

## KOMISSIION DIREKTIIVI,

annettu 23 päivänä heinäkuuta 1991,

### eläinlääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista (91/412/ETY)

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO,  
joka

ottaa huomioon Euroopan talousyhteisön  
perustamissopimuksen,

ottaa huomioon eläinlääkkeitä koskevan  
jäsenvaltioiden lainsäädännön  
lähentämisestä 28 päivänä syyskuuta 1981  
annetun neuvoston direktiivin  
81/851/ETY(1), sellaisena kuin se on  
viimeksi muutettuna direktiivillä  
90/676/ETY(2), ja erityisesti sen 27 a  
artiklan,

ottaa huomioon eläinlääkkeitä koskevan  
jäsenvaltioiden lainsäädännön  
lähentämisestä annetun direktiivin  
81/851/ETY soveltamisalan  
laajentamisesta ja lisäsäännösten  
säättämisestä immunologisille  
eläinlääkkeille 13 päivänä joulukuuta 1990  
annetun neuvoston direktiivin  
90/677/ETY(3),

sekä katsoo, että

kaikki eläinlääkkeet, jotka on valmistettu  
yhteisössä tai tuotu yhteisöön, mukaan  
lukien vientiin tarkoitetut lääkkeet, on  
valmistettava hyvien tuotantotapojen  
periaatteiden ja yleisohjeiden mukaisesti,

jäsenvaltiot voivat kansallisen  
lainsäädännön mukaisesti vaatia, että näitä  
hyvien tuotantotapojen periaatteita  
noudatetaan valmistettaessa kliinisissä  
tutkimuksissa käytettäväksi tarkoitettuja  
valmisteita,

komissio on kuultuaan jäsenvaltioiden  
farmaseuttisia tarkastusviranomaisia  
julkaissut direktiivin 81/851/ETY 27 a  
artiklassa tarkoitetut yksityiskohtaiset

ohjeet Lääkkeiden hyvien tuotantotapojen  
oppaan muodossa,

on tarpeen, että kaikki valmistusluvan  
haltijat noudattavat  
valmistustoiminnassaan tehokasta  
laadunhallintaa ja ottavat tätä varten  
käyttöön farmaseuttisen  
laadunvarmistusjärjestelmän,

toimivaltaisia viranomaisia edustavien  
virkamiesten on annettava kertomus siitä,  
noudattaako valmistaja hyviä  
tuotantotapoja; nämä kertomukset on  
toimitettava asiallisin perustein esitetystä  
pyynnöstä toisen jäsenvaltion  
toimivaltaisille viranomaisille,

hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja  
yleisohjeiden on ensisijassa koskettava  
henkilökuntaa, tiloja ja laitteita, asiakirjoja,  
tuotantoa, laadunvalvontaa,  
alihankintatöitä, valituksia ja valmisteiden  
markkinoilta poistamista, sekä sisäistä  
tarkastusta, ja

tämän direktiivin periaatteet ja yleisohjeet  
ovat eläinlääkkeiden tutkimiseen liittyviä  
analyttisiä, farmakologis-toksikologisia ja  
kliinisiä standardeja ja  
tutkimussuunnitelmia koskevan  
jäsenvaltioiden lainsäädännön  
lähentämisestä 28 päivänä syyskuuta 1981  
annetun direktiivin 81/852/ETY(4),  
sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna  
direktiivillä 87/20/ETY(5), 2 b artiklan  
mukaisesti perustetun eläinlääkealaa  
koskevien kaupan teknisten esteiden  
poistamiseksi annettujen direktiivien  
mukauttamista tekniikan kehitykseen  
käsittävän komitean lausunnon mukaiset,

ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN:

## I LUKU YLEISET SÄÄNNÖKSET

### 1 artikla

Tässä direktiivissä säädetään sellaisten eläinlääkkeiden, joiden valmistaminen edellyttää direktiivin 81/851/ETY 24 artiklassa tarkoitettua lupaa, hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista.

### 2 artikla

Tässä direktiivissä sovelletaan neuvoston direktiivin 65/65/ETY 1 artiklan 2 kohdassa(6) säädettyä lääkkeen määritelmää sekä direktiivin 81/851/ETY 1 artiklan 2 kohdassa säädettyä eläinlääkkeen määritelmää.

