

KOMMISSIONENS DIREKTIV

av den 23 juli 1991

om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed avseende veterinärmedicinska läkemedel

(91/412/EEG)

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS
KOMMISSION HAR ANTAGIT DETTA
DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om
upprättandet av Europeiska ekonomiska
gemenskapen,

med beaktande av rådets direktiv
81/851/EEG av den 28 september 1981 om
tillnärmning av medlemsstaternas
lagstiftning om veterinärmedicinska
läkemedel(1), senast ändrat genom direktiv
90/676/EEG(2), särskilt artikel 27a i detta,

med beaktande av rådets direktiv
90/677/EEG av den 13 december 1990
som utvidgar räckvidden av direktivet
81/851/EEG om tillnärmning av
medlemsstaternas lagstiftning om
veterinärmedicinska läkemedel och
fastställer ytterligare bestämmelser om
immunologiska veterinärmedicinska
läkemedel(3), och

med beaktande av följande:

Samtliga veterinärmedicinska läkemedel
som tillverkas i eller importeras till
gemenskapen inklusive läkemedel som är
avsedda för export skall tillverkas enligt
principerna och riktlinjerna för god
tillverkningssed.

I enlighet med nationell lagstiftning får
medlemsländerna kräva att dessa principer
för god tillverkningssed tillämpas vid
tillverkning av produkter avsedda för
användning i kliniska prövningar.

De detaljerade riktlinjer som avses i artikel
27a i direktiv 81/851/EEG har
offentliggjorts av kommissionen efter

samråd med medlemsstaternas
läkemedelsinspektioner i form av en
Vägledning för god tillverkningssed för
läkemedel.

Det är nödvändigt att samtliga tillverkare
tillämpar en effektiv kvalitetsledning av
sina tillverkningsprocesser och detta kräver
att ett farmaceutiskt
kvalitetssäkringssystem införs.

Företrädare för de behöriga myndigheterna
skall rapportera huruvida tillverkarna följer
god tillverkningssed och dessa rapporter
bör vidarebefordras till de behöriga
myndigheterna i en annan medlemsstat
efter det att dessa lämnat en motiverad
begäran om detta.

Principerna och riktlinjerna för god
tillverkningssed bör i första hand gälla
personal, anläggningar och utrustning,
dokumentation, produktion,
kvalitetsstyrning, underleverantörer,
reklamationer, återkallande av produkter
och interninspektion.

De principer och riktlinjer som avses i
detta direktiv har tillstyrkts av Kommittén
för anpassning med hänsyn till teknisk
utveckling av direktiv som syftar till att
undanröja tekniska hinder för handeln med
veterinärmedicinska läkemedel, som har
inrättats genom artikel 2b i rådets direktiv
81/852/EEG av den 28 september 1981 om
tillnärmning av medlemsstaternas
lagstiftning om analytiska, farmakologiska,
toxikologiska och kliniska normer och
prövningsplaner för prövning av
veterinärmedicinska läkemedel(4), senast
ändrat genom direktiv 87/20/EEG(5).

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

KAPITEL I

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 1

I detta direktiv fastställs principer och riktlinjer för god tillverkningsked för veterinärmedicinska läkemedel som endast får tillverkas efter sådant tillstånd som avses i artikel 24 i direktiv 81/851/EEG.

Artikel 2

I detta direktiv skall den definition av läkemedel som anges i artikel 1.2 i rådets direktiv 65/65/EEG(6) och den definition av veterinärmedicinska läkemedel som anges i artikel 1.2 i direktiv 81/851/EEG gälla.

Dessutom avses med

- tillverkare: varje innehavare av sådant tillstånd som avses i artikel 24 i direktiv 81/851/EEG,
- behörig person: den person som avses i artikel 29 i direktiv 81/851/EEG,
- farmaceutisk kvalitetssäkring: summan av samtliga åtgärder som har organiserats och införts i syfte att se till att veterinärmedicinska läkemedel är av den kvalitet som krävs för deras avsedda användning,
- god tillverkningsked: den del av kvalitetssäkringen som är avsedd att se till att produkterna alltid produceras på ett enhetligt sätt och kontrolleras på ett sådant sätt att de uppnår de kvalitetskrav som är lämpliga för deras avsedda användning.

Artikel 3

Genom de återkommande inspektioner som avses i artikel 34 i direktiv 81/851/EEG skall medlemsstaterna se till att tillverkarna följer de principer och riktlinjer för god tillverkningsked som fastställs i detta direktiv.

För tolkningen av dessa principer och riktlinjer för god tillverkningsked hänvisas tillverkarna och företrädarna för de behöriga myndigheterna till de närmare riktlinjer som avses i artikel 27a i direktiv 81/851/EEG. Kommissionen offentliggör dessa närmare riktlinjer i Vägledning för god tillverkningsked för läkemedel med bilagor (Byrån för Europeiska gemenskapernas officiella publikationer, Regler för läkemedel inom Europeiska gemenskapen, volym IV).

Artikel 4

Tillverkaren skall se till att tillverkningsprocesserna utförs enligt god tillverkningsked och i enlighet med tillverkningsstillståndet.

