

ΟΔΗΓΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 13ης Ιουνίου 1991

σχετικά με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση

(91/356/ΕΟΚ)

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας,

την οδηγία του Συμβουλίου 75/319/ΕΟΚ της 20ής Μαΐου 1975 περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα ⁽¹⁾, όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 89/381/ΕΟΚ ⁽²⁾, και ιδίως το άρθρο 19α,

Εκτιμώντας:

ότι όλα τα φάρμακα που προορίζονται για εξαγωγή, οφείλουν να παρασκευάζονται σύμφωνα με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές της καλής παρασκευής·

ότι σύμφωνα με τις εθνικές νομοθεσίες, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτούν να διεξάγονται οι διαδικασίες παραγωγής σύμφωνα με τους κανόνες καλής παρασκευής κατά τη διαδικασία παραγωγής φαρμάκων που προορίζονται για κλινικές δοκιμές·

ότι οι λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 19α της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ έχουν εκδοθεί από την Επιτροπή μετά από διαβούλευση με τις υπηρεσίες επιθεώρησης φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών μελών υπό μορφή ενός «οδηγού κανόνων καλής παρασκευής για φαρμακευτικά προϊόντα»·

ότι είναι αναγκαίο οι παρασκευαστές να ασκούν αποτελεσματικό έλεγχο ποιότητας των παραγωγικών διαδικασιών και ότι αυτό συνεπάγεται την εφαρμογή ενός συστήματος διασφάλισης της ποιότητας για τα φαρμακευτικά προϊόντα·

ότι οι υπάλληλοι που αντιπροσωπεύουν τις αρμόδιες αρχές οφείλουν να εξετάζουν κατά πόσο ένας παρασκευαστής τηρεί τους κανόνες της καλής παρασκευής και να συντάσσουν εκθέσεις τις οποίες, ύστερα από αιτιολογημένη αίτηση, να θέτουν στη διάθεση των αρμοδίων αρχών ενός άλλου κράτους μέλους·

ότι οι αρχές και οι κατευθυντήριες γραμμές καλής παρασκευής οφείλουν να αφορούν καταρχήν το προσωπικό, τους χώρους παραγωγής και τον εξοπλισμό, την τεκμηρίωση, την παρασκευή, τον έλεγχο ποιότητας, τις συμβάσεις, τα παρόντα και την απόσυρση προϊόντων και την επιθεώρηση·

ότι οι αρχές και οι κατευθυντήριες γραμμές που προβλέπονται στην οδηγία αυτή είναι σύμφωνες με τη γνώμη της

Επιτροπής για την προσαρμογή στην τεχνική πρόοδο των οδηγιών για την άρση των τεχνικών εμποδίων στην εμπορία των φαρμακευτικών προϊόντων, η οποία συγκροτήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 26 της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 20ής Μαΐου 1975 περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών, που αφορούν τις αναλυτικές, τοξικοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα στον τομέα των δοκιμών των φαρμάκων ⁽³⁾, όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 89/341/ΕΟΚ ⁽⁴⁾,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 1

Η οδηγία αυτή καθορίζει τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τους κανόνες καλής παρασκευής για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και των οποίων η παραγωγή απαιτεί την άδεια που αναφέρεται στο άρθρο 16 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ.

Άρθρο 2

Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, ισχύει ο ορισμός των φαρμάκων όπως διατυπώνεται στο άρθρο 1 σημείο 2 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου ⁽⁵⁾.

Επιπλέον νοείται ως:

- «παρασκευαστής» κάθε κάτοχος της άδειας που αναφέρεται στο άρθρο 16 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ,
- «ειδικευμένο πρόσωπο» το πρόσωπο το οποίο αναφέρεται στο άρθρο 21 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ,
- «διασφάλιση ποιότητας φαρμάκων» το σύνολο των ρυθμίσεων μέσω των οποίων επιδιώκεται να εξασφαλισθεί ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν την ποιότητα που απαιτείται για τον σκοπό για τον οποίο προορίζονται,
- «κανόνες καλής παρασκευής» το μέρος της διασφάλισης της ποιότητας με το οποίο επιδιώκεται να εξασφαλισθεί ότι τα προϊόντα παράγονται και ελέγχονται σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας που είναι κατάλληλα για τον σκοπό για τον οποίο προορίζονται.

