

## KOMISJONI DIREKTIIV 2003/94/EÜ,

8. oktoober 2003,

### millega kehtestatakse inimestele mõeldud ravimite ning inimestele mõeldud uuritavate ravimite hea tootmistava põhimõtted ja suunised

#### (EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA ÜHENDUSTE KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta,[1] viimati muudetud komisjoni direktiiviga 2003/63/EÜ,[2] eriti selle artiklit 47,

ning arvestades järgmist:

(1) Kõik inimestele mõeldud ravimid, mis on toodetud ühenduses või sinna imporditud, sealhulgas ekspordiks mõeldud ravimid, tuleb toota vastavalt hea tootmistava põhimõtetele ja suunistele.

(2) Need põhimõtted ja suunised on sätestatud komisjoni 13. juuni 1991. aasta direktiivis 91/356/EMÜ, millega kehtestatakse inimestele mõeldud ravimite hea tootmistava põhimõtted ja suunised.[3]

(3) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 4. aprilli 2001. aasta direktiivi 2001/20/EÜ (liikmesriikide õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes)[4] artikli 13 lõikes 3 nõutakse vastavalt hea tootmistava suunistele üksikasjalike juhiste koostamist nende tegurite kohta, mida tuleb arvesse võtta inimestele mõeldud uuritavate ravimite hindamisel, et neid tootepartiisid ühenduses vabasse ringlusse lubada.

(4) Seetõttu on tarvis laiendada ja kohendada direktiivi 91/356/EMÜ sätteid,

et need hõlmaksid uuritavate ravimite head tootmistava.

(5) Kuna suurem osa direktiivi 91/356/EMÜ sätetest vajab kohandamist, tuleks see direktiiv selguse huvides asendada.

(6) Tagamaks vastavust hea tootmistava põhimõtetele ja suunistele, on tarvis sätestada üksikasjalikud eeskirjad pädevate asutuste poolt läbiviidava kontrolli ja tootja teatavate kohustuste kohta.

(7) Kõigil tootjatel peaks olema tõhus tootmistegevuse kvaliteedijuhtimise süsteem, mis nõuab ravimite kvaliteedi tagamise süsteemi rakendamist.

(8) Hea tootmistava põhimõtted ja suunised peaksid eelkõige käsitlema kvaliteedijuhtimist, töötajaid, tööruume ja seadmeid, dokumente, tootmist, kvaliteedikontrolli, allhankeid, kaebusi ja toodete ringlusest kõrvaldamist ning sisekontrolli.

(9) Kliinilistesse uuringutesse kaasatud inimeste kaitseks ning tagamaks, et uuritavaid ravimeid on võimalik kindlaks teha, on kõnealuste toodete märgistamiseks tarvis erisätteid.

(10) Käesolevas direktiivis ettenähtud meetmed on kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 121 kohaselt asutatud inimtervishoius kasutatavate ravimite alalise komitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA DIREKTIIVI:

Artikkel 1

## Reguleerimisala

Käesolevas direktiivis kehtestatakse hea tootmistava põhimõtted ja suunised inimestele mõeldud ravimite puhul, mille tootmine vajab direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 40 osutatud luba, ning inimestele mõeldud uuritavate ravimite puhul, mille tootmine vajab direktiivi 2001/20/EÜ artiklis 13 osutatud luba.

## Artikkel 2

### Mõisted

Käesolevas direktiivis kasutatakse järgmisi mõisteid:

1. ravim - mis tahes toode direktiivi 2001/83/EÜ artikli 1 lõikes 2 määratletud tähenduses;
2. uuritav ravim - mis tahes toode direktiivi 2001/20/EÜ artikli 2 punktis d määratletud tähenduses;
3. tootja - mis tahes isik, kes on seotud tegevusega, mille jaoks on nõutav direktiivi 2001/83/EÜ artikli 40 lõigetes 1 ja 3 või direktiivi 2001/20/EÜ artikli 13 lõikes 1 osutatud luba;
4. asjatundja - direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 48 või direktiivi 2001/20/EÜ artikli 13 lõikes 2 osutatud isik;
5. ravimi kvaliteedi tagamine - kogu organisatsiooniline korraldus, mille eesmärk on tagada ravimi või uuritava ravimi kvaliteedi vastavus selle kavandatud kasutusele;
6. hea tootmistava - see osa kvaliteedi tagamisest, millega tagatakse, et toodete tootmisel ja kontrollimisel täidetakse pidevalt nende kavandatud kasutusele vastavaid kvaliteedistandardeid;
7. pimemenetlus - uuritava ravimi andmete tahtlik varjamine või avalikustamata jätmine vastavalt sponsori juhiste;

8. pimemenetluse katkestamine - salastatud toote andmete avalikustamine.

