

31991L0412

17.8.1991

ÚŘEDNÍ VĚSTNÍK EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ

L 228/70

**SMĚRNICE KOMISE**  
**ze dne 23. července 1991,**  
**kteřou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi veterinárních léčivých přípravků**

(91/412/EHS)

KOMISE EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ,

s ohledem na smlouvu o založení Evropského hospodářského společenství,

s ohledem na směrnici Rady 81/851/EHS ze dne 28. září 1981 o sblížení právních předpisů členských států týkajících se veterinárních léčivých přípravků <sup>(1)</sup>, naposledy pozměněnou směrnicí 90/676/EHS <sup>(2)</sup>, a zejména na její článek 27a,

s ohledem na směrnici Rady 90/677/EHS ze dne 13. prosince 1990, kterou se rozšiřuje oblast působnosti směrnice 81/851/EHS o sblížení právních předpisů členských států týkajících se veterinárních léčivých přípravků a kterou se stanoví doplňující ustanovení pro imunologické veterinární léčivé přípravky <sup>(3)</sup>,

vzhledem k tomu, že by všechny veterinární léčivé přípravky vyrobené nebo dovezené do Společenství, včetně léčivých přípravků určených pro export, měly být vyrobeny v souladu se zásadami a pokyny pro správnou výrobní praxi;

vzhledem k tomu, že v souladu s vnitrostátními právními předpisy mohou členské státy vyžadovat plnění těchto zásad správné výrobní praxe během výroby přípravků určených pro použití při klinických zkouškách;

vzhledem k tomu, že podrobné pokyny podle článku 27a směrnice 81/851/EHS byly Komisí po konzultaci s farmaceutickými inspekčními službami členských států zveřejněny jako „Základy správné výrobní praxe pro léčivé přípravky“;

vzhledem k tomu, že je nutné, aby všichni výrobci používali účinný systém managementu jakosti svých výrobních provozů, a proto zavedli a uplatňovali systém zabezpečování farmaceutické jakosti;

vzhledem k tomu, že by úřední osoby zastupující příslušné orgány měly podávat zprávy o tom, zda výrobce splňuje správnou výrobní praxi, a že by tyto zprávy měly být na odůvodněnou žádost sděleny příslušným orgánům jiného členského státu;

vzhledem k tomu, že by se zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi měly týkat zejména zaměstnanců, prostorů a zařízení, dokumentace, výroby, kontroly jakosti, uzavírání smluv, reklamací

a systému stažení přípravku a vlastní interní inspekce prováděné samotným výrobcem;

vzhledem k tomu, že zásady a pokyny této směrnice jsou v souladu se stanoviskem Výboru pro přizpůsobení technickému pokroku u směrnic o odstranění technických překážek obchodu s veterinárními léčivými přípravky, který byl ustanoven v článku 2b směrnice 81/852/EHS ze dne 28. září 1981 týkající se analytických, farmakologicko-toxikologických a klinických kritérií a protokolů s ohledem na veterinární léčivé přípravky <sup>(4)</sup>, naposledy pozměněné směrnicí 87/20/EHS <sup>(5)</sup>,

PŘIJALA TUTO SMĚRNICI:

## KAPITOLA I

## VŠEOBECNÁ USTANOVENÍ

## Článek 1

Tato směrnice stanovuje zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi veterinárních léčivých přípravků, jejichž výroba vyžaduje povolení uvedené v článku 24 směrnice 81/851/EHS.

## Článek 2

Pro účely této směrnice se použijí definice léčivých přípravků uvedené v čl. 1 odst. 2 směrnice Rady 65/65/EHS <sup>(6)</sup> a definice veterinárních léčivých přípravků stanovené v čl. 1 odst. 2 směrnice 81/851/EHS.

Kromě toho se pro účely této směrnice

— „výrobcem“ rozumí každý držitel povolení uvedeného v článku 24 směrnice 81/851/EHS,

— „kvalifikovanou osobou“ rozumí osoba uvedená v článku 29 směrnice 81/851/EHS,

<sup>(1)</sup> Úř. věst. L 317, 6.11.1981, s. 1.

<sup>(2)</sup> Úř. věst. L 373, 31.12.1990, s. 15.

<sup>(3)</sup> Úř. věst. L 373, 31.12.1990, s. 26.

<sup>(4)</sup> Úř. věst. L 317, 6.11.1981, s. 16.

<sup>(5)</sup> Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 34.

<sup>(6)</sup> Úř. věst. 22, 9.2.1965, s. 369/65.

— „zabezpečováním farmaceutické jakosti“ rozumí souhrn organizačních opatření vypracovaný za účelem zajištění toho, že veterinární léčivé přípravky mají kvalitu požadovanou pro jejich zamýšlené použití,

— „správnou výrobní praxí“ rozumí část opatření v rámci zabezpečování jakosti, která zajišťuje, aby byly přípravky soustavně vyráběny a kontrolovány v kritériích kvality odpovídajících jejich zamýšlenému použití.