⁽¹⁾ ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 13.

⁽²⁾ ΕΕ αριθ. L 181 της 28. 6. 1989, σ. 44.

⁽³⁾ ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 1.

⁽⁴⁾ ΕΕ αριθ. L 142 της 25. 5. 1989, σ. 11.

⁽⁵⁾ ΕΕ αριθ. 22 της 9. 2. 1965, σ. 369/65.

Άρθρο 3

Με τη βοήθεια των επαναλαμβανομένων ελέγχων που αναφέρονται στο άρθρο 26 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ, τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι παρασκευαστές να λαμβάνουν υπόψη, και ακολουθούν τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τους κανόνες καλής παρασκευής οι οποίοι καθορίζονται από την παρούσα οδηγία.

Για την ερμηνεία των αρχών αυτών και των κατευθυντηρίων γραμμών σχετικά με τους κανόνες καλής παρασκευής, οι παρασκευαστές και οι εκπρόσωποι των αρχών ανατρέχουν στις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 19α της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ. Οι λεπτομερείς αυτές οδηγίες έχουν δημοσιευθεί από την Επιτροπή στον «οδηγό σχετικά με τους κανόνες καλής παρασκευής των φαρμάκων» και τα παραρτήματά του (Υπηρεσία Επισήμων Εκδόσεων των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων, «Οι κανόνες οι οποίοι διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα», τόμος IV).

Άρθρο 4

Οι παρασκευαστές μεριμνούν ώστε όλες οι διαδικασίες παραγωγής να διεξάγονται σύμφωνα με τους κανόνες καλής παρασκευής και με την άδεια παραγωγής τους.

Στην περίπτωση των φαρμάκων που εισάγονται από τρίτες χώρες, οι εισαγωγείς διαβεβαιώνουν ότι τα φάρμακα έχουν παραχθεί από παρασκευαστές οι οποίοι διαθέτουν τη σχετική άδεια και τηρούν κανόνες καλής παρασκευής τουλάχιστον ισοδύναμα με τα πρότυπα που καθορίζονται από την Κοινότητα.

Άρθρο 5

Οι παρασκευαστές διασφαλίζουν ότι όλες οι παραγωγικές διαδικασίες οι οποίες περιλαμβάνονται στην άδεια κυκλοφορίας διεξάγονται σύμφωνα με τα δεδομένα τα οποία περιέχονται στην αίτηση για την άδεια κυκλοφορίας και τα οποία έχουν γίνει αποδεκτά από τις αρμόδιες αρχές.

Οι παρασκευαστές επανεξετάζουν σε τακτά χρονικά διαστήματα τις μεθόδους παραγωγής τους υπό το φως της επιστημονικής και τεχνολογικής προόδου. Όταν είναι αναγκαίο να τροποποιηθούν τα δεδομένα που περιέχονται στο φάκελο για την άδεια κυκλοφορίας, η πρόταση τροποποίησης υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II**ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ ΚΑΛΗΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ****Άρθρο 6****Διαχείριση ποιότητας**

Κάθε παρασκευαστής δημιουργεί και εφαρμόζει ένα αποτελεσματικό σύστημα διασφάλισης της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων, στο οποίο συμμετέχουν ενεργά η διοίκηση και το προσωπικό των αρμοδίων υπηρεσιών.

Άρθρο 7**Προσωπικό**

1. Σε κάθε μονάδα παραγωγής, ο παρασκευαστής οφείλει να διαθέτει ικανό και κατάλληλα ειδικευμένο προσωπικό το οποίο πρέπει να είναι και αριθμητικά επαρκές ώστε να είναι δυνατή η επίτευξη των στόχων της διασφάλισης της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων.