## Artikkel 3

### Kontrollimine

1. Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 111 lõikes 1 osutatud korduvate kontrollimiste ja direktiivi 2001/20/EÜ artikli 15 lõikes 1 osutatud kontrollimiste abil tagavad liikmesriigid, et tootjad täidavad käesolevas direktiivis sätestatud hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid. Liikmesriigid võtavad arvesse ka komisjoni avaldatud kogumikku ühenduse kontrollimenetluste ja teabevahetuse kohta.
2. Hea tootmistava põhimõtete ja suuniste tõlgendamisel võtavad tootjad ja pädevad asutused arvesse direktiivi 2001/83/EÜ artikli 47 teises lõigus osutatud üksikasjalikke juhiseid, mille komisjon on avaldanud "Ravimite ja uuritavate ravimite hea tootmistava põhimõtete juhendis".

## Artikkel 4

### Vastavus heale tootmistavale

1. Tootja tagab tootmistegevuse läbiviimise vastavalt heale tootmistavale ja tootmisloa olemasolu. Seda sätet kohaldatakse ka üksnes ekspordiks ettenähtud ravimite suhtes.
2. Kolmandatest riikidest imporditud ravimite ja uuritavate ravimite puhul tagab importija, et ravimid on toodetud vastavalt standarditele, mis on vähemalt samaväärsed ühenduses sätestatud hea tootmistava standarditega.

Peale selle tagab ravimite importija, et need ravimid on toodetud selleks nõuetekohaselt volitatud tootja poolt. Uuritavate ravimite tootja tagab, et need ravimid on toodetud tootja poolt, kellest on pädevatele asutustele teatatud ja kes on selleks tegevuseks heaks kiidetud.

## Artikkel 5

Vastavus müügiloale

1. Tootja tagab, et kogu ravimite müügiloaga hõlmatud tootmistegevus toimub vastavalt teabele, mis on esitatud müügiloa taotluses ja mille on aktsepteerinud pädevad asutused.

Uuritavate ravimite puhul tagab tootja, et kogu tootmistegevus viiakse läbi vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 9 lõike 2 alusel sponsori poolt esitatud teabele, mille pädevad asutused on heaks kiitnud.

2. Tootja vaatab regulaarselt läbi oma tootmismetodid, pidades silmas teaduse ja tehnika ning uuritava ravimi arengut.

Kui on vaja teha muudatusi müügiloa toimikus või direktiivi 2001/20/EÜ artikli 9 lõikes 2 osutatud taotluses, esitatakse pädevatele asutustele muutmistaotlus.

Artikkel 6

Kvaliteeditagamissüsteem

Tootja loob ja rakendab ravimite kvaliteedi tagamise tõhusa süsteemi, kuhu on aktiivselt kaasatud juhtkond ja asjaomased eri talituste töötajad.

Artikkel 7

Personal

1. Tootjal on igas tootvas ettevõttes piisavalt pädevaid ja asjakohase kvalifikatsiooniga töötajaid, et saavutada ravimite kvaliteedi tagamise eesmärki.

2. Hea tootmistava rakendamise ja toimimise eest vastutavate juhtivtöötajate ja järelevalvepersonali, sealhulgas asjatundjate kohustused määratakse kindlaks ametijuhendites. Nende alluvussuhted nähakse ette organisatsiooni skeemis. Organisatsiooni skeem ja ametijuhendid kinnitatakse vastavalt tootja sisekorrale.