Lisäksi tarkoitetaan:

- `valmistajalla` jokaista direktiivin 81/851/ETY 24 artiklassa tarkoitettua luvan haltijaa,

- `kelpoisuusehdot täyttävällä henkilöllä` direktiivin 81/851/ETY 29 artiklassa tarkoitettua henkilöä,

- `farmaseuttisella laadunvarmistuksella` toteutettujen toimenpiteiden kokonaisuutta, jotka on tehty sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeiden laatu on niiden aiotun käytön mukainen,

- `hyvillä tuotantotavoilla` laadunvarmistuksen osaa, jolla varmistetaan, että lääkkeet tuotetaan johdonmukaisesti ja tarkastetaan aiotun käytön kannalta asianmukaisin laatustandardein.

### 3 artikla

Jäsenvaltioiden on huolehdittava direktiivin 81/851/ETY 34 artiklassa tarkoitetuista toistuvista tarkastuksista, että valmistajat noudattavat tässä direktiivissä säädettyjä hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita.

Näiden hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden tulkinnassa valmistajien ja toimivaltaisten viranomaisten edustajien on viitattava direktiivin 81/851/ETY 27 a artiklassa tarkoitettuihin yksityiskohtaisiin yleisohjeisiin. Komissio julkaisee nämä yksityiskohtaiset yleisohjeet Lääkkeiden hyvien tuotantotapojen oppaassa ja sen liitteissä (Euroopan yhteisön virallisten julkaisujen toimisto, Lääkkeitä Euroopan yhteisössä säätelevät säädökset, nide IV).

### 4 artikla

Valmistajan on huolehdittava, että kaikki lääkkeiden valmistuksen toimenpiteet tapahtuvat hyvien tuotantotapojen mukaisesti ja valmistusluvan mukaisesti.

Tuodessaan eläinlääkkeitä kolmansista maista maahantuojan on huolehdittava, että lääkkeiden valmistajina ovat olleet asianmukaisen luvan saaneet valmistajat, jotka noudattavat ainakin samanlaisia hyvien tuotantotapojen standardeja kuin ne, mitkä yhteisössä on säädetty.

### 5 artikla

Valmistajan on huolehdittava, että kaikki markkinoille saattamista koskevan luvan kattama valmistustoiminta tapahtuu toimivaltaisten viranomaisten hyväksymässä markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa annettujen tietojen mukaisesti.

Valmistajan on säännöllisesti arvioitava valmistusmenetelmiään tieteen ja tekniikan kehityksen perusteella. Jos on tarpeen muuttaa markkinoille saattamista koskevaa lupaa koskevia asiakirjoja, on tehtävä muutoshakemus toimivaltaisille viranomaisille.

## II LUKU HYVIEN TUOTANTOTAPOJEN PERIAATTEET JA YLEISOHJEET

### 6 artikla Laadunhallinta

Valmistajan on otettava käyttöön ja sovellettava tehokasta farmaseuttista laadunvarmistusjärjestelmää, johon kuuluu johdon ja asiaan liittyvien eri osastojen henkilöstön aktiivinen osallistuminen.

### 7 artikla Henkilökunta

1 Valmistajalla on oltava käytettävissään jokaisessa valmistuspaikassa farmaseuttisen laadunvarmistuksen tavoitteiden saavuttamiseksi riittävän pätevä ja asianmukaisella tavalla ammattitaitoinen henkilöstö.

2 Hyvien tuotantotapojen toteuttamisesta ja toiminnasta vastaavan päällikkö- ja valvontahenkilöstön, mukaan lukien ammattitaitoiset henkilöt, tehtävät on määriteltävä toimenkuvissa. Heidän hierarkiset suhteensa on määriteltävä organisaatiokaaviona. Organisaatiokaaviot ja toimenkuvat on hyväksyttävä valmistajan sisäisten menettelyjen mukaisesti.

3 Edellä 2 kohdassa tarkoitettulla henkilöstöllä on oltava riittävä toimivalta tehtäviensä moitteetonta suorittamista varten.

4 Henkilökunnalle on annettava perehdyttämis- ja jatkokoulutusta, johon sisältyy laadunvarmistuksen ja hyvien tuotantotapojen käsitteen teoriaa ja soveltamista.

5 On laadittava toimintaan mukautetut hygieniaohjelmat ja noudatettava niitä. Näihin ohjelmiin on sisällyttävä henkilökunnan terveyteen, hygieniaan ja vaatetukseen liittyvät menettelyt.