2. Τα καθήκοντα του διοικητικού και εποπτικού προσωπικού, συμπεριλαμβανομένου και του ειδικευμένου προσωπικού (ή τα ειδικευμένα πρόσωπα), το οποίο είναι υπεύθυνο για την εφαρμογή των κανόνων καλής παρασκευής πρέπει να καθορίζεται στη περιγραφή καθηκόντων. Οι ιεραρχικές σχέσεις πρέπει να καθορίζονται σε ένα οργανόγραμμα. Τα οργανογράμματα και η περιγραφή καθηκόντων πρέπει να εγκρίνονται σύμφωνα με τις εσωτερικές διαδικασίες της επιχείρησης του παραγωγού.

3. Το προσωπικό που αναφέρεται στην παράγραφο 2 πρέπει να διαθέτει επαρκές κύρος για την ορθή άσκηση των καθηκόντων του.

4. Στο προσωπικό πρέπει να παρέχεται βασική και συνεχής εκπαίδευση στην οποία να περιλαμβάνονται η θεωρία και εφαρμογή της αρχής των κανόνων της διασφάλισης της ποιότητας και καλής παρασκευής.

5. Πρέπει να καταρτίζονται και να παρακολουθείται η εφαρμογή προγραμμάτων υγιεινής προσαρμοσμένα στις δραστηριότητες του προσωπικού. Τα προγράμματα αυτά πρέπει να περιλαμβάνουν διαδικασίες που αφορούν την υγεία, την υγιεινή και την ενδυμασία του προσωπικού.

Άρθρο 8**Χώροι παραγωγής και εξοπλισμός**

1. Οι χώροι παραγωγής και ο εξοπλισμός για την παραγωγή πρέπει να τοποθετούνται, να σχεδιάζονται και να κατασκευάζονται, να προσαρμόζονται και να συντηρούνται ώστε να είναι κατάλληλοι για τις λειτουργίες για τις οποίες προορίζονται.

2. Η διάταξή τους, ο σχεδιασμός τους και ο τρόπος χρήσεως πρέπει να αποβλέπει στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων σφάλματος και να επιτρέπει τον αποτελεσματικό καθαρισμό και τη συντήρηση, ώστε να αποφεύγεται η άμεση και η έμμεση επιμόλυνση και γενικά κάθε ανεπιθύμητη επίδραση στην ποιότητα των προϊόντων.

3. Οι χώροι και ο εξοπλισμός που προορίζονται για παραγωγικές διαδικασίες οι οποίες είναι κρίσιμες για την ποιότητα των προϊόντων, πρέπει να διαθέτουν την κατάλληλη επιδεκτικότητα.

Άρθρο 9**Τεκμηρίωση**

1. Κάθε παρασκευαστής πρέπει να έχει ένα σύστημα τεκμηρίωσης βασισμένο στις προδιαγραφές, τις μεθόδους παραγωγής και τις οδηγίες για την παρασκευή και τη συσκευασία, τις διαδικασίες παραγωγής και τα στοιχεία που καλύπτουν τις διάφορες παραγωγικές διαδικασίες. Τα έγγραφα πρέπει να είναι καθαρά, χωρίς λάθη και ενημερω-

μένα. Προτυπωμένα έγγραφα για τις παραγωγικές διαδικασίες και τις συνθήκες παραγωγής πρέπει να είναι διαθέσιμα μαζί με ειδικά έγγραφα για την παραγωγή κάθε παρτίδας. Το σύνολο αυτών των εγγράφων πρέπει να επιτρέπει την αναδρομή στο ιστορικό της παραγωγής για κάθε παρτίδα. Η τεκμηρίωση που αφορά τις παρτίδες πρέπει να διατηρείται επί ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξεως των παρτίδων για την μακρύτερη περίοδο και τουλάχιστον πέντε χρόνια μετά από την πιστοποίηση που αναφέρεται στο άρθρο 22 παράγραφος 2 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ.

