

**KOMISSION DIREKTIIVI 2003/94/EY,****annettu 8 päivänä lokakuuta 2003,****ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden ja ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista****(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)**

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen,

ottaa huomioon ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6 päivänä marraskuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY<sup>(1)</sup>, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 2003/63/EY<sup>(2)</sup>, ja erityisesti sen 47 artiklan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Kaikki ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden, jotka valmistetaan yhteisössä tai joita tuodaan yhteisöön, mukaan luettuna vientiin tarkoitettujen lääkkeiden, olisi valmistettava hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden mukaisesti.
- (2) Mainituista periaatteista ja yleisohjeista säädetään ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista 13 päivänä kesäkuuta 1991 annetussa komission direktiivissä 91/356/ETY<sup>(3)</sup>.
- (3) Hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 4 päivänä huhtikuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/20/EY<sup>(4)</sup> 13 artiklan 3 kohdassa edellytetään, että yksityiskohtaiset ohjeet seikoista, jotka on otettava huomioon arvioitaessa ihmisille tarkoitettuja tutkimuslääkkeitä, joiden erinä on tarkoitus päästää yhteisöön, vahvistetaan hyvää tuotantotapaa koskevien ohjeiden mukaisesti.
- (4) Sen vuoksi on tarpeen laajentaa ja mukauttaa direktiivin 91/356/ETY säännökset koskemaan tutkimuslääkkeiden hyviä tuotantotapoja.
- (5) Koska suurinta osaa direktiivin 91/356/ETY säännöksistä on tarpeen muuttaa, direktiivi olisi selkeyden vuoksi korvattava.
- (6) Hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden noudattamisen varmistamiseksi on annettava yksityiskohtaiset säännökset toimivaltaisten viranomaisten tarkastuksista ja tietyistä valmistajan velvoitteista.

- (7) Kaikkien valmistajien olisi valmistustoiminnassaan käytettävä tehokasta laadunhallintajärjestelmää, mikä edellyttää farmaseuttisen laadunvarmistusjärjestelmän käyttöönottamista.
- (8) Hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden olisi koskettava laadunhallintaa, henkilökuntaa, tiloja ja laitteita, dokumentaatiota, tuotantoa, laadunvalvontaa, alihankintatöitä, valituksia ja valmistajien kaupasta poistamista sekä sisäistä tarkastusta.
- (9) Kliinisiin tutkimuksiin osallistuvien ihmisten suojeleminen ja tutkimuslääkkeiden jäljitettävyyden takaamiseksi valmistajien päällystämistä koskevat erityissäännökset ovat tarpeen.
- (10) Tässä direktiivissä säädetyt toimenpiteet ovat direktiivin 2001/83/EY 121 artiklassa perustetun ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden pysyvän komitean lausunnon mukaiset,

ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN:

*1 artikla***Soveltamisala**

Tällä direktiivillä säädetään hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista sellaisten ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden osalta, joiden valmistaminen edellyttää direktiivin 2001/83/EY 40 artiklassa tarkoitettua lupaa, ja sellaisten ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden osalta, joiden valmistaminen edellyttää direktiivin 2001/20/EY 13 artiklassa tarkoitettua lupaa.

*2 artikla***Määritelmät**

Tässä direktiivissä käytetään seuraavia määritelmiä:

- 1) 'lääkkeellä' tarkoitetaan direktiivin 2001/83/EY 1 artiklan 2 kohdassa määriteltyä valmistetta,
- 2) 'tutkimuslääkkeellä' tarkoitetaan direktiivin 2001/20/EY 2 artiklan d alakohdassa määriteltyä valmistetta,
- 3) 'valmistajalla' tarkoitetaan henkilöä, joka harjoittaa toimintaa, jota varten edellytetään direktiivin 2001/83/EY 40 artiklan 1 kohdassa ja 3 kohdassa tarkoitettua lupaa tai direktiivin 2001/20/EY 13 artiklan 1 kohdassa tarkoitettua lupaa,

<sup>(1)</sup> EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67.<sup>(2)</sup> EUVL L 159, 27.6.2003, s. 46.<sup>(3)</sup> EYVL L 193, 17.7.1991, s. 30.<sup>(4)</sup> EYVL L 121, 1.5.2001, s. 34.

