

DIRETTIVA DELLA COMMISSIONE

del 23 luglio 1991

che stabilisce i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari

(91/412/CEE)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità economica europea,

vista la direttiva 81/581/CEE del Consiglio, del 28 settembre 1981, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai medicinali veterinari⁽¹⁾, modificata da ultimo dalla direttiva 90/676/CEE⁽²⁾, in particolare l'articolo 27 bis,vista la direttiva 90/677/CEE del Consiglio, del 13 dicembre 1990, che estende il campo di applicazione della direttiva 81/851/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai medicinali veterinari e che stabilisce disposizioni complementari per i medicinali veterinari ad azione immunologica⁽³⁾,

considerando che tutti i medicinali veterinari fabbricati o importati nella Comunità, compresi i medicinali destinati all'esportazione, devono essere fabbricati secondo principi e direttrici sulle buone prassi di fabbricazione;

considerando che in conformità della legislazione nazionale gli Stati membri possono richiedere l'osservanza dei principi sulle buone prassi di fabbricazione nella produzione dei medicinali destinati alle prove cliniche;

considerando che dettagliate linee guida previste all'articolo 27 bis della direttiva 81/851/CEE sono state pubblicate dalla Commissione, dopo la consultazione dei servizi d'ispezione farmaceutica degli Stati membri, nella forma di una *guida alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali*;

considerando l'esigenza che tutti i fabbricanti provvedano ad un'efficace gestione della qualità delle singole fasi di fabbricazione; che ciò comporta l'attuazione di un sistema di assicurazione della qualità farmaceutica;

considerando che i funzionari che rappresentano le autorità competenti devono accertarsi che il fabbricante applichi correttamente le norme di buona fabbricazione e che i risultati di tali accertamenti devono essere comunicati su motivata richiesta alle autorità competenti di qualsiasi 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 dei medicinali veterinari, istituito all'articolo 2 ter della direttiva 81/852/CEE del Consiglio, del 28 settembre 1981, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle norme e ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari⁽⁴⁾, modificata da ultimo dalla direttiva 87/20/CEE⁽⁵⁾,

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 veterinari la cui fabbricazione sia soggetta all'autorizzazione di cui all'articolo 24 della direttiva 81/851/CEE.

*Articolo 2*Ai fini della presente direttiva valgono la definizione di medicinale stabilita all'articolo 1, punto 2 della direttiva 65/65/CEE del Consiglio⁽⁶⁾, e la definizione di medicinale veterinario stabilita all'articolo 1, paragrafo 2 della direttiva 81/851/CEE.

Inoltre, si intende per:

- « fabbricante »: il titolare dell'autorizzazione di cui all'articolo 24 della direttiva 81/851/CEE;
- « persona qualificata »: la persona di cui all'articolo 29 della direttiva 81/851/CEE;

⁽¹⁾ GU n. L 317 del 6. 11. 1981, pag. 1.⁽²⁾ GU n. L 373 del 31. 12. 1990, pag. 15.⁽³⁾ GU n. L 373 del 31. 12. 1990, pag. 26.⁽⁴⁾ GU n. L 317 del 6. 11. 1981, pag. 16.⁽⁵⁾ GU n. L 15 del 17. 1. 1987, pag. 34.⁽⁶⁾ GU n. 22 del 9. 2. 1965, pag. 369/65.

- « assicurazione della qualità farmaceutica »: il complesso di tutte le misure prese allo scopo di garantire che i medicinali veterinari abbiano le qualità richieste per l'impiego cui sono destinati;
- « buone prassi di fabbricazione »: quella parte della assicurazione 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.

Articolo 3

Mediante ripetute ispezioni ai sensi dell'articolo 34 della direttiva 81/851/CEE, gli Stati membri accertano che i fabbricanti rispettino i principi e le direttrici sulle buone prassi 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 27 bis della direttiva 81/851/CEE. Tali linee guida sono pubblicate dalla Commissione nella *guida alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali* e nei suoi allegati (Ufficio delle pubblicazioni delle Comunità europee. *Norme che disciplinano i medicinali nella Comunità europea*, volume IV).

Articolo 4

Il fabbricante provvede a che tutte le fasi di produzione siano svolte secondo le buone prassi di fabbricazione e secondo l'autorizzazione di produzione.

L'importatore si accerta che i medicinali veterinari importati da paesi terzi siano stati fabbricati da produttori debitamente autorizzati e soggetti a norme di buona prassi di fabbricazione perlomeno equivalenti a quelle stabilite dalla Comunità.