För veterinärmedicinska läkemedel som importeras från tredje land skall importören förvissa sig om att dessa läkemedel har framställts av tillverkare med vederbörligt tillstånd och med iakttagande av normer för god tillverkningsked som minst skall vara likvärdiga med dem som har fastställts av gemenskapen.

Artikel 5

Tillverkaren skall se till att samtliga tillverkningsprocesser som omfattas av krav på försäljningsstillstånd utförs i enlighet med den information som ges i ansökningshandlingarna för

försäljningstillstånd i den utformning som har godkänts av de behöriga myndigheterna.

Tillverkaren skall regelbundet se över tillverkningsmetoderna med beaktande av den vetenskapliga och tekniska utvecklingen. När en ändring i handlingarna för försäljningstillstånd blir nödvändig, skall en ansökan om ändring lämnas in till de behöriga myndigheterna.

KAPITEL II PRINCIPER OCH RIKTLINJER FÖR GOD TILLVERKNINGSSSED

Artikel 6 Kvalitetsledning

Tillverkaren skall upprätta och genomföra ett effektivt farmaceutiskt kvalitetssäkringssystem, vilket skall innefatta ett aktivt deltagande av ledningen och personalen på de olika berörda enheterna.

Artikel 7 Personal

1. På varje tillverkningsställe skall tillverkaren ha tillgång till kompetent personal med nödvändig utbildning i tillräckligt antal för att kunna nå det farmaceutiska kvalitetssäkringsmålet.

2. Åliggandena för företagsledning, personal med övervakande uppgifter och den eller de behöriga personer som ansvarar för att god tillverkningsssed införs och upprätthålls skall definieras i arbetsbeskrivningar. Den inbördes hierarkin skall definieras i en organisationsplan. Organisationsplaner och arbetsbeskrivningar skall fastställas genom det förfarande som tillverkaren tillämpar internt.

3. Den personal som avses i punkt 2 skall ges tillräckliga befogenheter för att kunna fullgöra sitt ansvar på lämpligt sätt.

4. Personalen skall ges introduktionsutbildning och återkommande utbildning som även omfattar begreppen kvalitetssäkring och god tillverkningsssed i teori och praktisk tillämpning.

5. Program för hygien som är anpassade till verksamheten skall upprättas och genomföras. I dessa program skall förfaranden ingå som avser personalens hälsa, hygien och klädsel.

Artikel 8 Lokaler och utrustning

1. Lokaler och tillverkningsutrustning skall vara belägna, utformade, byggda, anpassade och underhållna på ett sätt som lämpar sig för den avsedda verksamheten.

2. Disponeringen och utformningen av lokalerna och driften skall syfta till att minimera riskerna för misstag och att möjliggöra effektiv rengöring och underhåll så att kontaminering, korskontaminering och, överhuvudtaget, ogynnsamma effekter på produktens kvalitet undviks.

3. För lokaler och utrustning som är avsedda att användas vid tillverkningsprocesser som är av avgörande betydelse för produkternas kvalitet skall särskilda krav gälla.

Artikel 9 Dokumentation

1. Tillverkaren skall ha ett dokumentationssystem som är uppbyggt på specifikationer, tillverkningsmetoder och instruktioner för tillverkning och förpackning samt förfaranden och protokoll för de olika tillverkningsprocesser som utförs. Handlingarna skall vara tydliga, fria från

felaktigheter och hållas aktuella. I förväg upprättade förfaranden för normalt förekommande tillverkningsprocesser och förhållanden skall hållas tillgängliga tillsammans med särskilda handlingar för tillverkningen av varje särskild tillverkningsats. Denna uppsättning av handlingar skall göra det möjligt att rekonstruera tillverkningsförfarandet för varje tillverkningsats. Handlingarna för varje tillverkningsats skall bevaras minst ett år efter utgångsdatum för de tillverkningsatser de avser eller minst fem år efter det tillstånd som avses i artikel 30.2 i direktiv 81/851/EEG; därvid skall den längsta av dessa två tidsperioder väljas.

2. När elektroniska, fotografiska eller andra databehandlingssystem används i stället för skriftliga dokument, skall tillverkaren ha validerat dessa system och därvid bevisat att uppgifterna kommer att bevaras på tillfredsställande sätt under den förutsedda lagringstiden. Uppgifter som lagras med sådana system skall enkelt kunna göras tillgängliga i läsbar form. Elektroniskt lagrade uppgifter skall skyddas mot utplåning eller påverkan (t.ex. genom kopiering eller backupkopior och genom att de överförs till ett annat lagringssystem).

Artikel 10 Produktion

De olika tillverkningsprocesserna skall utföras enligt i förväg upprättade instruktioner och metoder samt enligt god tillverkningssed. Lämpliga och tillräckliga resurser skall göras tillgängliga för kontrollen av pågående processer.

Lämpliga tekniska och/eller organisatoriska åtgärder skall vidtas för att undvika korskontaminering och förväxling.

