

ROMÂNIA

# Buletin informativ

An. 14, Nr. 2 (54), trim. II 2012

Agenția  
Națională a  
Medicamentului  
și a

Dispozitivelor Medicale

**Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM**

**\*ORDONANȚĂ DE URGENȚĂ nr. 35/27.06.2012** pentru modificarea și completarea unor acte normative în domeniul sanitar, *publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I nr. 434 din 30/06/2012*

**Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II 2012**

**Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. I 2012**

**Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. I 2012**

**Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care Comisia Europeană a emis deciziile în trim. I 2012**

- Toate datele cuprinse în prezenta publicație reprezintă informații oficiale și sunt sub autoritatea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Întregul conținut al prezentei publicații se află sub protecția legislativă integrală a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Orice valorificare a conținutului prezentei publicații în scopul obținerii de venituri sau comercializarea prezentei este interzisă și pasibilă de pedeapsă fără acordul excepțional al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Toate drepturile editoriale aparțin în exclusivitate Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

CUPRINS

HOTĂRĂRI ALE CONSILIULUI ȘTIINȚIFIC AL ANMDM

• <b>Hotărârea nr. 5/07.03.2012</b> referitoare la aprobarea Ghidului privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman .....	4
• <b>Hotărârea nr. 8/17.04.2012</b> de aprobare a modificării și completării Anexei la Hotărârea Consiliului științific nr. 29/16.12.2010 referitoare la aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman .....	223
• <b>*<sup>1</sup>ORDONANȚĂ DE URGENȚĂ nr. 35/27.06.2012</b> pentru modificarea și completarea unor acte normative în domeniul sanitar, <i>publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I nr. 434 din 30/06/2012</i> .....	225
• <b>Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II 2012</b> .....	264
• <b>Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. I 2012</b> .....	269
• <b>Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim I 2012</b> .....	271
• <b>Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care Comisia Europeană a emis deciziile în trim. I 2012</b> .....	287

**\*<sup>1</sup> IMPORTANT**

După apariția în Monitorul Oficial al României, Partea I nr. 434/30.06.2012 a **OUG 35/2012 pentru modificarea și completarea unor acte normative în domeniul sanitar**, s-au identificat anumite erori la **pct. 49 referitor la modificarea Art. 739 din Legea Nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul**.

Drept urmare, ANMDM va întreprinde demersurile care se impun pentru corectarea acestora, la Monitorul Oficial, în cel mai scurt timp, prin înlocuirea cu textul de mai jos.

Culoarea roșie marchează corecturile operate.

49. Articolul 739 se modifică și va avea următorul cuprins:

„Art. 739. - (1) Înainte să fie luată o decizie privind o cerere de autorizare de punere pe piață sau de suspendare ori retragere a unei autorizații sau de modificare a termenilor unei autorizații de punere pe piață considerată necesară, în cazuri speciale, unde sunt implicate interesele Uniunii Europene, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, statele membre ale Uniunii Europene, Comisia Europeană sau solicitantul ori deținătorul autorizației de punere pe piață, se adresează **Comitetului pentru Medicamente de Uz Uman**, pentru aplicarea procedurii prevăzute la art. 32, 33 și 34 din Directiva 2001/83/CE.

(2) În cazul în care solicitarea de arbitraj are loc în urma evaluării datelor de farmacovigilență referitoare la un medicament autorizat, **Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman** sesizează Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului cu privire la problema în discuție și se pot aplica prevederile art. 819<sup>10</sup> alin. (2). Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului emite o recomandare în conformitate cu procedura prevăzută la art. 32 din Directiva 2001/83/CE. Recomandarea finală este transmisă **Comitetului pentru Medicamente de Uz Uman** sau Grupului de coordonare, după caz, și se aplică procedura prevăzută la art. 819<sup>11</sup>. Dacă se consideră că este necesară luarea unor măsuri urgente, se aplică procedura prevăzută la art. 819<sup>9</sup>—819<sup>11</sup>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, autoritatea competentă a altui stat membru interesat sau Comisia Europeană trebuie să identifice clar problema care este adresată **Comitetului pentru Medicamente de Uz Uman** spre evaluare și să informeze solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață.

(3) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să furnizeze **Comitetului pentru Medicamente de Uz Uman** toate informațiile disponibile despre problema în discuție.

(4) În cazul în care solicitarea de arbitraj adresată **Comitetului pentru Medicamente de Uz Uman** se referă la o gamă de medicamente sau la o clasă terapeutică, procedura poate fi limitată la anumite părți ale autorizației; în acest caz, acelor medicamente li se aplică prevederile art. 743 numai dacă au fost folosite procedurile de autorizare prevăzute în prezenta secțiune.”

**HOTĂRÂREA****nr. 5/07.03.2012****referitoare la aprobarea Ghidului privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010 modificat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 07.03.2012, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

**HOTĂRÂRE**

**Art. 1.** - Se aprobă Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

**Art. 2.** – La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea Consiliului științific nr. 23/03.09.2010 referitoare la aprobarea Ghidului privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman.

