

ДИРЕКТИВИ

ДИРЕКТИВА (ЕС) 2017/1572 НА КОМИСИЯТА

от 15 септември 2017 година

за допълнение на Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета по отношение на принципите и насоките за добра производствена практика при лекарствените продукти за хуманна употреба

(текст от значение за ЕИП)

ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ,

като взе предвид Договора за функционирането на Европейския съюз,

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 ⁽¹⁾, и по-специално член 47, първа алинея от нея,

като има предвид, че:

- (1) Директива 2003/94/ЕО на Комисията ⁽²⁾ се прилага и за лекарствените продукти за хуманна употреба, и за изпитваните лекарствени продукти за хуманна употреба.
- (2) В съответствие с член 63, параграф 1 от Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета ⁽³⁾ Комисията е упълномощена да приеме делегиран акт за определяне на принципите за добра производствена практика при изпитваните лекарствени продукти за хуманна употреба. Поради това е необходимо разпоредбите на Директива 2003/94/ЕО да бъдат адаптирани, като бъдат заличени препратките към изпитваните лекарствени продукти за хуманна употреба.
- (3) Определението за система за качество при производството на фармацевтични продукти и някои други термини следва да бъдат актуализирани, така че да отразяват промените в световен план или действителната употреба на въпросните термини от страна на инспекторите и производителите.
- (4) Всички произведени или внесени в Съюза лекарствени продукти за хуманна употреба, включително предназначения за износ лекарствени продукти, следва да се произвеждат в съответствие с принципите и насоките за добра производствена практика. За да може обаче производителят да постигне съответствие с тези принципи и насоките, е необходимо да се осигури сътрудничеството между него и притежателя на разрешението за употреба, когато двамата са различни правни субекти. Задълженията на производителя и на притежателя на разрешението за употреба един към друг следва да бъдат определени в техническо споразумение между тях.
- (5) Производителят на лекарствени продукти трябва да гарантира, че те отговарят на предвидената за тях употреба, съответстват на изискванията, посочени в разрешението за употреба, и не излагат пациентите на риск поради неотговарящо на изискванията качество. За да постигне по надежден начин целта за качество, производителят трябва да внедри комплексно проектирана и правилно изпълнена система за качество при производството на фармацевтични продукти, която да обхваща добрата производствена практика и управлението на риска при качеството.
- (6) За осигуряване на съответствие с принципите и насоките за добра производствена практика е необходимо да бъдат установени подробни разпоредби относно инспекциите от страна на компетентните органи и относно някои задължения на производителя.
- (7) Необходимо е да се гарантира, че всички лекарствени продукти на територията на ЕС съответстват на едни и същи стандарти за качество; поради това лекарствените продукти, внесени в Съюза, следва да бъдат произведени в съответствие със стандарти, които са най-малкото равностойни на стандартите за добра производствена практика, определени в Съюза.

⁽¹⁾ ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

⁽²⁾ Директива 2003/94/ЕО на Комисията от 8 октомври 2003 г. относно установяване на принципи и насоки за добра производствена практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба и изпитваните лекарствени продукти за хуманна употреба (ОВ L 262, 14.10.2003 г., стр. 22).

⁽³⁾ Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 г. относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО (ОВ L 158, 27.5.2014 г., стр. 1).

- (8) За да се гарантира последователното прилагане на принципите за добра производствена практика, производителите на лекарствени продукти за хуманна употреба и инспекторите следва да вземат под внимание ръководствата, посочени в член 47, втора алинея от Директива 2001/83/ЕО. При лекарствените продукти за модерна терапия обаче следва да се прилагат насоките, посочени в член 5 от Регламент (ЕО) № 1394/2007⁽¹⁾. Следва да се разработят принципи и насоки за добра производствена практика при лекарствените продукти за хуманна употреба по отношение на управлението на качеството, персонала, помещенията и оборудването, документирането, производството, контрола на качеството, операциите, възложени на външни изпълнители, жалбите и изземването на продукти и самоинспекциите. Що се отнася до лекарствените продукти за модерна терапия, тези принципи и насоки следва да бъдат адаптирани към специфичните характеристики на тези продукти в съответствие с основан на риска подход.
- (9) Поради това, че много от разпоредбите на Директива 2003/94/ЕО трябва да бъдат преработени, с оглед постигането на яснота посочената директива следва да бъде отменена.
- (10) Мерките, предвидени в настоящата директива, са в съответствие със становището на Постоянния комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба,

ПРИЕ НАСТОЯЩАТА ДИРЕКТИВА:

Член 1

Предмет

В настоящата директива се определят принципите и насоките за добра производствена практика при лекарствените продукти за хуманна употреба, за чието производство или внос се изисква разрешението, посочено в член 40 от Директива 2001/83/ЕО.