2. Όταν χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικά, φωτογραφικά ή άλλα συστήματα επεξεργασίας δεδομένων αντί των γραπτών εγγράφων, ο παραγωγός οφείλει να επαληθεύει το σύστημα και να αποδεικνύει ότι τα δεδομένα αποθηκεύονται με τον κατάλληλο τρόπο για την προβλεπόμενη περίοδο. Τα δεδομένα που αποθηκεύονται από τα συστήματα αυτά πρέπει να διατίθενται αμέσως και να είναι ευανάγνωστα. Τα δεδομένα που αποθηκεύονται ηλεκτρονικά πρέπει να προστατεύονται από τον κίνδυνο να απωλεσθούν ή να φθαρούν (αντιγραφή ή back-up και μεταφορά σε ένα άλλο σύστημα αποθηκεύσεως).

Άρθρο 10

Παραγωγή

Οι διάφορες εργασίες παραγωγής πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με προκαθορισμένες οδηγίες και διαδικασίες σύμφωνα με τους κανόνες καλής παρασκευής. Κατάλληλα και επαρκή μέσα πρέπει να είναι διαθέσιμα ώστε να διεξάγονται έλεγχοι κατά τη διαδικασία της παραγωγής.

Κατάλληλα τεχνικά ή/και οργανωτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται ώστε να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση και ανεπιθύμητη ανάμιξη.

Κάθε νέα εργασία παραγωγής ή κάθε σημαντική τροποποίηση της διαδικασίας παραγωγής πρέπει να ελέγχεται και επιβεβαιώνεται η αξιοπιστία της. Οι κρίσιμες φάσεις της διαδικασίας παραγωγής πρέπει να επανελέγχονται για την αξιοπιστία τους σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Άρθρο 11

Έλεγχος ποιότητας

1. Κάθε παραγωγός πρέπει να συγκροτεί και να διατηρεί ένα τμήμα ελέγχου ποιότητας. Το τμήμα αυτό πρέπει να διοικείται από ένα άτομο το οποίο θα έχει τα απαιτούμενα προσόντα και θα είναι ανεξάρτητο από τα άλλα τμήματα.

2. Το τμήμα ελέγχου ποιότητας πρέπει να διαθέτει ένα ή περισσότερα εργαστήρια ελέγχου ποιότητας με το κατάλληλο προσωπικό και εξοπλισμό ώστε να διεξάγουν τις αναγκαίες εξετάσεις και ελέγχους για τις πρώτες ύλες, τα υλικά

συσκευασίας και τα ενδιάμεσα και τα τελικά προϊόντα. Η χρησιμοποίηση εξωτερικών εργαστηρίων επιτρέπεται σύμφωνα με το άρθρο 12 της οδηγίας αυτής και εφόσον έχει χορηγηθεί η άδεια η οποία αναφέρεται στο άρθρο 56 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ.

3. Κατά τον τελικό έλεγχο των ετοιμών προϊόντων πριν από τη διάθεσή τους στο εμπόριο ή τη διανομή, εκτός από τα αποτελέσματα των αναλύσεων, το τμήμα ελέγχου ποιότητας πρέπει να λαμβάνει υπόψη του τα ουσιαστικά στοιχεία όπως είναι οι συνθήκες παραγωγής, τα αποτελέσματα των ελέγχων κατά τη διαδικασία παραγωγής, την εξέταση των εγγράφων παραγωγής και εάν τα προϊόντα πληρούν τις σχετικές προδιαγραφές (συμπεριλαμβανομένης και της τελικής συσκευασίας).

4. Δείγματα από κάθε παρτίδα τελικών προϊόντων πρέπει να φυλάσσονται τουλάχιστον ένα χρόνο μετά από την ημερομηνία λήξεως. Εκτός εάν το κράτος στο οποίο γίνεται η παραγωγή απαιτεί μακρύτερο χρόνο ζωής, τα δείγματα πρώτων υλών (εκτός από τους διαλύτες, τα αέρια και το νερό) πρέπει να διατηρούνται τουλάχιστον δύο χρόνια μετά από την αποδέσμευση του προϊόντος εκτός εάν ο χρόνος ζωής τους, όπως αναφέρεται στη σχετική προδιαγραφή, είναι βραχύτερος. Όλα αυτά τα δείγματα πρέπει να τίθενται στη διάθεση των αρμοδίων αρχών.