**PREȘEDINTELE**  
**Consiliului științific**  
**al Agenției Naționale a Medicamentului**  
**și a Dispozitivelor Medicale,**  
**Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim**

## **GHID PRIVIND BUNA PRACTICĂ DE FABRICAȚIE PENTRU MEDICAMENTE DE UZ UMAN**

### **INTRODUCERE**

Industria farmaceutică din Uniunea Europeană menține standarde ridicate de asigurare a calității în dezvoltarea farmaceutică, fabricația și controlul medicamentelor. Sistemul de autorizare de punere pe piață face posibilă evaluarea de către autoritatea competentă a tuturor medicamentelor, pentru a dovedi conformitatea cu cerințele legislative actuale privind calitatea, siguranța și eficacitatea. Sistemul de autorizare de fabricație conferă siguranța faptului că toate medicamentele autorizate pe piața europeană sunt fabricate/importate numai de fabricanți autorizați, ale căror activități sunt în mod regulat inspectate de autoritatea competentă, utilizând principiile de Management al riscului privind calitatea. Autorizațiile de fabricație sunt necesare pentru toți fabricanții de produse farmaceutice din Uniunea Europeană (UE), indiferent dacă produsele sunt vândute în interiorul sau în afara Uniunii.

Ordinul ministrului sănătății nr. 905/2006 privind aprobarea Principiilor și liniilor directoare de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică transpune în legislația românească Directiva Comisiei Europene 2003/94/CE. Ghiduri detaliate în acord cu aceste principii sunt publicate în Ghidul privind bună practică de fabricație (BPF) care va fi folosit în evaluarea solicitărilor privind autorizația de fabricație și ca bază pentru inspecția fabricanților de medicamente de uz uman.

Principiile BPF și ghidul detaliat se aplică tuturor proceselor de fabricație care necesită autorizația la care se face referire în articolul 748 al Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul (cu modificările și completările ulterioare), celor care necesită autorizația la care se face referire în Articolul 48 al Ordinului Ministrului Sănătății nr. 904/2006 și, de asemenea, tuturor celorlalte procese de fabricație farmaceutică, cum sunt cele efectuate în farmaciile de circuit închis din spitale.

Prezentul Ghid conține trei părți, cărora li se adaugă o serie de anexe. Partea I cuprinde cerințele de bază pentru fabricația medicamentelor, Partea a II-a cuprinde cerințele de bază pentru substanțele active folosite ca materii prime, iar Partea a III-a cuprinde documente în legătură cu buna practică de fabricație, care explicitează cerințele de reglementare.

Capitolele Părții I privind „cerințele de bază” încep cu principiile, așa cum au fost ele definite în Ordinul ministrului sănătății nr. 905/2006. Capitolul 1, referitor la Managementul Calității, subliniază conceptul fundamental de management al calității, așa cum este aplicat în fabricația medicamentelor. În continuare, fiecare capitol conține un Principiu care subliniază obiectivele managementului calității din acel capitol și un text care furnizează suficiente detalii, astfel încât fabricanții să devină conștienți de aspectele esențiale care trebuie luate în considerare în implementarea principiului.

În conformitate cu Articolul 756 din Legea nr. 95/2006 Titlul XVII, Comisia Europeană va adopta și publica ghiduri detaliate privind principiile BPF pentru substanțele active utilizate ca materii prime. Partea a II-a a fost elaborată pe baza unui ghid întocmit de către Conferința Internațională pentru Armonizare (ICH) și publicată ca document ICH Q7A, despre „ingredientele farmaceutice active”. Se aplică atât în sectorul medicamentelor de uz uman, cât și al celor de uz veterinar.

Pe lângă aspectele generale de bună practică de fabricație subliniate în Părțile I și II, sunt incluse o serie de anexe care furnizează detalii cu privire la domenii de activitate specifice. Pentru unele procese de fabricație se vor aplica simultan mai multe anexe (de ex. anexa pentru medicamente sterile și cea pentru radiofarmaceutice și/sau cea pentru medicamente biologice).

La sfârșitul anexelor a fost inclus un Glosar cu unii dintre termenii utilizați în Ghid. Partea a III-a este destinată să reunească documente în legătură cu BPF, care nu sunt ghiduri detaliate privind principiile BPF aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 905/2006. Scopul Părții a III-a este de a clarifica cerințele de reglementare și trebuie privită ca o sursă de informații privind bunele practici actuale. În fiecare document vor fi furnizate detalii privind aplicabilitatea sa.

Nu se intenționează ca Ghidul să trateze aspecte de siguranță pentru personalul implicat în fabricație. Acestea pot fi importante mai ales în fabricația anumitor medicamente, cum sunt cele puternic active, biologice sau radioactive. Totuși, aceste aspecte sunt reglementate de alte prevederi ale legislației comunitare sau naționale.

În cuprinsul Ghidului, se înțelege că cerințele Autorizației de punere pe piață, privind siguranța, calitatea și eficacitatea produselor sunt incluse în mod sistematic în toate demersurile deținătorului Autorizației de punere pe piață privind fabricația, controlul și eliberarea pentru comercializare.

De mulți ani, fabricația de medicamente se efectuează în acord cu Ghidul privind buna practică de fabricație și nu se conduce după standardele SR/CEN/ISO. Standardele CEN/ISO au fost luate în considerare, dar terminologia lor nu a fost implementată în prezenta ediție a ghidului.

Se admite că există metode acceptabile, altele decât cele descrise în Ghidul BPF, care sunt capabile de a îndeplini principiile de Management al Calității.

Nu se intenționează ca prezentul ghid să impună vreo restricție în dezvoltarea oricăror noi concepte sau tehnologii care au fost validate și care furnizează un nivel de Management al Calității cel puțin echivalent cu cel stabilit în prezentul Ghid.

Ghidul va fi revizuit cu regularitate, pentru a reflecta îmbunătățirea continuă a bunelor practici în domeniul calității. Edițiile revizuite vor fi publicate pe website – ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale: [www.anmdm.ro](http://www.anmdm.ro).

