

**DIRETTIVA DELLA COMMISSIONE**

del 13 giugno 1991

**che stabilisce i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano**

(91/356/CEE)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità economica europea,

vista la direttiva del Consiglio 75/319/CEE, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali<sup>(1)</sup>, modificata da ultimo dalla direttiva 89/381/CEE<sup>(2)</sup>, in particolare l'articolo 19 bis,

considerando che tutti i medicinali per uso umano fabbricati o importati nella Comunità, compresi quelli destinati all'esportazione, devono essere fabbricati secondo i principi e le direttrici delle buone prassi di fabbricazione;

considerando che in conformità della legislazione nazionale gli Stati membri possono esigere l'osservanza dei presenti principi sulle buone prassi di fabbricazione per i prodotti destinati alle prove cliniche;

considerando che dettagliate direttrici previste all'articolo 19 bis della direttiva 75/319/CEE sono state pubblicate dalla Commissione previa consultazione dei servizi d'ispezione farmaceutica degli Stati membri sotto forma di « Guida alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali »;

considerando l'esigenza che tutti i fabbricanti provvedano ad un'efficace gestione della qualità dei processi di fabbricazione; che ciò comporta l'attuazione di un sistema di garanzia della qualità farmaceutica;

considerando che i funzionari che rappresentano le autorità competenti devono accertare in un rapporto che il fabbricante applichi correttamente le norme di buona fabbricazione e che tali rapporti devono essere comunicati su motivata richiesta alle autorità competenti di un altro Stato membro;

considerando che i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione devono riguardare in primo luogo il personale, i locali e le apparecchiature di fabbricazione, la documentazione, il processo produttivo, il controllo di qualità, gli appalti, i reclami e i casi di ritiro del prodotto, nonché il sistema di autoispezione;

considerando che i principi e le direttrici previsti dalla presente direttiva sono conformi al parere del comitato

per l'adeguamento al progresso tecnico delle direttive volte all'eliminazione degli ostacoli tecnici negli scambi nel settore delle specialità medicinali, istituito all'articolo 2 ter della direttiva del Consiglio 75/318/CEE, del 20 maggio 1975, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali<sup>(3)</sup>, modificata da ultimo dalla direttiva 89/341/CEE<sup>(4)</sup>,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

## CAPITOLO I

## DISPOSIZIONI GENERALI

*Articolo 1*

La presente direttiva stabilisce i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano la cui fabbricazione è soggetta all'autorizzazione di cui all'articolo 16 della direttiva 75/319/CEE.

*Articolo 2*Ai fini della presente direttiva valgono le definizioni di medicinale stabilite all'articolo 1, punto 2, della direttiva del Consiglio 65/65/CEE<sup>(5)</sup>.

Inoltre, si intende per:

- « fabbricante »: il titolare dell'autorizzazione di cui all'articolo 16 della direttiva 75/319/CEE;
- « persona qualificata »: la persona di cui all'articolo 21 della direttiva 75/319/CEE;
- « assicurazione della qualità farmaceutica »: il complesso di tutte le misure prese allo scopo di garantire che i medicinali abbiano la qualità richiesta per l'uso cui sono destinati;
- « buone prassi di fabbricazione »: quella parte della garanzia della qualità che assicura che i prodotti siano costantemente fabbricati e controllati in modo da soddisfare le norme di qualità appropriate all'uso cui sono destinati.

<sup>(1)</sup> GU n. L 147 del 9. 6. 1975, pag. 13.<sup>(2)</sup> GU n. L 181 del 28. 6. 1989, pag. 44.<sup>(3)</sup> GU n. L 147 del 9. 6. 1975, pag. 1.<sup>(4)</sup> GU n. L 142 del 25. 5. 1989, pag. 11.<sup>(5)</sup> GU n. 22 del 9. 2. 1965, pag. 369/65.

*Articolo 3*

Mediante le ripetute ispezioni previste all'articolo 26 della direttiva 75/319/CEE, gli Stati membri accertano l'osservanza da parte dei fabbricanti dei principi e delle direttrici sulle buone norme di fabbricazione stabiliti dalla presente direttiva.

Ai fini dell'interpretazione dei principi e delle direttrici sulle buone prassi di fabbricazione i fabbricanti e gli agenti delle autorità competenti fanno riferimento alle linee guida dettagliate di cui all'articolo 19 bis della direttiva 75/319/CEE. Tali linee guida sono pubblicate dalla Commissione nella « Guida alle norme di buona fabbricazione delle specialità medicinali » e nei suoi allegati (Ufficio delle pubblicazioni delle Comunità europee, « Le norme che disciplinano i medicinali nella Comunità europea », volume IV).