### 8 artikla Tilat ja laitteet

1 Tilat ja laitteet on sijoitettava, suunniteltava, rakennettava, varustettava ja huollettava aiottuun toimintaan sopivalla tavalla.

2 Niiden sijoittelun, suunnittelun ja käytön on oltava sellainen, että virheiden vaara on mahdollisimman pieni ja tehokas puhtaanapito ja huolto on mahdollinen kontaminaation, ristikontaminaation ja yleensä minkä tahansa lääkkeen laadun kannalta haitallisen vaikutuksen välttämiseksi.

3 Tilojen ja laitteiden, jotka on tarkoitettu käytettäväksi valmistajien laadun kannalta ratkaisevissa valmistustapahtumissa, on täytettävä asianmukaiset laadulliset vaatimukset.

### 9 artikla Asiakirjat

1 Valmistajalla on oltava kirjaamisjärjestelmä, joka perustuu valmistajan käyttämiin eritelmiin, valmistusohjeisiin, prosessi- ja pakkausohjeisiin ja eri valmistustapahtumat kattaviin menettelyihin ja kirjanpitoon. Asiakirjojen on oltava selkeitä ja virheettömiä, ja ne on pidettävä ajan tasalla. Ennalta laaditut yleisiä valmistustapahtumia ja -olosuhteita koskevat asiakirjat on oltava saatavilla

yhdessä erityisten eräkohtaisten valmistusasiakirjojen kanssa. Tämän asiakirja-aineiston avulla on oltava mahdollista jäljittää jokaisen erän valmistustapahtuma. Erää koskevat asiakirjat on säilytettävä vähintään vuoden ajan kyseisen erän viimeisen kelpoisuuspäivämäärän jälkeen tai vähintään viisi vuotta direktiivin 81/851/ETY 30 artiklan 2 kohdassa tarkoitetun todistuksen jälkeen.

2 Jos kirjallisten asiakirjojen sijasta käytetään elektronisia, valokuvaukseen perustuvia tai muita tietojenkäsittelyjärjestelmiä, valmistajan on validoitava järjestelmä osoittamalla, että tiedot säilyvät asianmukaisesti oletetun säilytysajan. Näissä järjestelmissä säilytettyjen tietojen on oltava vaivatta saatavissa ja helposti luettavassa muodossa. Elektronisesti säilytetyt tiedot on suojattava tietojen katoamiselta ja muuttumiselta esimerkiksi monistamalla tai siirtämällä ne toiseen säilytysjärjestelmään.

## 10 artikla Tuotanto

Tuotannon eri vaiheet on suoritettava ennalta laadittujen ohjeiden ja menettelyjen mukaisesti ja hyviä tuotantotapoja noudattaen. Prosessinaikaista valvontaa varten on käytettävissä oltava asianmukaiset ja riittävät voimavarat.

Ristikontaminaation ja sekaantumisten välttämiseksi on toteutettava teknisiä tai järjestelyihin liittyviä toimenpiteitä.

Kaikki uudet valmistusmenetelmät tai tärkeät valmistusmenetelmien muutokset on validoitava. Valmistusmenetelmien kriittiset vaiheet on validoitava säännöllisesti uudelleen.

## 11 artikla Laadunvalvonta

1 Valmistajan on perustettava laadunvalvontaosasto ja pidettävä sitä yllä. Tämä osasto on sijoitettava sellaisen henkilön alaisuuteen, joka täyttää vaaditut ammattitaitovaatimukset, ja sen on oltava riippumaton muista osastoista.

2 Laadunvalvontaosastolla on oltava käytettävissään yksi tai useampi laadunvalvontalaboratorio, jossa on asianmukainen henkilöstö ja joka on varustettu suorittamaan tarpeelliset tarkastukset ja kokeet lähtöaineista, pakkausmateriaaleista, välituotteista ja lopputuotteista. Ulkopuolisten laboratorioiden käyttö voidaan hyväksyä tämän direktiivin 12 artiklan mukaisesti, kun direktiivin 81/851/ETY 10 artiklan 2 kohdassa tarkoitettu lupa on myönnetty.

