

391L0356

N:o L 193/30

EUROOPAN YHTEISÖJEN VIRALLINEN LEHTI

17.7.91

KOMISSION DIREKTIIVI,

annettu 13 päivänä kesäkuuta 1991,

ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hyvien tuotantotapojen
periaatteista ja yleisohjeista

(91/356/ETY)

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan talousyhteisön perustamis-
sopimuksen,ottaa huomioon lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten
ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 20 päivänä
toukokuuta 1975 annetun neuvoston direktiivin
75/319/ETY⁽¹⁾, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna
direktiivillä 89/381/ETY⁽²⁾, ja erityisesti sen 19 a artiklan,

sekä katsoo, että

kaikki ihmisille tarkoitettut lääkkeet, jotka on valmistettu
yhteisössä tai tuotu yhteisöön, mukaan lukien vientiin
tarkoitettut lääkkeet, olisi 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 75/319/ETY 19 a
artiklassa tarkoitettut yksityiskohtaiset ohjeistot "*Lääk-
keiden hyvien tuotantotapojen oppaan*" muodossa,on tarpeen, että kaikki valmistajat noudattavat
valmistustoiminnassaan tehokasta laadunhallintaa ja ottavat
tätä varten käyttöön farmaseuttisen
laadunvarmistusjärjestelmän ja soveltavat sitä,toimivaltaisista viranomaisista edustavien virkamiesten olisi
annettava kertomus siitä, noudattaako valmistaja hyviä
tuotantotapoja; nämä kertomukset olisi toimitettava asiallisin
perustein esitetystä pyynnöstä toisen jäsenvaltion
toimivaltaisille viranomaisille,hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden tulisi
ensi sijassa koskea henkilökuntaa, tiloja ja laitteita,
dokumentaatiota, tuotantoa, laadunvalvontaa,
alihankintatöitä, valituksia ja valmisteiden kaupasta
poistamista sekä sisäistä tarkastusta jatämän direktiivin periaatteet ja yleisohjeet ovat
lääkevalmisteiden tutkimiseen liittyviä analyttisiä,
farmakologis-toksikologisia ja kliinisiä standardeja ja
tutkimussuunnitelmia koskevan jäsenvaltioiden lainsäädän-
nön lähentämisestä 20 päivänä toukokuuta 1975 annetun
neuvoston direktiivin 75/318/ETY⁽³⁾, sellaisena kuin se on
viimeksi muutettuna direktiivillä 89/341/ETY⁽⁴⁾, 2 b
artiklalla perustetun lääkevalmistealan kaupan teknisten
esteiden poistamisesta annettujen direktiivien tekniikan
kehitykseen mukauttamista käsittelevän komitean lausun-
non mukaisia,

ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN:

I LUKU

YLEISET SÄÄNNÖKSET

1 artikla

Tällä direktiivillä säädetään sellaisten ihmisille tarkoitettujen
lääkkeiden, joiden valmistaminen edellyttää direktiivin
75/319/ETY 16 artiklassa tarkoitettua lupaa, hyvien
tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista.

2 artikla

Tässä direktiivissä sovelletaan neuvoston direktiivin
65/65/ETY 1 artiklan 2 kohdassa⁽⁵⁾ säädettyä lääkkeiden
määritelmää.

Lisäksi tarkoitetaan:

- 'valmistajalla' jokaista direktiivin 75/319/ETY 16
artiklassa tarkoitettua luvan haltijaa;
- 'kelpoisuusehdot täyttävällä henkilöllä' direktiivin
75/319/ETY 21 artiklassa tarkoitettua henkilöä;

⁽¹⁾ EYVL N:o L 147, 9.6.1975, s. 13⁽²⁾ EYVL N:o L 181, 28.6.1989, s. 44⁽³⁾ EYVL N:o L 147, 9.6.1975, s. 1⁽⁴⁾ EYVL N:o L 142, 25.5.1989, s. 11⁽⁵⁾ EYVL N:o 22, 9.2.1965, s. 369/65

- 'farmaseuttisella laadunvarmistuksella' organisoitujen järjestelyjen kokonaisuutta, jotka on tehty sen varmistamiseksi, että lääkkeiden laatu on niiden aiotun käytön mukainen;
- 'hyvillä tuotantotavoilla' laadunvarmistuksen osaa, jolla varmistetaan, että valmisteet tuotetaan johdonmukaisesti ja tarkastetaan aiotun käytön kannalta asianmukaisin laatustandardein.