*Articolo 4*

Il fabbricante si accerta che tutte le fasi di produzione siano svolte secondo le norme di buona fabbricazione e secondo l'autorizzazione alla produzione.

Per i medicinali importati da paesi terzi, l'importatore si accerta che siano stati fabbricati da produttori debitamente autorizzati e soggetti a norme di buona fabbricazione almeno equivalenti a quelle stabilite dalla Comunità.

*Articolo 5*

Il fabbricante si accerta che tutte le operazioni di fabbricazione di una specialità soggetta ad autorizzazione d'immissione sul mercato siano svolte secondo i dati indicati nella domanda di autorizzazione d'immissione sul mercato approvata dalle autorità competenti.

Il fabbricante riesamina regolarmente i metodi di fabbricazione alla luce del progresso scientifico e tecnico. Quando sia necessaria una modifica del fascicolo di autorizzazione all'immissione sul mercato la proposta relativa è presentata alle autorità competenti.

## CAPITOLO II

## PRINCIPI E DIRETTRICI SULLE BUONE PRASSI DI FABBRICAZIONE

*Articolo 6***Gestione della qualità**

Il fabbricante istituisce ed applica un efficace sistema di garanzia della qualità farmaceutica, il quale implichi l'attiva partecipazione della direzione e di tutto il personale dei diversi servizi interessati.

*Articolo 7***Personale**

1. Presso ogni stabilimento il fabbricante deve disporre di personale competente, adeguatamente qualificato e in numero sufficiente a perseguire la finalità dell'assicurazione della qualità farmaceutica.

2. I compiti del personale direttivo e di controllo inclusa la persona qualificata, responsabile dell'applicazione delle norme di buona fabbricazione sono specificati nella descrizione delle mansioni. I relativi rapporti gerarchici devono essere definiti nell'organigramma. Questo e le descrizioni delle mansioni devono essere approvati secondo le procedure interne del fabbricante.

3. Il personale di cui al paragrafo 2 deve essere investito dell'autorità necessaria al corretto esercizio delle sue responsabilità.

4. Il personale deve ricevere una formazione iniziale e permanente, teorica e pratica, sulla nozione di assicurazione della qualità e sulle norme di buona fabbricazione.

5. Devono essere istituiti ed osservati programmi d'igiene adeguati alle attività svolte. Essi comprendono procedure concernenti lo stato di salute, l'igiene e l'abbigliamento del personale.

*Articolo 8***Locali ed apparecchiature**

1. L'ubicazione, la progettazione, la costruzione, l'adattamento e la manutenzione dei locali e delle apparecchiature di produzione devono essere conformi alle operazioni cui sono destinati.

2. La disposizione, la struttura ed il funzionamento dei locali e delle apparecchiature devono essere volti a rendere minimo il rischio di errore e a consentire pulizie e manutenzione efficaci che evitino la contaminazione, la contaminazione crociata ed in generale qualsiasi effetto negativo per la qualità del prodotto.

3. I locali e le apparecchiature utilizzati per le fasi produttive, particolarmente importanti ai fini della qualità del prodotto, devono essere sottoposti ad una qualificazione adeguata.

*Articolo 9***Documentazione**

1. Il fabbricante deve disporre di un sistema di documentazione composto dalle specifiche, formule di fabbricazione ed istruzioni per la fabbricazione ed il confezionamento, procedimenti e resoconti delle diverse fasi di fabbricazione eseguite. I documenti devono essere chiari, esatti ed aggiornati. Devono essere disponibili documenti

prestampati relativi alle fasi e condizioni generali di fabbricazione, unitamente a documenti specifici per la fabbricazione di ogni lotto. La documentazione deve consentire di ricostruire l'intero iter di fabbricazione di ogni lotto. I documenti relativi ad un lotto debbono essere conservati per almeno un anno dalla data di scadenza del lotto di cui trattasi o per almeno cinque anni dall'attestazione di cui all'articolo 22, paragrafo 2 della direttiva 75/319/CEE e in ogni caso per il periodo più lungo.

2. Se in luogo di documenti scritti sono utilizzati sistemi informatizzati, fotografici o di altro tipo, il fabbricante deve aver provveduto a far convalidare il sistema dimostrando che i dati saranno memorizzati per il periodo di archiviazione previsto. I dati memorizzati con questi sistemi devono essere immediatamente disponibili in forma leggibile. I dati memorizzati con sistemi informatizzati devono essere protetti contro un'eventuale loro perdita o danneggiamento (per esempio mediante duplicazione o trasferimento verso un altro sistema di memorizzazione).