#### Článek 3

Pomocí opakovaných inspekcí uvedených v článku 34 směrnice 81/851/EHS členské státy zajistí, že výrobci dodržují zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi stanovené touto směrnicí.

Při výkladu těchto zásad a pokynů správné výrobní praxe se výrobci a zástupci příslušných orgánů odkazují na podrobné pokyny uvedené v článku 27a směrnice 81/851/EHS. Tyto podrobné pokyny jsou zveřejňovány Komisí v „Základech správné výrobní praxe pro léčivé přípravky“ a v jejich přílohách (Úřad pro úřední tisky Evropských společenství, Předpisy, kterým podléhají léčivé přípravky v Evropském společenství, svazek IV).

#### Článek 4

Výrobci zajistí, že jsou všechny výrobní operace prováděny v souladu se správnou výrobní praxí a s povolením k výrobě.

Pokud se jedná o veterinární léčivé přípravky dovezené ze třetích zemí, musí dovozce zajistit, že byly vyrobeny řádně schválenými výrobci a v souladu s kritérii správné výrobní praxe, přinejmenším rovnocennými s kritérii stanovenými Společenstvím.

#### Článek 5

Výrobce zajistí, že jsou všechny operace při výrobě léčivých přípravků podléhajících registraci provedeny v souladu s informacemi uvedenými v žádosti o registraci, jak byla přijata příslušnými orgány.

Výrobci pravidelně přehodnocují svoje výrobní metody vzhledem k vědeckému a technickému vývoji. Pokud je nutná změna v registrační dokumentaci, musí být žádost o změnu předložena příslušným orgánům.

## KAPITOLA II

### ZÁSADY A POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI

#### Článek 6

##### Management jakosti

Výrobce vypracuje a realizuje účinný systém zabezpečování farmaceutické jakosti, zahrnující aktivní účast vedení a zaměstnanců různých zúčastněných úseků.

#### Článek 7

##### Zaměstnanci

1. Výrobce musí mít na každém výrobním místě k dispozici kompetentní a příslušně kvalifikované zaměstnance v dostatečném počtu, aby bylo dosaženo cílů zabezpečování farmaceutické jakosti.

2. Povinnosti řídicích nebo kontrolních zaměstnanců, včetně kvalifikované osoby (kvalifikovaných osob) odpovídající(ch) za uplatňování a provádění správné výrobní praxe, musejí být definovány v popisech práce. Hierarchie jejich vztahů musí být stanovena v organizačním schématu. Organizační schémata a popisy práce musejí být schváleny v souladu s vnitřními postupy výrobce.

3. Zaměstnancům uvedeným v odstavci 2 bude poskytnuta dostatečná pravomoc, aby mohli správně vykonávat svoje povinnosti.

4. Zaměstnanci musejí projít úvodním a průběžným školením zahrnujícím teorii a uplatňování koncepce zabezpečování jakosti a správné výrobní praxe.

5. Je nutné vypracovat a dodržovat hygienické programy přízpůsobené činnostem, které mají být vykonávány. Tyto programy zahrnují postupy týkající se zdraví, hygieny a oděvu zaměstnanců.

#### Článek 8

##### Prostory a zařízení

1. Prostory a výrobní zařízení musejí být umístěny, navrženy, konstruovány, přízpůsobeny a udržovány tak, aby vyhovovaly zamýšleným činnostem.

2. Uspořádání, konstrukce a provoz musejí směřovat k minimalizaci rizika chyb a umožňovat účinné čištění a údržbu tak, aby se předešlo kontaminaci, zkřížené kontaminaci a obecně jakémukoliv nežádoucímu účinku na jakost přípravku.

3. Na prostory a zařízení určené pro použití při výrobních procesech, které jsou kritické pro jakost přípravků, se vztahuje podmínka příslušného osvědčení.

## Článek 9

### Dokumentace

1. Výrobce musí mít systém dokumentace založený na specifikacích, výrobních vzorcích a na instrukcích pro zpracování a balení, na postupech a záznamech pokrývajících různé prováděné výrobní činnosti. Dokumenty musejí být srozumitelné, bez chyb a je nutné je aktualizovat. Musejí být k dispozici předem stanovené postupy pro obecné výrobní činnosti a podmínky, a to společně se specifickými dokumenty pro výrobu každé šarže. Tento soubor dokumentů umožní vysledovat historii výroby každé šarže. Dokumentace o šarži musí být uchovávána nejméně jeden rok po datu ukončení použitelnosti šarží, ke kterým se vztahuje, nebo nejméně pět let po certifikaci uvedené v čl. 30 odst. 2 směrnice 81/851/EHS; platí ten z obou termínů, který je delší.

2. Pokud jsou použity místo psaných dokumentů systémy elektronického, fotografického nebo jiného zpracování, musí výrobce tento systém opatřit osvědčením, že byla data vhodně uchovávána po výše uvedené období. Údaje uchovávané těmito systémy musejí být snadno k dispozici v čitelné podobě. Elektronicky uchovávané údaje musejí být chráněny proti ztrátě nebo poškození údajů (např. zdvojením nebo zálohováním dat a přenosem na jiný systém uchovávání).