Член 2

Определения

За целите на настоящата директива се прилагат следните определения:

- (1) „производител“ означава всяко лице, занимаващо се с дейности, за които се изисква разрешението, посочено в член 40, параграфи 1 и 3 от Директива 2001/83/ЕО;
- (2) „система за качество при производството на фармацевтични продукти“ означава общата съвкупност от всички организационни мерки, предприети с цел да се гарантира, че качеството на лекарствените продукти е изискуемото за употребата, за която същите са предназначени;
- (3) „добра производствена практика“ означава частта от системата за осигуряване на качеството, която гарантира, че лекарствените продукти трайно се произвеждат, внасят и контролират в съответствие със стандартите за качество, отговарящи на употребата, за която те са предназначени.

Член 3

Инспекции

1. Посредством многократните инспекции, посочени в член 111, параграф 1а от Директива 2001/83/ЕО, държавите членки гарантират, че производителите, получили разрешение в съответствие с член 40, параграфи 1 и 3 от Директива 2001/83/ЕО, спазват установените с настоящата директива принципи и насоките за добра производствена практика.

Държавите членки вземат също така под внимание публикувания от Комисията сборник с процедури за извършване на инспекции и обмен на информация в Съюза.

2. При тълкуването на принципите и насоките за добра производствена практика производителите и компетентните органи вземат под внимание подробното ръководство, посочено в член 47, втора алинея, от Директива 2001/83/ЕО. При лекарствените продукти за модерна терапия се отчитат насоките относно добрата производствена практика, специфични за лекарствените продукти за модерна терапия, посочени в член 5 от Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета относно лекарствените продукти за модерна терапия.

⁽¹⁾ Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета от 13 ноември 2007 г. относно лекарствените продукти за модерна терапия и за изменение на Директива 2001/83/ЕО и на Регламент (ЕО) № 726/2004 (ОВ L 324, 10.12.2007 г., стр. 121).

3. Държавите членки създават и прилагат в своите инспекторати правилно проектирана система за качество, която служителите и ръководството на инспекторатите спазват. Системата за качество се актуализира както е необходимо.

Член 4

Съответствие с добрата производствена практика

1. Държавите членки гарантират, че производителите извършват производствените операции в съответствие с добрата производствена практика и с разрешението за производство. Настоящата разпоредба се прилага и по отношение на лекарствените продукти, предназначени изключително за износ.

2. За лекарствени продукти, които се внасят от трети държави, държавите членки гарантират, че продуктите са произведени в съответствие със стандарти, които са най-малкото равностойни на стандартите за добра производствена практика, определени в Съюза, и че продуктите са произведени от производители, които имат съответното разрешение за това.

Член 5

Съответствие с разрешението за употреба

1. Държавите членки гарантират, че всички производствени операции или операции по вноса на лекарствени продукти, за които се изисква разрешение за употреба, се извършват от производителите в съответствие с информацията, съдържаща се в заявлението за издаване на разрешението за употреба.

2. Държавите членки задължават производителите редовно да правят преглед на своите производствени методи в светлината на научния и технически прогрес.

При необходимост от внасяне на изменение в документацията за издаване на разрешение за употреба изменението се извършва в съответствие с предвиденото в член 23б от Директива 2001/83/ЕО.

Член 6

Система за качество при производството на фармацевтични продукти

Държавите членки гарантират, че производителите разработват, въвеждат и поддържат ефективна система за качество при производството на фармацевтични продукти, в която активно участват висшето ръководство и служителите от различните отдели.

Член 7

Персонал

1. Производителят има задължението във всеки производствен обект или обект за осъществяване на внос да разполага с достатъчен на брой компетентен персонал, притежаващ необходимата квалификация, за да може да постигне целите на системата за качество при производството на фармацевтични продукти.

2. Задълженията на ръководния и надзорния персонал, включително на квалифицираните специалисти, посочени в член 48 от Директива 2001/83/ЕО, отговарящи за въвеждането и прилагането на добрата производствена практика, се определят в длъжностни характеристики. Йерархичните отношения се определят в органиграма. Органиграмите и длъжностните характеристики се одобряват в съответствие с вътрешните процедури на производителя.