3. Lõikes 2 osutatud töötajatele antakse oma kohustuste korrektseks täitmiseks piisavad volitused.

4. Personal saab alg- ning täiendõpet, mille tõhusust kontrollitakse ja mis hõlmab eelkõige kvaliteedi tagamise ning hea tootmistava kontseptsiooni teooriat ja rakendamist ning vajaduse korral uuritavate ravimite tootmise erinõudeid.

5. Kehtestatakse ja täidetakse läbiviidava tegevusega kohandatud hügieeniprogramme. Programmid hõlmavad eelkõige töötajate tervishoiu, hügieeni ja riietusega seotud korda.

Artikkel 8

Tööruumid ja seadmed

1. Tööruumid ja tootmisvahendid peavad asuma, olema kavandatud, ehitatud, kohandatud ja hooldatud nii, et need sobiksid kavandatud tegevuseks.

2. Tööruumide ja vahendite paigutus, ehitus ja kasutus peab olema korraldatud nii, et eksimise oht oleks minimaalne ning et oleks võimalik saastamise, ristasaastumise ja toodete kvaliteeti kahjustavate muude mõjude vältimiseks neid tõhusalt puhastada ja hooldada.

3. Tootmistegevuseks kasutatavate tööruumide ja seadmete suhtes, mis mõjutavad toodete kvaliteeti, kohaldatakse asjakohaseid nõudeid ja valideerimist.

Artikkel 9

Dokumendid

1. Tootja kehtestab ja järgib dokumendisüsteemi, mis põhineb spetsifikatsioonidel, tootmise reglemendil ning töötlemis- ja pakendusjuhenditel, menetlustel ja andmetel, mis hõlmavad eri tootmistegevusi. Dokumendid peavad olema selged, vigadeta ja ajakohastatud. Peavad olema olema eelnevalt kehtestatud üldtootmistegevuse kord ja tingimused

ning iga partii tootmiseks vajalikud spetsiifilised dokumendid. Selle dokumendikogumi abil on võimalik kindlaks teha iga partii tootmise ajalugu ja muudatusi, mis on jälgitava uuritava ravimi arengu jooksul tehtud.

Ravimipartii dokumendid hoitakse alles vähemalt aasta pärast nendega seotud partiide kõlblikkusaja lõppu või vähemalt viis aastat pärast direktiivi 2001/83/EÜ artikli 51 lõikes 3 osutatud sertifitseerimist, olenevalt sellest, kumb lõpeb hiljem.

Uuritava ravimipartii dokumendid hoitakse alles vähemalt viis aastat pärast selle kliinilise uuringu lõpetamist või ametlikku katkestamist, milles seda partiid kasutati. Sponsor või müügiloo omanik, kui need on eri isikud, vastutavad dokumentide säilimise tagamise eest, nagu on nõutav müügiloo puhul vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ I lisale, kui see on järgmise müügiloo jaoks vajalik.

2. Kui kirjalike dokumentide asemel kasutatakse elektroonilisi, fotograafilisi või muid andmetöötlussüsteeme, laseb tootja süsteemid kõigepealt valideerida, tõendades, et andmed säilitatakse asjakohaselt eeldatava säilitusaja jooksul. Neis süsteemides salvestatud andmeid peab saama lihtsalt lugeda ja pädevatele asutustele nende nõudmisel esitada. Elektrooniliselt salvestatud andmeid kaitstakse nende kadumise ja kahjustumise eest näiteks kopeerimise või varufailide ja üleviimisega teise salvestussüsteemi ning säilitatakse kontrolljäljed.

## Artikkel 10

### Tootmine

1. Eri tootmistegevusi viiakse läbi vastavalt eelnevalt kehtestatud juhenditele ja korrale ning kooskõlas hea tootmistavaga. Tootmisaegse kontrolli tarvis peavad olema asjakohased ja piisavad vahendid. Kõik tootmishälbed ja

toodete puudused dokumenteeritakse ja neid uuritakse põhjalikult.

2. Ristsaastumise ja segimineku vältimiseks võetakse vajalikud tehnilised või organisatsioonilised meetmed. Uuritavate ravimite puhul tuleb erilist tähelepanu pöörata toodete käsitlemisele iga pimemenetluse ajal ja järel.

3. Ravimite puhul valideeritakse kõik uued tootmisviisid või olulised muudatused ravimi tootmisprotsessis. Tootmisprotsesside olulisi etappe valideeritakse regulaarselt uuesti.