## Článek 10

### Výroba

Různé výrobní činnosti musejí být prováděny podle předem stanovených pokynů a postupů a v souladu se správnou výrobní praxí. Pro kontrolní zkoušky v průběhu výrobního procesu musejí být k dispozici přiměřené a postačující prostředky.

Je nutné přijmout přiměřená technická a/nebo organizační opatření, aby se zamezilo zkřížené kontaminaci a záměnám.

Jakákoliv nová výroba nebo důležitá změna výrobního procesu musí být validována. Kritické fáze výrobního procesu musejí být pravidelně znovu revalidovány.

## Článek 11

### Kontrola jakosti

1. Výrobce musí zřídit a udržovat oddělení kontroly jakosti. Toto oddělení bude podléhat pravomoci osoby s požadovanou kvalifikací a musí být nezávislé na jiných odděleních.

2. Oddělení kontroly jakosti musí mít k dispozici jednu nebo více laboratoří kontroly jakosti, vhodně vybavenou personálem a zařízením tak, aby bylo možné provádět nutné zkoušení a testování výchozích surovin, obalových materiálů a ověřování meziproduktů a konečných přípravků. Využívání externích laboratoří je povoleno podle čl. 12 této směrnice a na základě udělení povolení uvedeného v čl. 10 odst. 2 směrnice 81/851/EHS.

3. Při závěrečné kontrole konečných přípravků, před jejich uvolněním na trh nebo distribucí, musí kontrolní oddělení, kromě analytických výsledků, vzít v úvahu podstatné informace, jako jsou výrobní podmínky, výsledky kontrol v průběhu výrobního procesu, prošetření výrobních dokladů a shody přípravků s jejich specifikacemi (včetně konečného balení).

4. Vzorky každé šarže konečných přípravků musejí být uchovávány nejméně jeden rok po datu ukončení doby použitelnosti. Pokud není vyžadováno v členských státech výroby delší období, musejí být vzorky použitých výchozích surovin (jiných, než jsou ředidla, plyny a voda) uchovávány nejméně dva roky po uvolnění přípravku. Toto období může být zkráceno, jestliže jejich stabilita, jak bylo uvedeno v odpovídajících specifikacích, je kratší. Všechny tyto vzorky musejí být k dispozici příslušným orgánům.

Pro určité veterinární léčivé přípravky, které jsou vyrobené jednotlivě nebo v malých množstvích, nebo jejichž skladování mohlo způsobit zvláštní problémy, lze za souhlasu příslušného orgánu definovat jiný způsob odebrání vzorků a jiné podmínky uchovávání.

## Článek 12

### Smluvní výroba

1. Jakákoli výrobní činnost nebo činnost spojená s výrobou, která je prováděna na základě smlouvy, podléhá písemné smlouvě mezi objednatelům a dodavatelem.

2. Smlouva musí jasně definovat odpovědnosti obou zúčastněných stran a zejména dodržování správné výrobní praxe dodavatelem a způsob, jakým kvalifikovaná osoba odpovědná za uvolňování každé šarže převezme plnou odpovědnost.

3. Dodavatel nesmí předat žádnou smluvně převzatou práci třetím osobám bez písemného souhlasu objednatele.

4. Dodavatel musí dodržovat zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi a musí se podrobit inspekčním prováděným příslušnými orgány, jak je uvedeno v článku 34 směrnice 81/851/EHS.

## Článek 13

**Reklamacce a stahování přípravku z trhu**

Výrobce musí zavést systém pro zaznamenávání a posuzování reklamací, společně s účinným systémem pro okamžité stažení veterinárních léčivých přípravků z trhu. Jakákoliv stížnost týkající se vady jakosti bude výrobcem zaznamenána a prošetřena. Výrobce musí informovat příslušný orgán svého členského státu o každé výrobní vadě, která by mohla vést ke stažení nebo mimořádnému omezení výdeje. Podle možnosti musejí být rovněž uvedeny země určení. Veškeré reklamacce budou uplatněny v souladu s požadavky uvedenými v článku 42 směrnice 81/851/EHS.

## Článek 14

**Vlastní interní inspekce**

Výrobce musí opakovaně provádět vlastní interní inspekce jako součást systému zabezpečování jakosti za účelem monitorování uplatňování a dodržování správné výrobní praxe a navrhování všech nutných nápravných opatření. O těchto vlastních interních inspekcích a o další nápravné činnosti musejí být uchovávány záznamy.

## KAPITOLA III

**ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ**

## Článek 15

Členské státy uvedou v účinnost právní a správní předpisy nezbytné k dosažení souladu s touto směrnicí nejpozději do 23. července 1993. Neprodleně o nich uvědomí Komisi.

Pokud členské přijmou tato ustanovení, musejí obsahovat odkaz na tuto směrnici nebo musí být takový odkaz učiněn při jejich úředním vyhlášení. Způsob odkazu si stanoví členské státy.

## Článek 16

Tato směrnice je určena členskými státním.

V Bruselu dne 23. července 1991.

*Za Komisi*

Martin BANGEMANN

*místopředseda*