## ISTORICUL REVIZUIRILOR

Data	Revizuire
Octombrie 2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Modificarea paragrafului 42 al Anexei 1</li> <li>➤ Renumerotarea anexelor</li> <li>➤ Revizuirea anexei 4 - „Fabricația gazelor medicinale”</li> <li>➤ Noua anexă 13 – „Calificarea și validare”</li> <li>➤ Noua anexă 14 - „Eliberarea parametrică”</li> <li>➤ Revizuirea anexei 12 - „Fabricația produselor medicamentoase derivate din sânge sau plasmă umană”</li> <li>➤ Eliminarea anexei 13 - „Produse homeopate”</li> <li>➤ Modificarea glosarului</li> </ul>

Iunie 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Alinieri și completări în acord cu:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Directiva 2001/83/EC a Parlamentului și Consiliului European din 6 noiembrie 2001 instituind codul comunitar al medicamentelor de uz uman</li> <li>- Introducerea Anexei 15 - „Certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei”</li> </ul> </li> <li>➤ Introducerea Anexei 16 - „Reguli de bună practică de fabricație pentru substanțe farmaceutice active”</li> </ul>
Septembrie 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Alinieri și completări în acord cu:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Directiva Comunității Europene 2001/83/EC a Parlamentului și Consiliului European din 6 noiembrie 2001 instituind codul comunitar al medicamentelor de uz uman, în forma consolidată, transpusă în legislația românească prin Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul;</li> <li>- Directiva 2003/94/EC privind principiile și liniile directoare de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman inclusiv cele pentru investigație clinică, transpusă în legislația românească prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 905/2006;</li> </ul> </li> <li>➤ Reorganizare în acord cu Ghidul de bună practică de fabricație european: Partea I - Cerințe de baza pentru medicamente, Partea a II-a - Cerințe de bază pentru substanțele active folosite ca materii prime și Anexe</li> <li>➤ Introducerea Anexei 19 – „Probe de referință și contraprobe”</li> <li>➤ Actualizarea Capitolului 1 – “Managementul Calității”</li> <li>➤ Actualizarea Anexei 1 – „Fabricația medicamentelor sterile”</li> <li>➤ Actualizarea Anexei 12 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică”</li> <li>➤ Renumerotarea Anexelor în acord cu Ghidul BPF al Uniunii Europene (UE)</li> </ul>
Martie 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Actualizarea Capitolului 1 – „Managementul Calității” (introducerea principiului de management al riscului în domeniul calității)</li> <li>➤ Actualizarea Părții II – „Fabricația substanțelor farmaceutice active” (introducerea principiului de management al riscului în domeniul calității)</li> <li>➤ Actualizarea Anexei 1 – Fabricația medicamentelor sterile”</li> <li>➤ Actualizarea Anexei 3 – „Fabricația medicamentelor radiofarmaceutice”</li> <li>➤ Actualizarea Anexei 7 – „Fabricația medicamentelor de origine vegetală”</li> <li>➤ Introducerea Anexei 20 – „Managementul riscului cu privire la calitate”</li> </ul>
Septembrie 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Modificarea Părții II - „Fabricația substanțelor farmaceutice active”</li> <li>➤ Modificarea Anexei 6 – „Fabricația Gazelor medicinale”</li> <li>➤ Modificarea Anexei 13 – „Medicamente pentru investigație clinică”</li> </ul>

Martie 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Modificarea Capitolului 4 – „Documentație”</li> <li>➤ Modificarea Anexei 11 – „Sisteme computerizate”</li> <li>➤ Modificarea Anexei 14 – „Fabricația medicamentelor derivate din sânge și plasmă umană”</li> <li>➤ Introducerea părții a III-a – „Documente legate de BPF”</li> <li>➤ Eliminarea Anexei 20 și introducerea sa în partea a III-a – „Managementul riscului în domeniul calității”</li> </ul>
-------------	---

## CUPRINS

### INTRODUCERE

### ISTORICUL REVIZUIRILOR

### CUPRINS

### GLOSAR

### PARTEA I CERINȚE DE BAZĂ PENTRU MEDICAMENTE

#### CAPITOLUL 1 - MANAGEMENTUL CALITĂȚII

Principiu

Asigurarea calității

Buna practică de fabricație pentru medicamente (BPF)

Controlul calității

Analiza calității produsului

Managementul riscului în domeniul calității

#### CAPITOLUL 2 – PERSONALUL

Principiu

Generalități

Personalul cheie

Instruire

Igiena personalului

#### CAPITOLUL 3 - LOCALURILE ȘI ECHIPAMENTELE

Principiu

Localuri

Generalități

Zona de fabricație

Zone de depozitare

Zone de control al calității



Zone anexe  
Echipamente

#### CAPITOLUL 4 - DOCUMENTAȚIA

Principiu  
Generalități  
Documente cerute  
    Specificații  
    Specificații pentru materii prime și materiale de ambalare  
    Specificații pentru produse intermediare și vrac  
    Specificații pentru produse finite

Formula de fabricație și instrucțiunile de procesare  
Instrucțiuni de ambalare  
Înregistrări de procesare a seriei  
Înregistrările de ambalare a seriei  
Proceduri și înregistrări  
    Recepția  
    Prelevarea  
    Testarea  
Alte documente

#### CAPITOLUL 5 – FABRICAȚIA

Principiu  
Generalități  
Prevenirea contaminării încrucișate în fabricație  
Validarea  
Materii prime  
Operații de procesare: produse intermediare și vrac  
Materiale de ambalare  
Operații de ambalare  
Produse finite  
Materiale respinse, recuperate și returnate