Varje ny tillverkning eller betydande ändring av en tillverkningsprocess skall valideras. Kritiska moment i

tillverkningsprocesserna skall regelbundet revalideras.

Artikel 11 Kvalitetsstyrning

1. Tillverkaren skall inrätta en avdelning för kvalitetsstyrning med fortlöpande verksamhet. Denna avdelning skall ledas av en person med de kvalifikationer som krävs och vara oberoende av de övriga avdelningarna.

2. Avdelningen för kvalitetsstyrning skall ha ett eller flera kontrolllaboratorier till sitt förfogande med tillräcklig personal och utrustning för att utföra nödvändig granskning och provning av råmaterial och förpackningsmaterial samt provning av mellanprodukter och slutprodukter. Anlitande av utomstående laboratorier kan tillåtas enligt artikel 12 i detta direktiv efter det att det tillstånd som avses i artikel 10.2 i direktiv 81/851/EEG har beviljats.

3. Under slutkontrollen av de bruksfärdiga produkterna, innan dessa frisläpps för försäljning eller distribution, skall avdelningen för kvalitetsstyrning förutom resultaten av analyserna också beakta uppgifter av väsentlig betydelse som förhållandena vid tillverkningen, resultaten av processkontrollen, granskningen av tillverkningshandlingarna och produkternas överensstämmelse med specifikationerna (inklusive den slutliga förpackningen).

4. Prover på varje tillverkningsats av bruksfärdiga produkter skall behållas under minst ett år efter utgångsdatum. Såvida inte en längre period krävs i den medlemsstat där tillverkningen skett, skall prover av det råmaterial som har använts (förutom lösningsmedel, gaser och vatten) behållas under minst två år efter det att produkten har frisläppts. Denna period kan förkortas om materialets stabilitet, enligt gällande specifikation, är kortare. Samtliga prover

skall hållas tillgängliga för de behöriga myndigheterna.

För vissa veterinärmedicinska läkemedel som tillverkas separat eller i små mängder eller som kan ge upphov till särskilda problem vid lagring kan andra villkor för provtagning och lagring fastställas med den behöriga myndighetens godkännande.

Artikel 12 Arbete som utförs av underleverantörer

1. Samtliga tillverkningsprocesser eller processer som har samband med tillverkningen och som utförs på kontrakt skall omfattas av ett skriftligt kontrakt mellan kontraktsgivaren och kontraktstagaren.

2. Detta kontrakt skall tydligt fastställa vilket ansvar de båda parterna har och särskilt kontraktstagarens skyldighet att iaktta god tillverkningssed och det sätt på vilket den behöriga person som ansvarar för varje tillverkningsats som frisläpps skall åta sig sitt odelade ansvar.

3. Kontraktstagaren skall inte lämna någon del av det arbete som har anförtrotts honom av kontraktsgivaren till ytterligare underleverantör utan skriftligt medgivande av kontraktsgivaren.

4. Kontraktstagaren skall iaktta principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed och tillåta inspektioner av de behöriga myndigheterna enligt bestämmelserna i artikel 34 i direktiv 81/851/EEG.

Artikel 13 Reklamationer och återkallande av produkter

Tillverkaren skall tillämpa ett system för att registrera och behandla reklamationer samt ett effektivt system för att snabbt och vid varje tidpunkt kunna återkalla veterinärmedicinska läkemedel från

distributionsnätet. Varje reklamation som avser en kvalitetsbrist skall registreras och undersökas av tillverkaren. Den behöriga myndigheten skall underrättas av tillverkaren om varje kvalitetsbrist som kan medföra återkallande eller extraordinära leveransrestriktioner. Så långt möjligt skall också destinationsländerna anges. Varje återkallande skall ske enligt de krav som avses i artikel 42 i direktiv 81/851/EEG.

Artikel 14 Interninspektion

Tillverkaren skall utföra återkommande interninspektioner som en del av kvalitetssäkringssystemet för att kontrollera att god tillverkningssed har genomförts och fortlöpande iakttas och för att kunna föreslå nödvändiga korrigerande åtgärder. Protokoll över sådana interninspektioner och efterföljande korrigerande åtgärder skall arkiveras.

KAPITEL III SLUTBESTÄMMELSER

Artikel 15

Medlemsstaterna skall sätta i kraft de lagar och andra bestämmelser som är nödvändiga för att följa detta direktiv före den 23 juli 1993. De skall utan dröjsmål underrätta kommissionen om detta.

När en medlemsstat antar dessa bestämmelser skall de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen skall göras skall varje medlemsstat själv utfärda.

Artikel 16

Detta direktiv riktar sig till
medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 23 juli 1991.

På kommissionens vägnar

Martin BANGEMANN

Vice ordförande

- (1) EGT nr L 317, 6.11.1981, s. 1.
- (2) EGT nr L 373, 31.12.1990, s. 15.
- (3) EGT nr L 373, 31.12.1990, s. 26.
- (4) EGT nr L 317, 6.11.1981, s. 16.
- (5) EGT nr L 15, 17.1.1987, s. 34.
- (6) EGT nr 22, 9.2.1965, s. 369/65.