4. Uuritavate ravimite puhul valideeritakse tootmisprotsess täies mahus, kui see on asjakohane, võttes arvesse toote arendusastet. Valideeritakse vähemalt protsessi kriitilised astmed, näiteks steriliseerimine. Kõik tootmisprotsessi kujunemise ja arenduse astmed dokumenteeritakse täielikult.

## Artikkel 11

### Kvaliteedikontroll

1. Tootja kehtestab kvaliteedikontrollisüsteemi, mis allub nõutava kvalifikatsiooniga isikule, kes on tootmisest sõltumatu.

Selle isiku käsutuses on üks või mitu asjakohase personali ja varustusega kvaliteedikontrolli laborit või tal on võimalus neid kasutada, et viia läbi vajalikku lähteainete ja pakkematerjali kontrollimist ja katseid ning vahe- ja valmistoodete katseid.

2. Ravimite puhul, k.a kolmandatest riikidest imporditud ravimid, võib kasutada lepingulisi laboreid, kui see on lubatud vastavalt käesoleva direktiivi artiklile 12 ja direktiivi 2001/83/EÜ artikli 20 punktile b.

Uuritavate ravimite puhul tagab sponsor, et lepinguline labor vastaks direktiivi 2001/20/EÜ artikli 9 lõikes 2 osutatud

taotluse nõuetele, nagu pädeva asutuse poolt on heaks kiidetud. Kui tooted on imporditud kolmandatest riikidest, ei ole analüütiline kontroll kohustuslik.

3. Valmistoodete lõppkontrolli käigus, enne nende müüki, levitamisse või kliinilistes uuringutes kasutamiseks lubamist võtab kvaliteedikontrollisüsteem lisaks analüütilistele tulemustele arvesse sellist põhiteavet nagu tootmistingimusi, tootmisaegsete kontrollimiste tulemusi, tootmisdokumentide uurimist ja toodete vastavust nende spetsifikatsioonidele (sealhulgas lõplik valmispakend).

4. Valmisravimite iga partii näidiseid hoitakse alles vähemalt aasta pärast nende kõlblikkusaja möödumist.

Uuritava ravimi puhul säilitatakse piisav arv näidiseid igast pakkimata kauba partiist ja iga valmistoodangu partii pakkimiseks kasutatud olulisi pakkimistegureid vähemalt kaks aastat pärast viimase kliinilise uuringu lõpetamist või ametlikku katkestamist, milles partiid kasutati, olenevalt sellest, kumb ajavahemik on pikem.

Kui tootja liikmesriigi õigusaktidega ei nõuta pikemat aega, hoitakse tootmisprotsessis kasutatud lähteainete näidiseid, välja arvatud lahustid, gaasid ja vesi, alles vähemalt kaks aastat pärast toote ringlusse lubamist. Seda ajavahemikku võib lühendada, kui asjakohases spetsifikatsioonis osutatud materjali säilivusaeg on lühem. Kõiki neid näidiseid tuleb hoida pädevatele asutustele kättesaadavana.

Kokkuleppel pädeva asutusega võib määrata muid tingimusi lähteainete ja teatavate individuaalselt või väikestes kogustes toodetavate toodete proovivõtmiseks ja säilitamiseks või kui nende ladustamisel võib tekkida erilisi probleeme.

Artikkel 12

Allhanked

1. Lepingu alusel teostatava mis tahes tootmistegevuse või sellega seotud tegevuse tingimuseks on kirjaliku lepingu sõlmimine.

2. Lepingus tuleb selgelt kindlaks määrata iga osapoole kohustused ja eelkõige hea tootmistava järgimine töövõtja poolt ning see, kuidas iga partii vabasse ringlusse lubamise eest vastutav asjatundja oma kohustusi täidab.

3. Töövõtja ei sõlmi allhankelepinguid talle tööandja poolt antud töö osas ilma tööandja kirjaliku loata.

4. Töövõtja järgib hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid ning lubab pädevatel asutustel läbi viia kontrollimisi vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 111 ja direktiivi 2001/20/EÜ artiklile 15.