#### CAPITOLUL 6 - CONTROLUL CALITĂȚII

Principiu  
Generalități  
Buna practică a laboratorului de control al calității  
Documentație  
Prelevare probe  
Testare

#### CAPITOLUL 7 - CONTRACTUL DE FABRICAȚIE ȘI DE CONTROL

Principiu  
Generalități  
Furnizorul de contract  
Beneficiarul de contract

Contractul

## CAPITOLUL 8 - RECLAMAȚIILE ȘI RETRAGEREA PRODUSULUI

Principiu

Reclamații

Retrageri

## CAPITOLUL 9 – AUTOINSPECȚIA

Principiu

## **PARTEA a II-a CERINȚE DE BAZĂ PENTRU SUBSTANȚELE ACTIVE FOLOSITE CA MATERII PRIME**

### **ANEXE**

Anexa 1 Fabricația medicamentelor sterile

Principiu

Generalități

Tehnologia izolatorului

Tehnologia de suflare/ umplere/ închidere etanșă

Produse sterilizate în recipientul final

Prepararea aseptică

Personal

Localuri

Echipamente

Igienizarea

Procesarea

Sterilizarea

Sterilizarea prin căldură

Căldură umedă

Căldură uscată

Sterilizarea prin iradiere

Sterilizarea cu oxid de etilen

Filtrarea medicamentelor care nu pot fi sterilizate în recipientul final

Operațiile finale de fabricație a produselor sterile

Controlul calității

Anexa 2 Fabricația medicamentelor biologice de uz uman

Domeniu

Principiu

Personal

Localuri și echipamente

Spațiile de cazare și îngrijire a animalelor

Documentație

Fabricație

Materii prime

Lot de sămânță și sistem de bancă de celule

Principii de operare  
Controlul calității

Anexa 3 Fabricația medicamentelor radiofarmaceutice

Principiu  
Introducere  
Asigurarea calității  
Personal  
Documentație  
    Generalități  
    Fabricația de sterile  
Localuri și echipamente  
Fabricația  
Controlul calității  
Probe de referință și contraprobe  
  
Distribuția  
Glosar

Anexa 4 Fabricația medicamentelor de uz veterinar altele decât cele imunologice \*

Anexa 5 Fabricația medicamentelor imunologice de uz veterinar\*

Anexa 6 Fabricația gazelor medicinale

Principiu  
Personal  
Localuri și echipamente  
    Localuri  
    Echipamente  
Documentație  
Fabricație  
    Fabricație vrac  
    Umplere și etichetare  
Controlul calității  
Depozitare și eliberare  
Glosar

Anexa 7 Fabricația medicamentelor de origine vegetală

Principiu  
Localuri și echipament  
    Zone de depozitare  
    Zona de fabricație  
Echipament

---

\* Neadoptată ca parte a prezentului ghid

Documentație  
    Specificații pentru materiile prime  
    Instrucțiuni de procesare  
Controlul calității  
    Prelevare

Anexa 8 Prelevarea materiilor prime și a materialelor de ambalare

Principiu  
Personal  
Materii prime  
Materiale de ambalare

Anexa 9 Fabricația lichidelor, cremelor și unguentelor

Principiu  
Localuri și echipamente  
Fabricație

Anexa 10 Fabricația medicamentelor sub formă de aerosoli presurizați pentru inhalat, cu valvă dozatoare

Principiu  
Generalități  
Localuri și echipamente  
Fabricație și controlul calității

Anexa 11 Sisteme computerizate

Principiu  
Personal  
Validare  
Sistem

Anexa 12 Utilizarea radiațiilor ionizante în fabricația medicamentelor

Introducere  
Responsabilități  
Dozimetrie  
Validarea procesului  
Punerea în funcțiune a instalației  
    Generalități  
    Sursa de radiații gama  
    Sursa de radiații cu fascicul de electroni  
    Repunerea în funcțiune  
Localuri  
Procesarea  
    Sursa de radiații gama  
    Sursa de radiații cu fascicul de electroni  
Documentația  
Monitorizarea microbiologică

Anexa 13 Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

- Principiu
- Glosar
- Managementul calității
- Personal
- Localuri și echipamente
- Documentație
  - Comandă
  - Formula de fabricație și instrucțiunile de procesare
  - Instrucțiuni de ambalare
  - Înregistrările procesării, testării și ambalării seriei
  - Specificații și instrucțiuni
  - Specificațiile medicamentului
- Fabricația
  - Ambalare
  - Codul de randomizare
  - Etichetare
  - Materiale de ambalare
  - Operații de fabricație
  - Operații de codificare

Principii aplicabile produsului de referință

- Controlul calității
- Eliberarea seriilor
- Contractul de fabricație și de control
- Transportul
- Reclamații
- Retrageri și returnări
  - Retrageri
  - Returnări
- Distrugere

Anexa 14 Fabricația medicamentelor derivate din sânge și plasmă umane

- Principiu
- Glosar
- Managementul calității
- Localuri și echipamente
- Colectarea sângelui și a plasmei
- Trasabilitate și măsuri care trebuie luate după colectare
- Fabricația și controlul calității
- Contraprobe
- Distrugerea sângelui, a plasmei și a produselor intermediare respinse

Anexa 15 Calificarea și validarea

- Principiu
- Planificarea validării
- Documente

## Calificarea

- Calificarea proiectului
- Calificarea instalării
- Calificarea operațională
- Calificarea performanței
- Calificarea facilităților, sistemelor și echipamentelor aflate în uz

## Validarea procesului

- Generalități
- Validarea prospectivă
- Validarea concurrentă
- Validarea retrospectivă