3 Lopputuotteiden lopullisessa tarkastuksessa, ennen kuin tuotteet päästetään myyntiin tai jakeluun, laadunvalvontaosaston on otettava analyysitulosten lisäksi huomioon sellaiset olennaiset tiedot, kuten tuotanto-olosuhteet, prosessinaikaisen valvonnan tulokset, valmistusasiakirjojen tutkiminen ja valmisteiden eritelmien mukaisuus (mukaan lukien lopullinen valmis pakkaus).

4 Jokaisen lopputuote-erän näytteet on säilytettävä vähintään vuoden ajan viimeisen kelpoisuuspäivämäärän jälkeen. Jollei valmistuspaikkana toimivissa jäsenvaltioissa vaadita pidempää aikaa, käytettyjen lähtöaineiden (muiden kuin liuottimien, kaasujen ja veden) näytteet on säilytettävä vähintään kaksi vuotta siitä, kun valmiste päästettiin myyntiin tai jakeluun. Tätä määräaikaa voidaan lyhentää, jos vastaavissa eritelmissä mainittu säilyvyys on lyhyempi. Kaikki nämä näytteet on pidettävä toimivaltaisten viranomaisten saatavilla.

Tietyille lääkkeille, joita valmistetaan yksittäin tai pieniä määriä tai joiden

varastointi voisi aiheuttaa erityisongelmia, voidaan toimivaltaisten viranomaisten kanssa tehdyin sopimuksin määritellä muunlaiset näytteenotto- ja säilytysolosuhteet.

## 12 artikla Valmistuttaminen alihankintana

1 Jokaisesta alihankintana suoritettavasta valmistustapahtumasta tai valmistukseen liittyvästä tapahtumasta on oltava kirjallinen sopimus valmistuttajan ja sopimusvalmistajan välillä.

2 Sopimuksessa on selvästi määriteltävä molempien osapuolten ja erityisesti sopimusvalmistajan velvollisuudet hyvien tuotantotapojen noudattamisen suhteen sekä tapa, jolla jokaisen erän päästämisestä myyntiin tai jakeluun vastaava ammattitaitovaatimukset täyttävä henkilö täyttää velvollisuutensa.

3 Sopimusvalmistaja ei saa teettää valmistuttajan hänelle antamaa tehtävää alihankintana ilman valmistuttajan kirjallista lupaa.

4 Sopimusvalmistajan on noudatettava hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita ja suostuttava direktiivin 81/851/ETY 34 artiklassa tarkoitettuihin toimivaltaisten viranomaisten suorittamiin tarkastuksiin.

## 13 artikla Valitukset ja valmisteiden poistaminen markkinoilta

Valmistajan on otettava käyttöön valitusten kirjaamis- ja käsittelyjärjestelmä sekä nopea ja pysyvä järjestelmä markkinoilla olevien eläinlääkkeiden poistamiseksi jakelusta. Valmistajan on kirjattava ja tutkittava jokainen valmistusvirhettä koskeva valitus. Valmistajan on ilmoitettava jäsenvaltionsa toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista valmistusvirheistä,

jotka voisivat johtaa markkinoilta poistamiseen tai jakelun rajoittamistoimenpiteisiin. Jos mahdollista, on ilmoitettava myös määrämaat. Markkinoilta poistettaessa on aina noudatettava direktiivin 81/851/ETY 42 artiklassa säädetyjä vaatimuksia.

## 14 artikla Sisäinen tarkastus

Valmistajan on suoritettava toistuvasti sisäisiä tarkastuksia osana laadunvarmistusjärjestelmää seuratakseen hyvien tuotantotapojen soveltamista ja noudattamista ja esittääkseen tarpeellisia oikaisutoimenpiteitä. On laadittava ja säilytettävä pöytäkirjat tällaisista sisäisistä tarkastuksista sekä niiden johdosta toteutetuista oikaisutoimenpiteistä.

## III LUKU LOPPUSÄÄNNÖKSET

### 15 artikla

Jäsenvaltioiden on saatettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset voimaan viimeistään 23 päivänä heinäkuuta 1993. Niiden on ilmoitettava tästä komissiolle viipymättä.

Näissä jäsenvaltioiden antamissa säädöksissä on viitattava tähän direktiiviin tai niitä virallisesti julkaistaessa niihin on liitettävä viittaus tähän direktiiviin. Jäsenvaltioiden on säädettävä siitä, miten viittaukset tehdään.

### 16 artikla

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 23 päivänä heinäkuuta  
1991.

Komission puolesta

Martin BANGEMANN

Varapuheenjohtaja

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