Artikkel 13

Kaebused, toodete kõrvaldamine ringlusest ja erakorraline pimemenetluse katkestamine

1. Ravimite puhul rakendab tootja kaebuste talletamis- ja läbivaatamissüsteemi koos tõhusa süsteemiga ravimite jaotusvõrgust kõrvaldamiseks viivitamata ja igal ajal. Tootja talletab ja uurib iga puudustega seotud kaebust. Tootja teavitab pädevat asutust kõikidest puudustest, mis võivad põhjustada ringlusest kõrvaldamise või tavatuid tarnepiiranguid, ning märgib sihtriigid, niivõrd kui see on võimalik.

Igasugune ringlusest kõrvaldamine toimub vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 123 osutatud tingimustele.

2. Uuritavate ravimite puhul rakendab tootja koostöös sponsoriga kaebuste talletamis- ja läbivaatamissüsteemi koos tõhusa süsteemiga juba jaotusvõrku jõudnud uuritavate ravimite kõrvaldamiseks viivitamata ja igal ajal.

Tootja talletab ja uurib iga puudustega seotud kaebust ning teavitab pädevat asutust kõikidest puudustest, mis võivad põhjustada ringlusest kõrvaldamise või tavatuud tarnepiiranguid.

Uuritavate ravimite puhul määratakse kindlaks kõik uuringukohad ning märgitakse sihtriigid, niivõrd kui see on võimalik.

Uuritava ravimi puhul, mille jaoks on välja antud müügiluba, teavitab uuritava ravimi tootja koostöös sponsoriga müügiloa omanikku igast puudusest, mida on võimalik lubatud ravimiga seostada.

3. Sponsor rakendab toodete pimemenetluse kiire katkestamise korra, kui see on vajalik toodete viivitamatuks ringlusest kõrvaldamiseks, nagu on osutatud lõikes 2. Sponsor tagab, et selle korraga avalikustatakse pimemenetletava toote identiteet üksnes nii palju kui vajalik.

Artikkel 14

Sisekontroll

Tootja viib kvaliteedi tagamise süsteemi osana korduvalt läbi sisekontrollimisi, et jälgida hea tootmistava rakendamist ja täitmist ning teha ettepanekuid võimalike parandusmeetmete võtmiseks. Andmed nende sisekontrollimiste ja igasuguste järgnevate parandusmeetmete kohta säilitatakse.

Artikkel 15

Märgistamine

Uuritavate ravimite puhul tagab märgistus toote kaitse ja jälgimise, võimaldades toote identifitseerimist ja hindamist ning hõlbustades uuritava ravimi asjakohast kasutamist.

Artikkel 16

Direktiivi 91/356/EMÜ kehtetuks tunnistamine

Direktiiv 91/356/EMÜ tunnistatakse kehtetuks.

Viiteid kehtetuks tunnistatud direktiivile tõlgendatakse viidetena käesolevale direktiivile.

Artikkel 17

Direktiivi ülevõtmine

1. Liikmesriigid jõustavad käesoleva direktiivi täitmiseks vajalikud õigus- ja haldusnormid hiljemalt 30. aprilliks 2004. Nad edastavad kõnealuste sätete teksti ning kõnealuste sätete ja käesoleva direktiivi sätete vahelise vastavustabeli viivitamata komisjonile.

Kui liikmesriigid need sätted vastu võtavad, lisavad nad nendesse või nende ametliku avaldamise korral nende juurde viite käesolevale direktiivile. Sellise viitamise viisi näevad ette liikmesriigid.

2. Liikmesriigid edastavad komisjonile käesoleva direktiiviga reguleeritavas valdkonnas nende poolt vastuvõetud põhiliste siseriiklike õigusnormide teksti.

Artikkel 18

Jõustumine

Käesolev direktiiv jõustub 20. päeval pärast selle avaldamist Euroopa Liidu Teatajas.

Artikkel 19

Adressaadid

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

Brüssel, 8. oktoober 2003

Komisjoni nimel

komisjoni liige

Erkki LIIKANEN



[1] EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67.

[2] EÜT L 159, 27.6.2003, lk 46.

[3] EÜT L 193, 17.7.1991, lk 30.

[4] EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34.