## Validarea curățării

## Controlul schimbărilor

## Revalidare

## Glosar

## Anexa 16 Certificarea de către o persoană calificată și eliberarea seriei

## Scop

## Principiu

## Introducere

## Generalități

## Testarea seriei și eliberarea produselor fabricate în CE/SEE

## Testarea și eliberarea seriei medicamentelor importate dintr-o țară terță

## Generalități

## Testarea seriei și eliberarea medicamentelor importate dintr-o țară cu care CE are un acord de recunoaștere mutuală

## Sarcinile de rutină ale persoanei calificate

## Glosar

## Anexa 17 Eliberarea parametrică

## Principiu

## Eliberarea parametrică

## Eliberarea parametrică pentru medicamente sterile

## Glosar

## Anexa 19 Probe de referință și contraprobe

## Scop

## Principiu

## Durata de păstrare

## Cantitatea probelor de referință și contraprobelor

## Condiții de păstrare

## Acorduri scrise

## Probe de referință-aspecte generale

## Contraprobe-aspecte generale

## Probe de referință și contraprobe pentru produsele importate/distribuite paralel

## Probe de referință și contraprobe în cazul închiderii fabricantului

**PARTEA a III-a DOCUMENTE LEGATE DE BPF**

Dosarul Standard al Locului de Fabricație

Managementul riscului în domeniul calității

Ghid privind sistemele de calitate în domeniul farmaceutic

Certificatul seriei în cazul Acordurilor de Recunoaștere Mutuală

**PARTEA I**

**CERINȚE DE BAZĂ PENTRU MEDICAMENTE**

**CAPITOLUL 1 MANAGEMENTUL CALITĂȚII**

*Principiu*

Posesorul unei autorizații de fabricație trebuie să fabrice medicamente care să corespundă scopului pentru care au fost concepute, să fie în conformitate cu autorizația de punere pe piață și să nu expună pacienții nici unui risc datorat siguranței, calității sau eficacității necorespunzătoare.

Atingerea acestui obiectiv al calității este responsabilitatea conducerii la vârf și necesită participarea și implicarea conducerii din toate departamentele și de la toate nivelurile unității de fabricație, precum și a furnizorilor și distribuitorilor.

Pentru a atinge în mod sigur acest obiectiv privind calitatea, unitatea de fabricație trebuie să posede un sistem de asigurarea calității corect conceput și pus în practică, care include conceptele referitoare la Buna practică de fabricație, Controlul calității și Managementul riscului în domeniul calității. Acest sistem trebuie să beneficieze de o documentare completă iar eficacitatea sa trebuie monitorizată. Toate componentele sistemului de asigurarea calității trebuie să aibă resurse adecvate, personal competent, localuri, echipamente și facilități corespunzătoare și suficiente.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și persoana/persoanele calificată/calificate au și alte responsabilități legale.

Conceptele de bază referitoare la asigurarea calității, Buna practică de fabricație, Controlul calității și Managementul riscului în domeniul calității se interconstruiesc. Acestea sunt descrise în continuare, pentru a evidenția relațiile dintre ele și importanța lor fundamentală în fabricația și controlul medicamentelor.

*Asigurarea calității*

1.1 Asigurarea calității este un concept larg care cuprinde toate subiectele care, individual sau colectiv, pot influența calitatea unui produs; reprezintă un ansamblu de măsuri care urmăresc obținerea de produse a căror calitate să corespundă scopului pentru care au fost concepute. Asigurarea calității încorporează Buna practică de fabricație și în plus și alți factori care nu fac obiectul prezentului ghid. Sistemul de asigurare a calității corespunzător fabricației medicamentelor trebuie să asigure următoarele:

- i. conceperea și producerea medicamentelor în conformitate cu cerințele Bunei practici de fabricație și ale Bunei practici de laborator;

- ii. descrierea clară a operațiilor de producție și control și respectarea Bunei practici de fabricație;
- iii. definirea clară a responsabilităților manageriale;
- iv. existența unor prevederi privind fabricarea, aprovizionarea și folosirea materiilor prime și materialelor de ambalare corecte;
- v. efectuarea tuturor controalelor necesare pentru produse intermediare, efectuarea controalelor în proces și a tuturor validărilor;
- vi. fabricarea și controlul produselor finite în conformitate cu procedurile stabilite;
- vii. interdicția vânzării sau distribuirii medicamentelor înainte ca persoana calificată să certifice că fiecare serie de producție a fost fabricată și controlată conform cerințelor din autorizația de punere pe piață și conform oricăror alte reglementări referitoare la producția, controlul și eliberarea medicamentelor;
- viii. luarea măsurilor corespunzătoare astfel încât depozitarea, expedierea și manipularea ulterioară a medicamentelor să se realizeze în condiții care să asigure pe cât posibil menținerea calității acestora pe perioada de valabilitate;
- ix. existența unei proceduri de autoinspecție și/sau audit de calitate care evaluează în mod regulat aplicarea și eficacitatea sistemului de asigurare a calității.