#### *Articolo 10*

##### **Produzione**

Le singole fasi di produzione devono svolgersi secondo le istruzioni e procedure previste, nell'osservanza delle norme di buona fabbricazione. Devono essere disponibili le risorse necessarie per effettuare i controlli in corso di fabbricazione.

Devono essere adottate le misure tecniche e/o organizzative necessarie per evitare la contaminazione crociata e le sostituzioni.

Ogni nuova fabbricazione e ogni importante modifica di un processo di fabbricazione devono essere convalidate. Le fasi più importanti del processo di fabbricazione devono essere riconvalidate periodicamente.

#### *Articolo 11*

##### **Controllo delle qualità**

1. Il fabbricante deve disporre di un servizio di controllo delle qualità, posto sotto la responsabilità di una persona in possesso delle qualifiche necessarie e indipendente dagli altri servizi.

2. Il servizio di controllo delle qualità deve disporre di uno o più laboratori di controllo dotati del personale necessario ed attrezzati adeguatamente per eseguire gli esami e i controlli necessari per le materie prime, i mate-

riali utilizzati per il confezionamento e i prodotti intermedi e finiti. Tale compito può essere affidato a laboratori esterni, secondo l'articolo 12 della presente direttiva e previo rilascio dell'autorizzazione di cui all'articolo 5, lettera b) della direttiva 75/319/CEE.

3. Durante il controllo finale del prodotto finito prima che questo sia messo in vendita o distribuito, il servizio di controllo della qualità, oltre ai risultati delle analisi, deve tener conto di tutte le informazioni rilevanti come le condizioni di produzione, i risultati dei controlli in corso di fabbricazione, l'esame dei documenti di fabbricazione e la conformità del prodotto finito alle specifiche (compresa la confezione finale).

4. Campioni di ogni lotto di prodotto finito devono essere conservati per almeno un anno dopo la data di scadenza. Salvo che nello Stato membro dove ha luogo la fabbricazione sia richiesto un periodo più lungo, i campioni delle materie prime utilizzate (tranne solventi, gas e acqua) devono essere conservati per almeno due anni dalla produzione del prodotto finito. Detto periodo può essere più breve se la loro stabilità nel tempo, come indicato nelle relative specifiche, è inferiore. Tutti i campioni devono essere tenuti a disposizione delle autorità competenti.

Per determinati medicinali fabbricati singolarmente o in piccole quantità, la cui conservazione sollevi problemi specifici, d'accordo con l'autorità competente può essere previsto un diverso sistema di campionatura e di conservazione.

#### *Articolo 12*

##### **Appalti**

1. Tutte le fasi della fabbricazione o a questa collegate che siano date in appalto, sono oggetto di contratto scritto tra le parti.

2. Nel contratto devono essere indicate chiaramente le obbligazioni di ciascuna parte, in particolare l'osservanza delle buone prassi di fabbricazione da parte dell'appaltatore e il modo nel quale la persona qualificata incaricata del rilascio finale di ogni lotto eserciterà la propria piena responsabilità.

3. L'appaltatore non può subappaltare parte del lavoro affidatogli dal committente senza autorizzazione scritta del committente stesso.

4. Il subappaltatore deve rispettare i principi e le direttrici sulle buone norme di fabbricazione e sottoporsi alle ispezioni eseguite dalle autorità competenti ai sensi dell'articolo 26 della direttiva 75/319/CEE.

*Articolo 13***Reclami e ritiro del prodotto**

Il fabbricante deve istituire ed applicare un sistema di registrazione e di esame dei reclami, nonché un sistema per ritirare immediatamente e in qualsiasi momento un medicinale immesso nel circuito di distribuzione. Tutti i reclami relativi a difetti devono essere registrati e esaminati dal fabbricante. Egli deve informare l'autorità competente di eventuali difetti che possono portare al ritiro o ad una anomala restrizione della distribuzione del prodotto. Per quanto possibile devono essere indicati anche i paesi di destinazione. Ogni ritiro del prodotto deve essere effettuato in conformità dell'articolo 33 della direttiva 75/319/CEE.

*Articolo 14***Autoispezione**

L'autoispezione fa parte del sistema di assicurazione delle qualità e deve essere reiterata al fine di controllare l'applicazione e il rispetto delle norme di buona fabbricazione e, se del caso, proporre le misure correttive necessarie. Devono essere conservate le relazioni delle autoispezioni e delle misure correttive successivamente adottate.

## CAPITOLO III

**DISPOSIZIONI FINALI***Articolo 15*

Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative regolamentari ed amministrative necessarie per conformarsi alle disposizioni della presente direttiva entro il 1° gennaio 1992. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate da un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono decise dagli Stati membri.

*Articolo 16*

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il 13 giugno 1991.

*Per la Commissione*

Martin BANGEMANN

*Vicepresidente*