- 4) 'pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä' tarkoitetaan direktiivin 2001/83/EY 48 artiklassa tai direktiivin 2001/20/EY 13 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua henkilöä,
- 5) 'farmaseuttisella laadunvarmistuksella' tarkoitetaan organisoitujen järjestelyjen kokonaisuutta, jotka on tehty sen varmistamiseksi, että lääkkeiden tai tutkimuslääkkeiden laatu on niiden aiotun käytön mukainen,
- 6) 'hyvillä tuotantotavoilla' tarkoitetaan laadunvarmistuksen osaa, jolla varmistetaan, että valmisteet tuotetaan johdonmukaisesti ja tarkastetaan aiotun käytön kannalta asianmukaisien laatustandardien mukaisesti,
- 7) 'sokkoutuksella' tarkoitetaan tutkimuslääkkeen nimen tarkoituksellista salaamista toimeksiantajan ohjeiden mukaisesti,
- 8) 'sokkoutuksen purkamisella' tarkoitetaan sokkoutettujen valmisteiden nimen paljastamista.

### 3 artikla

#### Tarkastukset

1. Jäsenvaltioiden on huolehdittava direktiivin 2001/83/EY 111 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuun toistuvien tarkastuksiin ja direktiivin 2001/20/EY 15 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuihin tarkastuksiin, että valmistajat noudattavat tässä direktiivissä säädettyjä hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita. Jäsenvaltioiden on myös otettava huomioon komission julkaissama yhteenveto tarkastusten ja tietojenvaihdon yhdenmukaistamista koskevista yhteisön menettelyistä.

2. Hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden tulkinnessa valmistajien ja toimivaltaisten viranomaisten on otettava huomioon direktiivin 2001/83/EY 47 artiklan toisessa kohdassa tarkoitettut yksityiskohtaiset ohjeet, jotka komissio on julkaissut Lääkkeiden ja tutkimuslääkkeiden hyvien tuotantotapojen oppaassa.

### 4 artikla

#### Hyvien tuotantotapojen periaatteiden noudattaminen

1. Valmistajan on huolehdittava, että valmistus tapahtuu hyvien tuotantotapojen ja valmistusluvan mukaisesti. Tätä säännöstä sovelletaan myös ainoastaan vientiin tarkoitettuihin lääkkeisiin.

2. Kolmansista maista tuotujen lääkkeiden ja tutkimuslääkkeiden maahantuoja on varmistettava, että lääkkeet on valmistettu vähintään sellaisten normien mukaisesti, jotka vastaavat yhteisön vahvistamia hyvien tuotantotapojen normeja.

Lisäksi lääkkeiden maahantuojan on varmistettava, että kyseisten lääkkeiden valmistajilla on asianmukainen valmistuslupa. Tutkimuslääkkeiden maahantuojan on varmistettava, että

kyseisten lääkkeiden valmistajina ovat olleet toimivaltaisille viranomaisille ilmoitetut ja niiden tähän tarkoitukseen hyväksymät valmistajat.

### 5 artikla

#### Markkinoille saattamista koskevan luvan noudattaminen

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

Tutkimuslääkkeiden tapauksessa valmistajan on varmistettava, että kaikki valmistustoiminta tapahtuu toimeksiantajan direktiivin 2001/20/EY 9 artiklan 2 kohdan nojalla antamien ja toimivaltaisten viranomaisten hyväksymien tietojen mukaisesti.

2. Valmistajan on säännöllisesti tutkittava valmistusmenetelmänsä tieteen ja tekniikan edistymisen sekä tutkimuslääkkeen kehityksen perusteella.

Jos markkinoille saattamista koskevien lupa-asiakirjojen muuttaminen tai direktiivin 2001/20/EY 9 artiklan 2 kohdassa tarkoitettun lupahakemuksen muutos on tarpeen, on tehtävä muutoshakemus toimivaltaisille viranomaisille.

### 6 artikla

#### Laadunvarmistusjärjestelmä

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 riittävä määrä asianmukaisella tavalla pätevästä henkilöstöstä.

2. Hyvien tuotantotapojen toteuttamisesta ja toiminnasta vastaavan päällikkö- ja valvontahenkilöstön, mukaan lukien pätevyysvaatimukset täyttävät henkilöt, tehtävät on määriteltävä toimenkuviissa. Heidän hierarkkiset 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, jonka tehokkuus on varmistettava ja joka kattaa laadunvarmistuksen ja hyvien tuotantotapojen käsitteen teorian ja soveltamisen sekä tarvittaessa tutkimuslääkkeiden valmistamista koskevat erityisvaatimukset.