### ***Buna practică de fabricație pentru medicamente (BPF)***

- 1.2 Buna practică de fabricație (BPF) este acea parte a sistemului de asigurarea calității care garantează că produsele sunt fabricate și controlate în mod consecvent după standarde de calitate adecvate utilizării lor și conform cerințelor autorizației de punere pe piață sau ale specificației produsului.  
BPF se aplică atât producției cât și controlului calității.  
Cerințele fundamentale ale BPF sunt următoarele:
- i. definirea clară a proceselor de fabricație și revizuirea lor sistematică în acord cu experiența dobândită, astfel încât acestea să poată asigura fabricarea în mod consecvent a medicamentelor de calitate cerută și care să corespundă specificațiilor lor;
  - ii. validarea etapelor critice ale procesului de fabricație și a schimbărilor semnificative ale acestuia;
  - iii. asigurarea tuturor mijloacelor necesare pentru aplicarea BPF și anume:
    - personal calificat și instruit în mod corespunzător;
    - localuri și spații adecvate;
    - echipamente și întreținere corespunzătoare;
    - materiale, recipiente și etichete corespunzătoare;
    - proceduri și instrucțiuni aprobate;
    - depozitarea și transportul corespunzătoare;
  - iv. redactarea clară și fără ambiguități a instrucțiunilor și procedurilor aplicabile în mod specific facilităților respective;
  - v. instruirea operatorilor pentru respectarea procedurilor;
  - vi. înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare a tuturor rezultatelor din toate etapele procesului de fabricație, evidențiindu-se în acest mod respectarea riguroasă a procedurilor și instrucțiunilor, astfel încât produsul obținut să corespundă calitativ și cantitativ specificațiilor; orice deviație semnificativă trebuie înregistrată și investigată;
  - vii. documentele de fabricație și de distribuție trebuie să oglindească fidel istoricul complet al unei serii; acestea trebuie să fie păstrate într-o formă completă și ușor accesibilă;



- viii. distribuția (angro) medicamentelor în condiții care să micșoreze riscul privind calitatea lor;
- ix. existența unui sistem de retragere a oricărei serii de produs, de la vânzare sau distribuție;
- x. examinarea reclamațiilor privind medicamentele comercializate, investigarea cauzelor neconformităților de calitate și luarea măsurilor adecvate, atât în ceea ce privește produsul necorespunzător reclamat, cât și pentru prevenirea repetării neconformității.

### ***Controlul calității***

1.3 Controlul calității este acea parte din BPF care se ocupă de prelevarea probelor, specificații, testare și de procedurile de organizare, documentare și eliberare care garantează că testele necesare și relevante au fost efectuate, că materialele nu sunt eliberate spre folosire și produsele finite nu sunt eliberate spre vânzare sau distribuție până când calitatea lor nu a fost declarată ca fiind corespunzătoare.

Cerințele fundamentale pentru controlul calității sunt:

- i. existența facilităților adecvate, a unui personal instruit și a procedurilor aprobate pentru: prelevarea probelor, verificarea și testarea materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare, vrac și finite și, unde este cazul, pentru monitorizarea condițiilor de mediu, conform BPF;
- ii. prelevarea de către personalul departamentului de control al calității, conform metodelor aprobate, a probelor de materii prime, de materiale de ambalare, de produse intermediare, vrac și finite;
- iii. validarea metodelor de testare;
- iv. înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare, astfel încât să fie dovedită efectuarea reală a operațiilor de prelevare, verificare și testare; orice deviație trebuie înregistrată și investigată complet;
- v. respectarea pentru produsele finite a compoziției calitative și cantitative de materii prime înscrise în autorizația de punere pe piață; produsele finite trebuie să aibă puritatea cerută și să fie corect ambalate și etichetate;
- vi. păstrarea înregistrării rezultatelor testării materiilor prime, produselor intermediare, vrac și finite, a materialelor de ambalare, trebuie să se facă în conformitate cu prevederile specificațiilor de calitate; evaluarea produsului necesită parcurgerea și evaluarea documentelor de fabricație, precum și evaluarea deviațiilor de la procedurile stabilite;
- vii. interdicția vânzării sau distribuirii seriilor de medicamente înainte ca persoana calificată să certifice calitatea acestora în conformitate cu autorizația de punere pe piață;
- viii. obligativitatea păstrării probelor de referință, în cantitate suficientă, din materiile prime și din produsele finite, care să permită o examinare ulterioară, dacă este necesar; probele de referință din produsul finit se păstrează în ambalajul final, cu excepția situației când ambalajele sunt deosebit de mari.

### ***Analiza calității produsului***

1.4 Trebuie să se efectueze, periodic, analiza calității tuturor produselor autorizate, inclusiv a produselor destinate numai exportului, în scopul verificării consistenței procesului existent, corectitudinii specificațiilor curente, atât pentru materiile prime cât și pentru produsul finit, pentru a sesiza orice tendință și pentru a identifica modalitățile de îmbunătățire a produsului și procesului.

Astfel de analize trebuie, în mod obișnuit, să fie efectuate și documentate anual, ținând cont de evaluările anterioare și trebuie să includă cel puțin:

- (i) o evaluare a materiilor prime și materialelor de ambalare folosite în fabricația produsului, în special în cazul celor care provin din surse noi;
- (ii) o evaluare a rezultatelor controalelor critice, în proces și ale produsului finit;
- (iii) o evaluare a tuturor seriilor care nu s-au încadrat în limitele specificației și a investigațiilor lor;
- (iv) o evaluare a tuturor deviațiilor sau neconformităților semnificative, a investigațiilor lor și a eficacității rezultatelor acțiunilor corective și preventive întreprinse;
- (v) o evaluare a tuturor schimbărilor survenite în procese sau în metodele analitice;
- (vi) o evaluare a variațiilor la autorizația de punere pe piață propuse/aprobate/refuzate, inclusiv a celor din dosarele pentru țări terțe (numai pentru export);
- (vii) o evaluare a rezultatelor programului de monitorizare a stabilității și a oricăror tendințe negative;
- (viii) o evaluare a tuturor produselor returnate, retrase și a reclamațiilor datorate neconformităților de calitate, precum și a investigațiilor efectuate la momentul respectiv;
- (ix) o evaluare a justității oricărei acțiuni corective întreprinse privind procesul sau echipamentele folosite pentru produsul anterior;
- (x) o evaluare a angajamentelor post-autorizare, în cazul noilor autorizații de punere pe piață și variații;
- (xi) statutul calificărilor echipamentelor și utilităților relevante, de ex. încălzire, ventilație, aer condiționat (IVAC), apă, gaze comprimate, etc.
- (xii) o evaluare a contractelor/acordurilor tehnice, pentru a garanta că acestea sunt actualizate.