3 artikla

Jäsenvaltioiden on huolehdittava direktiivin 75/319/ETY 26 artiklassa tarkoitettuihin toistuvien tarkastuksiin, että valmistajat noudattavat tässä direktiivissä säädettyjä hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita.

Näiden hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden tulkinnassa valmistajien ja toimivaltaisten viranomaisten edustajien tulee viitata direktiivin 75/319/ETY 19 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 valmistus tapahtuu hyvien tuotantotapojen ja valmistusluvan mukaisesti.

Kolmansista maista tuotujen lääkkeiden maahantuojan on huolehdittava, että lääkkeiden valmistajina ovat olleet sellaiset valmistajat, joilla on asianmukainen lupa siihen ja jotka noudattavat ainakin samanlaisia hyvien tuotantotapojen standardeja kuin ne, jotka yhteisössä on säädetty.

5 artikla

Valmistajan on huolehdittava, että kaikki myyntiluvan kattama valmistustoiminta tapahtuu toimivaltaisten viranomaisten hyväksymässä myyntilupahakemuksessa annettujen tietojen mukaisesti.

Valmistajan on säännöllisesti tutkittava valmistusmenetelmiään tieteen ja tekniikan kehityksen perusteella. Jos on tarpeen muuttaa myyntilupa-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 ammattitaitoinen/ammattitaitoiset henkilö(t), tehtävät on määriteltävä toimenkuviissa. 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 hygieniaohtelmat, ja niitä on noudatettava. Näihin ohjelmiin on sisällyttävä henkilökunnan terveyteen, hygieniaan ja vaatetukseen liittyvät määräykset.

8 artikla

Tilat ja laitteet

1 Tilat ja valmistuslaitteet 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 Tilat ja laitteet, jotka on tarkoitettu käytettäväksi valmisteiden laadun kannalta ratkaisevissa valmistustapahtumissa, on kvalifioitava asianmukaisella tavalla.

9 artikla

Dokumentaatio

1 Valmistajalla on oltava dokumentaatiojärjestelmä, joka perustuu valmistajan käyttämiin eritelmiin, valmistusohjeisiin sekä prosessi- ja pakkausohjeisiin ja eri valmistustapahtumat kattaviin menettelyihin ja kirjanpitoon. Asiakirjojen on oltava selkeitä, virheettömiä, ja ne on pidet-

tävä ajan tasalla. Ennalta laadittujen menettelytapojen yleisiä valmistustapahtumia ja -olosuhteita varten on oltava saatavilla yhdessä erityisten eräkohtaisten valmistusasiakirjojen kanssa. Tämän asiakirjakokoelman avulla on oltava mahdollista jäljittää jokainen erän valmistustapahtuma. Erää koskevat asiakirjat on säilytettävä vähintään vuoden ajan kyseisen erän viimeisen kelpoisuuspäivämäärän jälkeen tai vähintään viisi vuotta direktiivin 75/319/ETY 22 artiklan 2 kohdassa tarkoitetun hyväksymisen jälkeen, sen mukaan kumpi aika päättyy myöhemmin.

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 säilytetyjen tietojen on oltava vaivatta saatavissa helposti luettavassa muodossa. Elektronisesti säilytetyt tiedot on suojattava tietojen katoamiselta ja tuhoutumiselta (esimerkiksi monistamalla tai ottamalla varmuuskopio ja siirtämällä tämä toiseen säilytysjärjestelmään).

10 artikla

Tuotanto

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

Ristikontaminaation ja sekaantumisten välttämiseksi on toteutettava aiheelliset tekniset ja/tai organisatoriset toimenpiteet.