5. On laadittava toimintaan mukautetut hygieniohjelmat, ja niitä on noudatettava. Ohjelmiin on erityisesti sisällytettävä henkilökunnan terveyteen, hygieniakäytäntöön 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. Tilat ja valmistuslaitteet on sijoitettava ja suunniteltava ja niitä on käytettävä siten, että virheiden vaara on mahdollisimman pieni ja että tehokas puhtaanapito ja huolto on mahdollinen kontaminaation, ristikontaminaation ja yleisestilääkkeen laadun kannalta haitallisen vaikutuksen välttämiseksi.

3. Tilat ja laitteet, joita käytetään valmistaiden laadun kannalta ratkaisevissa valmistustapahtumissa, on hyväksyttävä ja validoitava asianmukaisella tavalla.

#### 9 artikla

### Dokumentointi

1. Valmistajan on kehitettävä ja ylläpidettävä dokumentointijärjestelmää, joka perustuu eri valmistustapahtumat kattaviin eritelmiin, valmistusohjeisiin, prosessointi- ja pakkausohjeisiin, menettelyihin ja asiakirjoihin. Asiakirjojen on oltava selkeitä, virheettömiä, ja ne on pidettävä ajan tasalla. Saatavilla on oltava ennalta laaditut menettelytavat yleisiä valmistustapahtumia ja -olosuhteita varten sekä erityiset eräkohtaiset valmistusasiakirjat. Kyseisen asiakirjakokoelman avulla on oltava mahdollista jäljittää jokaisen erän valmistustapahtumat ja tutkimuslääkkeen kehittämisen aikana tehdyt muutokset.

Lääkkeen erää koskevat asiakirjat on säilytettävä vähintään vuoden ajan kyseisen erän viimeisen kelpoisuuspäivämäärän jälkeen tai vähintään viisi vuotta direktiivin 2001/83/EY 51 artiklan 3 kohdassa tarkoitetun todistuksen antamisen jälkeen, sen mukaan kumpi aika päättyy myöhemmin.

Tutkimuslääkkeen erää koskevat asiakirjat on säilytettävä vähintään viiden vuoden ajan viimeisen kliinisen tutkimuksen, jossa erää käytettiin, päättymisen tai virallisen keskeyttämisen jälkeen. Toimeksiantaja tai markkinoille saattamista koskevan luvan haltija, jos kyseessä on kaksi eri tahoja, on vastuussa sen varmistamisesta, että rekisterit säilytetään noudattaen myyntilu-

paan sovellettavia direktiivin 2001/83/EY liitteen I mukaisia vaatimuksia, jos sitä vaaditaan myöhempien markkinoille saattamista koskevien lupien osalta.

2. Jos kirjallisten asiakirjojen sijasta käytetään elektronisia, valokuvaukseen perustuvia tai muita tietojenkäsittelyjärjestelmiä, valmistajan on ensin validoitava järjestelmä osoittamalla, että tiedot säilyvät asianmukaisesti oletetun säilytysajan. Näissä järjestelmissä säilytettyjen tietojen on oltava vaivatta saatavissa helposti luettavassa muodossa, ja ne on pyynnöstä toimitettava toimivaltaisille viranomaisille. Sähköisessä muodossa tallennetut tiedot on suojattava tietojen häviämislä tai vahingoittumiselta esimerkiksi ottamalla kopiot tai varmuuskopiot, jotka siirretään toiseen tallennusjärjestelmään, ja niistä on oltava jäljitysoketjut.

#### 10 artikla

### Tuotanto

1. Eri tuotantotapahtumat on suoritettava ennalta laadittujen ohjeiden ja menettelyjen mukaisesti ja noudattaen hyviä tuotantotapoja. Prosessinaikaista valvontaa varten on käytettävissä oltava asianmukaiset ja riittävät voimavarat. Kaikki prosessiin liittyvät poikkeamat ja tuotevirheet on dokumentoitava ja tutkittava yksityiskohtaisesti.

2. Ristikontaminaation ja sekaantumisen välttämiseksi on toteutettava aiheelliset tekniset tai organisatoriset toimenpiteet. Tutkimuslääkkeiden osalta on kiinnitettävä erityistä huomiota lääkkeiden käsittelyyn sokkoutuksen aikana ja sen jälkeen.

3. Lääkkeiden kaikki uudet valmistusprosessit tai merkittävät valmistusprosessin muutokset on validoitava. Valmistusprosessin kriittiset vaiheet on validoitava määrääjain uudelleen.