Fabricantul și deținătorul autorizației de punere pe piață, dacă acesta este diferit, trebuie să evalueze rezultatele acestei analize și să decidă dacă sunt necesare acțiuni corective, preventive sau revalidări. Acțiunile corective trebuie justificate documentat. Acțiunile corective și preventive decise trebuie implementate într-o manieră oportună și eficientă. Trebuie să existe proceduri pentru efectuarea și verificarea continuă a acestor acțiuni, iar eficacitatea lor se verifică în timpul autoinspecțiilor. Analiza calității poate fi grupată pentru tipuri de produse, de exemplu: forme solide dozate, forme lichide dozate, produse sterile etc. atunci când se justifică științific.

În cazul în care deținătorul autorizației de punere pe piață nu este fabricantul, trebuie să existe un contract/acord tehnic între diferitele părți care să definească responsabilitățile fiecăruia în ceea ce privește analiza calității. Persoana calificată responsabilă cu certificarea finală a seriei, împreună cu deținătorul autorizației de punere pe piață, trebuie să se asigure că analiza calității se efectuează într-o manieră potrivită și că este corectă.

### ***Managementul riscului în domeniul calității***

- 1.5 Managementul riscului în domeniul calității este un proces sistematic pentru evaluarea, controlul, comunicarea și trecerea în revistă a riscurilor asupra calității medicamentului. Se poate aplica atât prospectiv cât și retrospectiv.
- 1.6 Sistemul de management al riscului în domeniul calității trebuie să asigure că:
  - evaluarea riscului în domeniul calității se bazează pe cunoștințe științifice, pe experiența acumulată referitoare la proces și, în cele din urmă, conduce la protecția pacientului;
  - nivelul de efort, caracterul oficial și documentarea procesului de management al riscului în domeniul calității este proporțional cu nivelul riscului;

Exemple ale proceselor și aplicațiilor managementului riscului în domeniul calității pot fi găsite printre altele în Anexa 20.

## **CAPITOLUL 2 PERSONALUL**

### ***Principiu***

Stabilirea și menținerea unui sistem mulțumitor de asigurare a calității și fabricația corectă a medicamentelor se bazează pe personal. De aceea, trebuie să existe personal suficient, calificat corespunzător, pentru a îndeplini toate sarcinile care sunt responsabilitatea fabricantului. Responsabilitățile individuale trebuie să fie clar descrise în fișa postului și trebuie să fie înțelese și însușite de fiecare persoană. Întregul personal trebuie să-și însușească principiile bunei practici de fabricație specifice locului de muncă și să beneficieze atât de o instruire inițială, cât și de o instruire continuă, care să cuprindă și regulile de igienă corespunzătoare activității efectuate.

### ***Generalități***

- 2.1 Fabricantul trebuie să dispună de personal în număr suficient, cu calificarea și experiența practică necesare. Trebuie stabilite responsabilități individuale care să fie limitate, astfel încât să nu fie prezente nici un risc pentru calitate.
- 2.2 Fiecare fabricant trebuie să aibă stabilită organigrama unității de fabricație. Membrii personalului din posturile cheie trebuie să aibă îndatoriri specifice, detaliate, înscrise în fișa postului și autoritatea necesară pentru a-și putea exercita responsabilitățile. Îndatoririle acestora pot fi delegate unor înlocuitori desemnați, cu un nivel de calificare adecvat. Nu trebuie să existe lipsuri sau suprapuneri nejustificate în responsabilitățile personalului care se ocupă cu aplicarea bunei practici de fabricație.

### ***Personalul cheie***

- 2.3 Personalul cheie include șeful producției, șeful controlului calității și, dacă cel puțin una din aceste persoane nu este responsabilă cu sarcinile descrise în art. 760 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul, persoana/persoanele calificată/calificate desemnată/desemnate în acest scop. Posturile cheie trebuie să fie ocupate de personal cu normă întreagă. Șefii producției și controlului calității trebuie să fie independenți unul față de celălalt. În unitățile mari poate fi necesar să se delege anumite funcții citate la punctele 2.5, 2.6 și 2.7.
- 2.4 Sarcinile persoanei/persoanelor calificate descrise pe larg în art. 760 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul pot fi rezumate după cum urmează:
  - a) pentru medicamentele fabricate în România sau Comunitatea Europeană, o persoană calificată trebuie să asigure că fiecare serie a fost fabricată și testată/verificată în acord cu legislația națională și autorizația de punere pe piață;
  - b) pentru medicamentele fabricate în afara României sau Comunității Europene, o persoană calificată trebuie să asigure că fiecare serie importată a fost supusă, în țara importatoare, testării specificate în art. 760 alin. (1) lit. b) din Legea nr. 95/2006;
  - c) o persoană calificată trebuie să certifice într-un registru sau document echivalent, pe măsură ce operațiile sunt efectuate și înainte de orice eliberare, că fiecare serie de produs îndeplinește cerințele prevăzute în art. 760 din Legea nr. 95/2006.