Kaikki uudet valmistusprosessit tai tärkeät valmistusprosessien muutokset on validoitava. Valmistusprosessien kriittiset vaiheet on validoitava säännöllisesti uudelleen.

11 artikla

Laadunvalvonta

1 Valmistajan on muodostettava 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 tulee olla käytettävissään yksi tai useampi laadunvalvontalaboratorio, jossa on asianmukainen henkilöstö ja joka on varustettu suorittamaan tarpeelliset tarkastukset ja kokeet lähtöaineista, pakkausmateriaaleista ja välituotteista sekä lopputuotteista. Ulkopuolisten laboratoriodien käyttö voidaan hyväksyä tämän direktiivin 12 artiklan mukaisesti, kun direktiivin 75/319/ETY 5 b artiklassa tarkoitettu lupa on myönnetty.

3 Lopputuotteiden lopullisessa tarkastuksessa, ennen kuin ne päästetään myyntiin tai jakeluun, laadunvalvontaosaston on otettava analyysitulosten lisäksi huomioon sellaiset olennaiset tiedot, kuten tuotanto-

olosuhteet, prosessinaikaisen valvonnan tulokset, valmistusasiakirjojen tutkiminen ja valmisteita koskevien eritelmien täyttyminen (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 niiden asiaa koskevissa eritelmissä mainittu säilyvyys on lyhyempi. Kaikki nämä näytteet on pidettävä toimivaltaisten viranomaisten saatavilla.

Tiettyjen lääkkeiden osalta, joita valmistetaan tapauskohtaisesti 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 ja keinot, jolla jokaisen erän päästämistä myyntiin tai jakeluun vastaava ammattitaitovaatimukset täyttävä henkilö täyttää velvollisuutensa.

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

4 Sopimusvalmistajan on noudatettava hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita ja suostuttava direktiivin 75/319/ETY 26 artiklassa tarkoitettuihin toimivaltaisten viranomaisten suorittamiin tarkastuksiin.

13 artikla

Valitukset ja valmisteiden poistaminen markkinoilta

Valmistajan on sovellettava valitusten kirjaamis- ja arviointijärjestelmää sekä tehokasta järjestelmää markkinoilla olevien lääkkeiden poistamiseksi markkinoilta milloin tahansa nopeasti. Valmistajan on kirjattava ja tutkittava jokainen laatuvirhettä koskeva valitus. Valmistajan on ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista virheistä, jotka voisivat johtaa kaupasta poistamiseen tai epätavanomaiseen jakelun rajoittamiseen. Mikäli mahdollista, on ilmoitettava myös määrämaat, joihin lääkkeet on toimitettu. Kaupasta poistettaessa on aina noudatettava direktiivin 75/319/ETY 33 artiklassa säädettyjä vaatimuksia.

*14 artikla***Sisäinen tarkastus**

Valmistajan on suoritettava toistuvasti sisäisiä tarkastuksia osana laadunvarmistusjärjestelmää seuratakseen hyvien tuotantotapojen soveltamista ja noudattamista ja toteutukseen mahdollisesti tarpeelliset oikaisutoimenpiteet. On laadittava ja säilytettävä pöytäkirjat tällaisista sisäisistä tarkastuksista sekä niiden johdosta mahdollisesti toteutetuista oikaisutoimenpiteistä.

III LUKU

LOPPUSÄÄNNÖKSET*15 artikla*

Jäsenvaltioiden on toteutettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät toimenpiteet 1 päivään tammikuuta

1992 mennessä. Niiden on ilmoitettava tästä komissiolle viipymättä.

Näissä jäsenvaltioiden antamissa säädöksissä on viitattava tähän direktiiviin, tai niihin on liitettävä tällainen viittaus, kun ne julkaistaan virallisesti. Jäsenvaltioiden on säädettävä siitä, miten viittaukset tehdään.

16 artikla

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 13 päivänä kesäkuuta 1991.

Komission puolesta

Martin BANGEMANN

Varapuheenjohtaja