Articolo 5

Il fabbricante provvede affinché tutte le operazioni di fabbricazione dei medicinali soggetti 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. Qualora risulti necessario apportare una modifica al fascicolo di autorizzazione all'immissione sul mercato, egli presenta la proposta di modifica 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 assicurazione 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'attuazione e dell'applicazione della buona prassi di 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 buone prassi di fabbricazione.

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

Articolo 8

Locali ed apparecchiature

1. L'ubicazione, progettazione, costruzione, adattamento e 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 minimizzare il rischio di errori e a consentire operazioni di pulizia e di manutenzione efficaci che evitino la contaminazione, la contaminazione crociata ed in generale altri effetti negativi per la qualità del prodotto.

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

Articolo 9

Documentazione

1. Ogni fabbricante deve disporre di un sistema di documentazione composto dalle specifiche, formule di fabbricazione e 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 ripercorrere l'intero iter della fabbricazione di ogni lotto. La documentazione riguardante un determinato lotto deve essere conservata per almeno un anno dalla data di scadenza del lotto in questione e per almeno cinque anni dall'attestazione di cui all'articolo 30, paragrafo 2 della direttiva 81/851/CEE.

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 sistema elettronici devono essere protetti contro un'eventuale loro perdita o danneggiamento (per esempio mediante duplicazione o back-up o trasferimento verso un altro sistema di memorizzazione).

Articolo 10

Produzione

Le singole fasi di produzione devono essere svolte secondo le istruzioni e procedure previste nell'osservanza delle buone prassi di 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 di qualità

1. Ogni fabbricante deve disporre di un servizio di controllo di qualità, posto sotto la responsabilità di una

persona in possesso delle qualifiche necessarie e indipendente dagli altri servizi.

2. Il servizio controllo di qualità deve disporre di uno o più laboratori di controllo dotati di personale necessario ed attrezzati adeguatamente per eseguire gli esami e i controlli necessari per le materie prime, i materiali utilizzati per il confezionamento e i prodotti intermedi e finiti. Tale compito può essere affidato a laboratori esterni, secondo il disposto dell'articolo 12 della presente direttiva e previo rilascio dell'autorizzazione di cui all'articolo 10, paragrafo 2 della direttiva 81/851/CEE.

3. Durante il controllo finale del prodotto finito, prima che questo sia messo in vendita o distribuito, il servizio di controllo di qualità, oltre che dei risultati delle analisi, deve tener conto di tutte le informazioni rilevanti quali 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 a decorrere dalla 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 a decorrere dalla produzione del prodotto finito. Tale periodo può essere abbreviato se la loro stabilità nel tempo, secondo quanto 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, o la cui conservazione sollevi problemi specifici, d'accordo con l'autorità competente può essere previsto un sistema di campionatura e di conservazione diverso.

Articolo 12

Appalti

1. Tutte le fasi di fabbricazione o a questa collegate che siano date in appalto devono formare oggetto di un contratto scritto tra le parti.

2. Nel contratto devono essere indicate chiaramente le obbligazioni di ciascuna parte, in particolare il rispetto delle buone prassi di fabbricazione da parte dell'appaltatore e il modo nel quale la persona qualificata del rilascio finale di ogni lotto assolve alle proprie responsabilità.

3. L'appaltatore non può subappaltare parte del lavoro che gli è stato affidato dal committente senza l'autorizzazione scritta del committente stesso.

4. L'appaltatore deve rispettare i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione e sottoporsi alle ispezioni eseguite dalle autorità competenti e previste dall'articolo 34 della direttiva 81/851/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 di qualità devono essere registrati e esaminati dal fabbricante. Egli deve informare l'autorità competente di eventuali difetti di qualità che possono portare al ritiro o a un'anomala restrizione della distribuzione del prodotto. Per quanto possibile devono essere indicati anche i paesi di destinazione. Ogni ritiro del prodotto deve essere effettuato secondo il disposto dell'articolo 42 della direttiva 81/851/CEE.

*Articolo 14***Autoispezione**

L'autoispezione fa parte del sistema di assicurazione della qualità e deve essere reiterata al fine di controllare l'applicazione e il rispetto delle buone prassi di 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 23 luglio 1993. 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 23 luglio 1991.

Per la Commissione

Martin BANGEMANN

Vicepresidente