane przechowywane przez te systemy są łatwo dostępne w czytelnej formie oraz są dostarczane właściwym organom na ich wniosek. Dane przechowywane w postaci elektronicznej są chronione przed utratą lub uszkodzeniem danych, przez takie metody jak powielanie lub tworzenie kopii zapasowych oraz przekazywanie ich do innego systemu archiwizacji danych; utrzymuje się również próby kontrolne.

#### Artykuł 10

##### Produkcja

1. Różne działania produkcyjne przeprowadzane są zgodnie z uprzednio ustalonymi instrukcjami i procedurami oraz zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania. Odpowiednie i wystarczające zasoby udostępnia się w odniesieniu do kontroli wykonywanej podczas produkcji. Wszystkie odchylenia w ramach procesu produkcji są dokumentowane oraz starannie badane.

2. Podejmowane są właściwe środki techniczne lub organizacyjne w celu uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych i zmieszania. W przypadku badanych produktów leczniczych szczególną uwagę zwraca się na obchodzenie się z produktami w trakcie lub po zakończeniu jakichkolwiek czynności zatajenia.

3. W odniesieniu do produktów leczniczych jakiegokolwiek nowe wytwarzanie lub istotna zmiana w procesie produkcyjnym produktu leczniczego

podlega zatwierdzeniu. Najważniejsze fazy procesu wytwarzania są regularnie ponownie zatwierdzane.

4. W odniesieniu do badanych produktów leczniczych proces wytwarzania jest zatwierdzany w całości w zakresie, w jakim jest to właściwe, biorąc pod uwagę stan rozwoju produktu. Zatwierdzane są przynajmniej etapy najważniejszego procesu, takie jak sterylizacja. Wszystkie kroki w ramach projektowania oraz rozwoju procesu wytwarzania są w pełni udokumentowane.

#### Artykuł 11

##### Kontrola jakości

1. Wytwórca ustanawia oraz utrzymuje system kontroli jakości znajdujący się w zakresie odpowiedzialności osoby, która posiada wymagane kwalifikacje oraz jest niezależna od produkcji.

Osoba ta dysponuje lub posiada dostęp do jednego lub większej ilości laboratoriów kontroli jakości, posiadającego odpowiedni personel oraz odpowiednio wyposażonego, w celu przeprowadzania niezbędnych badań i testów materiałów wyjściowych oraz opakowań, a także testowania pośrednich i gotowych wyrobów.

2. W odniesieniu do produktów leczniczych, w tym tych przywożonych z państw trzecich, laboratoria, którym zlecono wykonanie zamówienia, mogą być wykorzystywane zgodnie z art. 12 niniejszej dyrektywy oraz art. 20 lit. b) dyrektywy 2001/83/WE.

W odniesieniu do badanych produktów leczniczych sponsor zapewnia, że laboratorium, któremu zlecono wykonanie zamówienia, spełnia wymagania treści wniosku określonego w art. 9 ust. 2 dyrektywy 2001/20/WE, zatwierdzonego przez właściwe organy. Jeśli produkty są przywożone z państw trzecich, kontrola analityczna nie jest obowiązkowa.

3. Podczas końcowej kontroli gotowych produktów przed dopuszczeniem ich do sprzedaży lub dystrybucji, lub do wykorzystywania w próbach klinicznych, system kontroli jakości oprócz wyników analiz uwzględnia podstawowe informacje, takie jak informacje o warunkach produkcji, wynikach kontroli przeprowadzanej podczas produkcji, badaniu dokumentów wytwarzania oraz zgodności produktu z jego specyfikacjami, włączając w to opakowanie końcowe.

4. Próbkę każdej partii gotowych produktów leczniczych przechowuje się przez co najmniej rok od terminu wygaśnięcia okresu ważności produktów.

W odniesieniu do badanego produktu leczniczego wystarczające próbki każdej partii produktów wyprodukowanych luzem oraz kluczowych części składowych opakowań wykorzystywanych w odniesieniu do każdej partii produktu gotowego przechowywane są przynajmniej przez dwa lata po zakończeniu lub formalnym zaprzestaniu przeprowadzania ostatniego badania klinicznego, w którym partia została wykorzystana, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.

Jeśli na podstawie przepisów prawa Państwa Członkowskiego wytwarzania nie jest wymagany dłuższy okres, próbki materiałów wyjściowych innych niż rozpuszczalniki, gazy lub woda wykorzystane w procesie wytwarzania są przechowywane przez okres co najmniej dwóch lat po dopuszczeniu produktu do obrotu. Okres ten może zostać skrócony, jeżeli okres stabilności materiału, wskazany w odpowiedniej specyfikacji, jest krótszy. Wszystkie te próbki przechowuje się do dyspozycji właściwych organów.

Inne warunki mogą zostać określone w drodze umowy z właściwymi organami, w odniesieniu do pobierania próbek oraz przechowywania materiałów wyjściowych oraz niektórych produktów wytworzonych

indywidualnie lub w małych ilościach lub jeśli ich składowanie mogłoby wywołać szczególne problemy.

## Artykuł 12

Praca zlecona do wykonania w ramach zamówienia

1. Jakikolwiek działania wytwarzania lub działania powiązane z nimi, które są przeprowadzane w ramach zamówienia, są przedmiotem pisemnej umowy.