4. Tutkimuslääkkeiden valmistusprosessi on validoitava tarvittaessa kokonaisuudessaan tuotekehityksen vaihe huomioon ottaen. Ainakin kriittiset prosessivaiheet kuten sterilointi on validoitava. Valmistusprosessin kaikki suunnittelu- ja kehitysvaiheet on dokumentoitava kokonaisuudessaan.

#### 11 artikla

### Laadunvalvonta

1. Valmistajan on perustettava laadunvalvontajärjestelmä ja pidettävä sitä yllä, ja se on sijoitettava sellaisen henkilön alaisuuteen, joka täyttää vaaditut pätevyysvaatimukset ja on tuotannosta riippumaton.

Kyseisellä henkilöllä on oltava yhteydet tai pääsy yhteen tai useampaan laadunvalvontalaboratorioon, jossa on asianmukainen henkilöstö ja joka on varustettu suorittamaan tarpeelliset tarkastukset ja kokeet lähtöaineille ja pakkausmateriaaleille sekä kokeet välituotteille ja lopputuotteille.

2. Lääkkeiden, myös kolmansista maista tuotujen lääkkeiden, osalta ulkopuolisten laboratorioiden käyttö voidaan hyväksyä tämän direktiivin 12 artiklan ja direktiivin 2001/83/EY 20 artiklan b alakohdan mukaisesti.

Tutkimuslääkkeiden osalta toimeksiantajan on varmistettava, että yhteyslaboratorio on direktiivin 2001/20/EY 9 artiklan 2 kohdassa tarkoitetun lupahakemuksen sisällön mukainen, sellaisena kuin toimivaltainen viranomais on sen hyväksynyt. Jos valmisteet tuodaan kolmansista maista, analyysit eivät ole pakollisia.

3. Lopputuotteen lopullisessa tarkastuksessa, ennen kuin se päästetään myyntiin tai jakeluun tai käytettäväksi kliinisissä tutkimuksissa, laadunvalvontajärjestelmässä on otettava analyysitulosten lisäksi huomioon sellaiset olennaiset tiedot, kuten tuotanto-olosuhteet, prosessinaikaisen valvonnan tulokset, valmistusasiakirjojen tutkiminen ja valmistetta koskevien eritelmien täytyminen, mukaan luettuna lopullinen valmis pakkaus.

4. Näytteet jokaisesta lopullisesta lääke-erästä on säilytettävä vähintään vuoden ajan viimeisen kelpoisuuspäivämäärän jälkeen.

Tutkimuslääkkeen osalta on säilytettävä riittävästi näytteitä kustakin pakkaamattomasta valmiste-erästä ja kutakin lopputuote-erää varten käytetyistä pakkauksen keskeisistä osista vähintään kahden vuoden ajan viimeisen kliinisen tutkimuksen, jossa erää käytettiin, päättymisen tai virallisen keskeyttämisen jälkeen sen mukaan, kumpi ajanjakso on pidempi.

Jollei valmistuspaikkana toimivan jäsenvaltion laissa vaadita pidempää aikaa, muiden valmistusprosessissa käytettyjen lähtöaineiden kuin liuottimien, kaasujen tai veden näytteet on säilytettävä vähintään kaksi vuotta siitä, kun valmiste päästettiin myyntiin tai jakeluun. Määräaikaa voidaan lyhentää, jos asiaankuuluvassa eritelmässä mainittu aineiden säilyvyysaika on lyhyempi. Kaikki kyseiset näytteet on pidettävä toimivaltaisten viranomaisten saatavilla.

Toimivaltaisten viranomaisten kanssa tehdyin sopimuksin voidaan määritellä muita ehtoja, jotka koskevat lähtöaineiden ja tiettyjen tapauskohtaisesti tai pieninä määrinä valmistettävien valmisteiden näytteenottoa ja säilytystä, tai kun kyseisten valmisteiden varastointi voisi aiheuttaa erityisongelmia.

#### 12 artikla

### Valmistuttaminen alihankintana

1. Jokaisesta alihankintana suoritettavasta valmistustapahtumasta tai siihen liittyvästä tapahtumasta on oltava kirjallinen sopimus.

2. Sopimuksessa on selvästi määriteltävä molempien osapuolten velvollisuudet ja erityisesti hyvät tuotantotavat, joita sopimusvalmistajan on noudatettava, sekä tapa, jolla kunkin erän todentamisesta vastaavan pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on täytettävä velvollisuutensa.