3. На посочения в параграф 2 персонал се предоставят достатъчни правомощия за правилното изпълнение на неговите задължения.

4. На персонала се осигурява първоначално и последващо обучение, чиято ефективност се проверява и което обхваща по-специално теорията и практическото прилагане на концепцията за осигуряване на качеството и добра производствена практика.

5. Разработват се и се съблюдават програми за хигиена, адаптирани към извършваните дейности. Те включват по-специално процедури, които се отнасят до здравето, хигиенните практики и облеклото на персонала.

Член 8

Помещения и оборудване

1. Що се отнася до помещенията и производственото оборудване, производителят има задължението да гарантира, че те се разполагат, проектират, изграждат, адаптират и поддържат така, че да отговарят на предвидените операции.
2. Държавите членки изискват помещенията и производственото оборудване да се разполагат, проектират и използват така, че да се сведе до минимум рискът от грешки и да се даде възможност за ефективно почистване и поддържане с цел избягване на замърсяването, кръстосаното замърсяване и като цяло на всички неблагоприятни влияния върху качеството на продукта.
3. Помещенията и оборудването, които се използват за производствените операции или операциите по вноса и имат критично значение за качеството на продуктите, се подлагат на подходяща атестация и подходящо валидиране.

Член 9

Документиране

1. Производителят има задължението да създаде и поддържа система за документиране, основана на спецификации, производствени формули и производствени и опаковъчни инструкции, процедури и протоколи, отнасящи се до различните производствени операции, които се извършват. Системата за документиране трябва да гарантира качеството и пълнотата на данните. Документите трябва да бъдат ясни и без грешки и да се поддържат в актуален вид. Осигурява се наличие на предварително разработени процедури за основните производствени операции и условия, както и конкретни документи за производството на всяка партида. Наборът от документи трябва да дава възможност да се проследи историята на производството на всяка партида.

От производителя се изисква да съхранява партидната документация в продължение на поне една година след изтичане на срока на годност на партидата, за която се отнася документацията, или в продължение на поне пет години след посоченото в член 51, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО сертифициране, като се взема по-дългият от двата периода.

2. При използване на електронни, фотографски или други системи за обработка на данни вместо писмени документи от производителя се изисква първо да валидира системите, като демонстрира, че данните ще бъдат правилно съхранявани за очаквания период на съхранение. Съхраняваните чрез такива системи данни трябва да могат да се извличат лесно в четлив формат и се предоставят на компетентните органи при поискване. Електронно съхраняваните данни се защитават срещу незаконен достъп, загуба или повреждане на данните с методи като дублиране или създаване на резервни копия и прехвърляне в друга система за съхранение, като се поддържат одитните пътеки.

Член 10

Производство

1. Държавите членки гарантират, че производителите извършват различните производствени операции съгласно предварително установени инструкции и процедури и в съответствие с добрата производствена практика. За проверки по време на производството се предоставят подходящи и достатъчни ресурси. Всички технологични отклонения и дефекти на продуктите се документират и проучват внимателно.
2. От производителите се изисква да вземат подходящи технически и организационни мерки за избягване на кръстосаното замърсяване и непреднамереното смесване на вещества.
3. Всяко ново производство или съществена промяна в процеса на производство на лекарствен продукт се валидира. Критичните етапи на производствените процеси периодично се валидират повторно.

Член 11

Контрол на качеството

1. Производителят има задължението да създаде и поддържа система за контрол на качеството, за която да отговаря притежавашо необходимата квалификация и независимо от производството лице.

Въпросното лице трябва да разполага със или има осигурен достъп до една или повече лаборатории за контрол на качеството, разполагащи с подходящ персонал и оборудване за провеждане на необходимите проверки и изпитвания на изходни материали и опаковъчни материали и изпитвания на междинни и готови продукти.

2. За лекарствените продукти, включително за внесените от трети държави, може да се използват външни лаборатории, с които е сключен договор, ако същите са одобрени в съответствие с член 12 от настоящата директива и член 20, буква б) от Директива 2001/83/ЕО.

3. При провеждането на заключителния контрол на готовия продукт преди пускането му за продажба или дистрибуция системата за контрол на качеството отчита, освен резултатите от аналитичния контрол, съществена информация като условията на производство, резултатите от проверките по време на производството, прегледа на производствената документация и съответствието на продукта с неговите спецификации, включително крайната опаковка в завършен вид.