2. Umowa określa wyraźnie obowiązki każdej ze stron oraz określa w szczególności przestrzeganie dobrej praktyki wytwarzania przez wykonawcę oraz sposób, w jaki wykwalifikowana osoba odpowiedzialna za certyfikację każdej partii ma spełniać swoje obowiązki.

3. Wykonawca umowy nie może zlecać podwykonawcy wykonania żadnej pracy powierzonej mu przez zleceniodawcę bez pisemnego upoważnienia udzielonego przez zleceniodawcę.

4. Wykonawca spełnia wymagania zasad oraz wytycznych dobrej praktyki wytwarzania oraz podlega inspekcjom przeprowadzanym przez właściwe organy na podstawie art. 111 dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 15 dyrektywy 2001/20/WE.

## Artykuł 13

Skargi, wycofywanie produktów oraz nadzwyczajne ujawnienie

1. W przypadku produktów leczniczych wytwórca wprowadza w życie system rejestracji oraz dokonywania przeglądu skarg, łącznie ze skutecznym systemem wycofywania, bezzwłocznie oraz w każdym momencie produktów leczniczych z sieci dystrybucji. Wszelkie skargi dotyczące wady produktu są rejestrowane oraz badane przez wytwórcę. Wytwórca powiadamia właściwy organ o

jakichkolwiek wadach, które mogą powodować wycofanie lub nienormalne ograniczenie dostaw, oraz, w zakresie, w jakim jest to możliwe, wskazuje kraje przeznaczenia.

Wszelkie wycofania dokonywane są zgodnie z wymaganiami określonymi w art. 123 dyrektywy 2001/83/WE.

2. W przypadku badanych produktów leczniczych wytwórca we współpracy ze sponsorem wprowadza w życie system rejestrowania oraz dokonywania przeglądu łącznie ze skutecznym systemem bezzwłocznego oraz dokonywanego w każdym momencie wycofywania badanych produktów leczniczych, które już zostały wprowadzone do sieci dystrybucji. Wytwórca rejestruje oraz bada wszelkie skargi dotyczące wad oraz powiadamia właściwy organ o jakiegokolwiek wadzie, która może spowodować wycofanie lub nienormalne ograniczenie dostaw.

W przypadku badanych produktów leczniczych wszystkie miejsca, w których przeprowadzane są próby, są identyfikowane oraz, o ile to możliwe, wskazywane są kraje przeznaczenia.

Wytwórca badanego produktu leczniczego we współpracy ze sponsorem powiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w przypadku badanych produktów leczniczych, w odniesieniu do których zostało wydane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, o jakichkolwiek wadach, które mogłyby być związane z dopuszczonym produktem leczniczym.

3. Sponsor wprowadza w życie procedurę dotyczącą szybkiego ujawniania zatajonych produktów, w przypadku gdy jest to niezbędne, w odniesieniu do bezzwłocznego wycofania, jak określono w ust. 2. Sponsor zapewnia, że procedura ujawnia tożsamość zatajonego produktu tylko w takim zakresie, w jakim jest to niezbędne.

## Artykuł 14

### Kontrola wewnętrzna

Wytwórca przeprowadza powtarzające się kontrole wewnętrzne jako część systemu zapewniania jakości, w celu monitorowania realizowania i przestrzegania dobrej praktyki wytwarzania oraz proponowania jakichkolwiek niezbędnych działań naprawczych. Dokumentacje takich kontroli wewnętrznych oraz wszelkich później podjętych działań naprawczych są przechowywane.

## Artykuł 15

### Etykietowanie

W przypadku badanego produktu leczniczego etykietowanie zapewnia ochronę przedmiotu oraz możliwość śledzenia w celu umożliwienia zidentyfikowania produktu i próby, a także w celu ułatwienia właściwego stosowania badanego produktu leczniczego.

## Artykuł 16

### Uchylenie dyrektywy 91/356/EWG

Dyrektywa 91/356/EWG traci moc.

Odniesienia do uchylonej dyrektywy traktuje się jak odniesienia do niniejszej dyrektywy.

## Artykuł 17

### Transpozycja

1. Państwa Członkowskie wprowadzają w życie przepisy ustawowe, wykonawcze i administracyjne, niezbędne do wykonania niniejszej dyrektywy najpóźniej do dnia 30 kwietnia 2004 r. i niezwłocznie przekazują Komisji tekst przepisów oraz tabelę korelacji między tymi przepisami a przepisami niniejszej dyrektywy.

Przepisy przyjęte przez Państwa Członkowskie zawierają odniesienie do niniejszej dyrektywy lub odniesienie takie towarzyszy ich urzędowej publikacji. Metody dokonywania takiego odniesienia określone są przez Państwa Członkowskie.

2. Państwa Członkowskie przekazują Komisji teksty podstawowych przepisów prawa krajowego, przyjętych w dziedzinach objętych niniejszą dyrektywą.

Artykuł 18

Wejście w życie

Niniejsza dyrektywa wchodzi w życie dwudziestego dnia po jej opublikowaniu w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej.

Artykuł 19

Adresaci

Niniejsza dyrektywa skierowana jest do Państw Członkowskich.

Sporządzono w Brukseli, dnia 8 października 2003 r.

W imieniu Komisji

Erikk LIIKANEN

Członek Komisji



[1] Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 67.

[2] Dz.U. L 159 z 27.6.2003, str. 46.

[3] Dz.U. L 193 z 17.7.1991, str. 30.

[4] Dz.U. L 121 z 1.5.2001, str. 34.