Για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία παρασκευάζονται μεμονωμένα ή σε μικρές ποσότητες, ή εάν η αποθήκευσή τους δημιουργεί ειδικά προβλήματα, είναι δυνατόν να καθοριστούν άλλες συνθήκες δειγματοληψίας και διατήρησεως των δειγμάτων σύμφωνα με την αρμόδια υπηρεσία.

Άρθρο 12

Σύμβαση ανάθεσης έργου

1. Για κάθε παραγωγική εργασία ή εργασία σχετιζόμενη με την παραγωγή η οποία εκτελείται βάσει συμβολαίων, πρέπει να υπάρχει γραπτή σύμβαση μεταξύ του αναθέτοντος και του αναδόχου.

2. Η σύμβαση πρέπει να καθορίζει σαφώς τις υποχρεώσεις των μερών και ειδικότερα την τήρηση των κανόνων καλής παρασκευής από τον ανάδοχο και τον τρόπο με τον οποίο το ειδικευμένο πρόσωπο το οποίο είναι υπεύθυνο για την αποδέσμευση κάθε παρτίδας θα ασκεί τα καθήκοντά του.

3. Ο ανάδοχος δεν αναθέτει σε τρίτους (υπεργολαβία) εργασίες τις οποίες έχει αναλάβει από τον αναθέτοντα χωρίς γραπτή έγκριση απ' αυτόν.

4. Ο ανάδοχος οφείλει να τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τους κανόνες καλής παρασκευής και υποβάλλεται στους ελέγχους που διεξάγονται από τις αρμόδιες αρχές όπως ορίζεται από το άρθρο 26 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ.

Άρθρο 13

Καταγγελίες και απόσυρση προϊόντων

Ο παραγωγός εφαρμόζει ένα σύστημα για την καταγραφή και την εξέταση των καταγγελιών καθώς και ένα αποτελεσματικό σύστημα για την άμεση απόσυρση σε κάθε χρονική στιγμή των φαρμάκων από το δίκτυο διανομής. Κάθε καταγγελία που αφορά ποιοτικό ελάττωμα πρέπει να καταγράφεται και να διερευνάται από τον παραγωγό. Η αρμόδια αρχή πρέπει να ενημερώνεται από τον παραγωγό για κάθε ποιοτική απόκλιση η οποία θα ήταν δυνατόν να οδηγήσει στην απόσυρση ή στον περιορισμό της διαθέσεως. Ο παραγωγός πρέπει να αναφέρει, κατά το δυνατόν, τις χώρες προορισμού αυτών των φαρμάκων. Κάθε απόσυρση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που αναφέρονται στο άρθρο 33 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ.

Άρθρο 14

Αυτοεπιθεώρηση

Η αυτοεπιθεώρηση αποτελεί μέρος του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας και πρέπει να διεξάγεται τακτικά ώστε να παρακολουθείται η εφαρμογή και η τήρηση των κανόνων καλής παρασκευής και να προτείνονται τα αναγκαία διορθωτικά μέτρα. Οι εκθέσεις των αυτοεπιθεωρήσεων αυτών καθώς και των περαιτέρω διορθωτικών ενεργειών πρέπει να φυλάσσονται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 15

Τα κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις που είναι αναγκαίες για να συμμορφωθούν με την παρούσα οδηγία το αργότερο την 1η Ιανουαρίου 1992. Ενημερώνουν αμέσως την Επιτροπή σχετικά.

Όταν τα κράτη μέλη θεσπίζουν τις εν λόγω διατάξεις, οι τελευταίες αυτές περιέχουν παραπομπή στην παρούσα οδηγία ή συνοδεύονται από παρόμοια παραπομπή κατά την επίσημη δημοσίευσή τους. Ο τρόπος της παραπομπής καθορίζεται από τα κράτη μέλη.

Άρθρο 16

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Βρυξέλλες, 13 Ιουνίου 1991.

Για την Επιτροπή

Martin BANGEMANN

Αντιπρόεδρος