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

Пробите от използваните в производствения процес изходни материали, с изключение на разтворители, газове или вода, се съхраняват за не по-малко от две години след пускането 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

Операции, възложени на външни изпълнители

1. Държавите членки изискват всяка производствена операция, операция по вноса или операция, имаща отношение към производството, която е възложена на външен изпълнител, да бъде предмет на писмен договор.

2. В договора се определят 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 сертифицирането на партидите квалифицирано лице, посочено в член 48 от Директива 2001/83/ЕО, изпълнява своите отговорности.

3. Изпълнителят по договора не възлага на подизпълнители нито една от дейностите, които са му възложени с договора, без да е получил писмено разрешение от възложителя по договора.

4. Изпълнителят по договора спазва принципите и насоките за добра производствена практика, приложими към съответните операции и определени в Съюза, и приема извършването на инспекции, провеждани от компетентните органи в съответствие с член 111 от Директива 2001/83/ЕО.

Член 13

Жалби и изземване на продукти

1. Държавите членки гарантират, че производителите прилагат система за документиране и разглеждане на жалби, както и ефективна система за изземване, бързо и по всяко време, на лекарствени продукти от търговската мрежа. Всяка жалба във връзка с дефект се документира и проучва от производителя. От производителя се изисква да информира компетентния орган и, ако е приложимо, притежателя на разрешението за употреба за всеки дефект, който може да бъде причина за изземване или неестествено ограничаване на доставките, и, доколкото е възможно, да посочи държавите на местоназначение.

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

Член 14

Самоинспектиране

От производителя се изисква да извършва многократни самоинспекции като част от системата за качество при производството на фармацевтични продукти, за да следи за прилагането и спазването на добрата производствена практика, и да предлага всякакви необходими корективни мерки и/или превантивни действия. Самоинспекциите и последвалите ги корективни мерки се документират.

Член 15

Отмяна на Директива 2003/94/ЕО

Директива 2003/94/ЕО се отменя шест месеца след датата на публикуване в *Официален вестник на Европейския съюз* на съобщението, посочено в член 82, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 536/2014, или считано от 1 април 2018 г., като се взема по-късната от двете дати.

Позоваванията на отменената директива се считат за позовавания на настоящата директива и на Делегиран регламент (ЕО) 2017/1569 на Комисията ⁽¹⁾ и се четат в съответствие с таблицата на съответствието, дадена в приложението.

Член 16

Транспониране

1. Държавите членки приемат и публикуват не по-късно от [31 март 2018 г.] законовите, подзаконовите и административните разпоредби, необходими, за да се съобразят с настоящата директива. Те незабавно съобщават на Комисията текста на тези разпоредби.

Те започват да прилагат тези разпоредби шест месеца след датата на публикуване в *Официален вестник на Европейския съюз* на съобщението, посочено в член 82, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 536/2014, или от 1 април 2018 г., като се взема по-късната от двете дати.

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 законодателство, които приемат в областта, уредена с настоящата директива.

Член 17

Влизане в сила

Настоящата директива влиза в сила на двадесетия ден след деня на публикуването ѝ в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Член 18

Адресати

Адресати на настоящата директива са държавите членки.

Съставено в Брюксел на 15 септември 2017 година.

За Комисията
Председател
Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Делегиран регламент (ЕО) 2017/1569 на Комисията от 23 май 2017 г. за допълнение на Регламент (ЕО) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета чрез определяне на принципи и насоки за добра производствена практика при изпитвани лекарствени продукти за хуманна употреба и на разпоредби за провеждане на инспекции. (Вж. стр. 12 от настоящия брой на Официален вестник).

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица на съответствието

Директива 2003/94/ЕО	Настоящата директива	Делегиран регламент (ЕС) 2017/1569 на Комисията за допълнение на Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета чрез определяне на принципи и насоки за добра производствена практика при изпитвани лекарствени продукти за хуманна употреба и на разпоредби за провеждане на инспекции]
Член 1	Член 1	Член 1
Член 2	Член 2	Член 2
Член 3	Член 3	—
Член 4	Член 4	Член 3
Член 5	Член 5	Член 4
Член 6	Член 6	Член 5, първа алинея
Член 7	Член 7	Член 6
Член 8	Член 8	Член 7
Член 9	Член 9	Член 8
Член 10	Член 10	Член 9
Член 11	Член 11	Член 10
Член 12	Член 12	Член 13
Член 13	Член 13	Член 14
Член 14	Член 14	Член 15
Член 15	—	—
Член 16	—	—
Член 17	—	—
Член 18	—	—
Член 19	—	—