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

4. Sopimusvalmistajan on noudatettava hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita ja suostuttava direktiivin 2001/83/EY 111 artiklassa tarkoitettuihin toimivaltaisten viranomaisten suorittamiin tarkastuksiin sekä direktiivin 2001/20/EY 15 artiklan mukaisiin tarkastuksiin.

#### 13 artikla

### Valitukset, valmisteen poistaminen markkinoilta ja sokkoutuksen purkaminen kiireellisessä tapauksessa

1. Lääkkeiden valmistajan on toteutettava valitusten kirjaamis- ja arviointijärjestelmä sekä tehokas järjestelmä lääkkeiden poistamiseksi markkinoilta milloin tahansa nopeasti. Valmistajan on kirjattava ja tutkittava jokainen virhettä koskeva valitus sekä ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista virheistä, jotka voisivat johtaa markkinoilta poistamiseen tai epätavanomaiseen jakelun rajoittamiseen, ja mahdollisuuksien mukaan myös määrämaat, joihin lääkkeitä on toimitettu.

Markkinoilta poistamisessa on aina noudatettava direktiivin 2001/83/EY 123 artiklassa tarkoitettuja vaatimuksia.

2. Tutkimuslääkkeiden valmistajan on yhteistyössä tutkimuksen toimeksiantajan kanssa toteutettava valitusten kirjaamis- ja arviointijärjestelmä sekä tehokas järjestelmä jo markkinoille saatettujen tutkimuslääkkeiden poistamiseksi markkinoilta milloin tahansa nopeasti. Valmistajan on kirjattava ja tutkittava jokainen virhettä koskeva valitus sekä ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista virheistä, jotka voisivat johtaa markkinoilta poistamiseen tai epätavanomaiseen jakelun rajoittamiseen.

Kaikki tutkimuslääkkeiden tutkimuspaikat ja mahdollisuuksien mukaan määrämaat on ilmoitettava.

Markkinoille saattamista koskevan luvan saaneen tutkimuslääkkeen valmistajan on yhteistyössä toimeksiantajan kanssa ilmoitettava markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle luvan saaneeseen lääkkeeseen mahdollisesti liittyvistä virheistä.

3. Toimeksisaajan on toteutettava menettely sokkoutettujen valmisteiden sokkoutuksen purkamiseksi nopeasti, jos tämä on tarpeen 2 kohdassa tarkoitettua valmisteiden nopeaa markkinoilta poistamista varten. Toimeksiantajan on varmistettava, että sokkoutetun valmisteen nimi paljastuu ainoastaan tarvittaessa.

#### 14 artikla

### Sisäinen tarkastus

Valmistajan on suoritettava toistuvasti sisäisiä tarkastuksia osana laadunvarmistusjärjestelmää seuratakseen hyvien tuotantotapojen soveltamista ja noudattamista ja toteuttaakseen mahdollisesti tarpeelliset oikaisutoimenpiteet. Tällaisista sisäisistä tarkastuksista sekä niiden johdosta toteutetuista oikaisutoimenpiteistä on pidettävä kirjaa.

*15 artikla***Merkinnät**

Tutkimuslääkkeiden päällysmarkintöjen on oltava sellaisia, että niiden avulla varmistetaan tutkimushenkilöiden suoja ja jäljitettävyys, mahdollistetaan valmisteen ja tutkimuksen tunnistaminen sekä helpotetaan tutkimuslääkkeen oikeaa käyttöä.

*16 artikla***Direktiivin 91/356/ETY kumoaminen**

Kumotaan direktiivi 91/356/ETY.

Viittauksilla kumottuun direktiiviin tarkoitetaan viittauksia tähän direktiiviin.

*17 artikla***Saattaminen osaksi kansallista lainsäädäntöä**

1. Jäsenvaltioiden on saatettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset voimaan viimeistään 30 päivänä huhtikuuta 2004. Niiden on toimitettava nämä säännökset kirjallisina komissiolle viipymättä sekä kyseisiä säännöksiä ja tätä direktiiviä koskeva vastaavuus-  
taulukko.

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

2. Jäsenvaltioiden on toimitettava tässä direktiivissä tarkoitettuja kysymyksistä antamansa keskeiset kansalliset säännökset kirjallisina komissiolle.

*18 artikla***Voimaantulo**

Tämä direktiivi tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

*19 artikla***Osoitus**

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 8 päivänä lokakuuta 2003.

*Komission puolesta*

Erkki LIKANEN

*Komission jäsen*