Persoanele responsabile cu aceste sarcini trebuie să îndeplinească cerințele de calificare prevăzute de art. 758 al Legii nr. 95/2006 și trebuie să fie permanent și continuu la dispoziția deținătorului autorizației de fabricație pentru a-și îndeplini responsabilitățile. Responsabilitățile sale pot fi delegate, dar numai unei/unor alte persoane calificate.

2.5 Șeful producției are, în general, următoarele responsabilități:

- i. să garanteze că produsele sunt fabricate și depozitate în concordanță cu documentația adecvată, în vederea obținerii calității cerute;
- ii. să aprobe instrucțiunile cu privire la operațiile de fabricație și să asigure stricta lor aplicare;
- iii. să se asigure că înregistrările referitoare la fabricație sunt verificate și semnate de o persoană autorizată, înainte ca ele să fie trimise la controlul calității;
- iv. să verifice întreținerea departamentului său, a localurilor și echipamentelor;
- v. să se asigure că sunt efectuate validările corespunzătoare;
- vi. să se asigure că instruirea necesară, inițială și continuă a personalului din departamentul său este efectuată și este adaptată necesităților.

2.6 Șeful controlului calității are, în general, următoarele responsabilități:

- i. să aprobe sau să respingă, așa cum consideră necesar, materiile prime, materialele de ambalare, produsele intermediare, vrac și finite;
- ii. să verifice înregistrările seriei;
- iii. să se asigure că toate testările necesare au fost efectuate;
- iv. să aprobe specificațiile, instrucțiunile de prelevare a probelor, metodele de testare și alte proceduri ale controlului calității;
- v. să aprobe și să verifice orice testare efectuată pe bază de contract;
- vi. să verifice întreținerea departamentului său, a localurilor și a echipamentului;
- vii. să se asigure că sunt efectuate validările corespunzătoare;
- viii. să se asigure că instruirea necesară, inițială și continuă a personalului din departamentul său este efectuată și este adaptată necesităților.

Alte îndatoriri privind controlul calității sunt rezumate în Capitolul 6.

2.7 Șefii producției și controlului calității au unele responsabilități comune referitoare la calitate.

Acestea pot include următoarele:

- autorizarea procedurilor scrise și altor documente, incluzând modificările;
- monitorizarea și controlul mediului înconjurător fabricației;
- igiena locului de fabricație;
- validarea de proces;
- instruirea;
- aprobarea și monitorizarea furnizorilor de materiale;
- aprobarea și monitorizarea fabricanților care lucrează sub contract;
- stabilirea și verificarea condițiilor de depozitare a materialelor și a produselor;
- păstrarea înregistrărilor;
- verificarea respectării cerințelor buneii practici de fabricație;
- inspecția, investigarea și prelevarea probelor în vederea verificării factorilor care pot influența calitatea produsului.

### **Instruire**

2.8 Fabricantul trebuie să asigure instruirea întregului personal care își desfășoară activitatea în zonele de producție sau în laboratoarele de control (incluzând personalul tehnic, de

- întreținere și de curățenie) și a oricăror alte persoane care, prin activitatea lor, ar putea influența calitatea produselor.
- 2.9 Personalul nou angajat, pe lângă instruirea de bază teoretică și practică privind buna practică de fabricație, trebuie să fie instruit adecvat în privința îndatoririlor care îi revin. De asemenea, instruirea trebuie să fie continuă și eficacitatea ei practică trebuie să fie evaluată periodic. Programele de instruire, aprobate de șeful producției sau de șeful controlului calității, după caz, trebuie să fie disponibile. Înregistrările instruirilor trebuie să fie păstrate.
- 2.10 Personalul care lucrează în zonele cu risc de contaminare, de exemplu zonele curate sau zonele unde sunt manipulate materiale puternic active, toxice, cu potențial infecțios sau sensibilizant, trebuie să beneficieze de o instruire specifică.
- 2.11 Vizitatorii sau personalul neinstruit nu trebuie să intre în zonele de producție și de control al calității; dacă acest lucru nu poate fi evitat, aceștia trebuie să fie informați, în prealabil, despre practicile de igienă, îmbrăcămintea de protecție necesară și să fie îndeaproape supravegheați.
- 2.12 Conceptul de asigurarea calității și toate măsurile capabile să îmbunătățească înțelegerea și implementarea sa trebuie să fie discutate pe larg în timpul instruirilor.

### ***Igiena personalului***

- 2.13 Trebuie să fie stabilite programe detaliate de igienă, care să fie adaptate diferitelor cerințe din unitatea de fabricație. Ele trebuie să includă proceduri referitoare la starea de sănătate, practicile de igienă și de îmbrăcămintă a personalului. Aceste proceduri trebuie să fie înțelese și respectate strict de către fiecare persoană ale cărei îndatoriri sunt legate de zonele de producție și de control. Programele de igienă trebuie să fie susținute de către conducerea unității de producție și discutate pe larg în timpul instruirilor.
- 2.14 Este obligatorie examinarea medicală a personalului la angajare. Fabricantul are responsabilitatea de a avea instrucțiuni clare, care să garanteze că problemele de sănătate care pot afecta calitatea produselor vor fi aduse la cunoștință fabricantului. După prima examinare medicală trebuie efectuate examinări ulterioare ori de câte ori este necesar, în vederea protejării fabricației și sănătății personalului.
- 2.15 Trebuie luate toate măsurile practice posibile care să asigure că în fabricarea medicamentelor nu este angajată nici o persoană afectată de o boala infecțioasă sau având leziuni deschise pe suprafața expusă a corpului.
- 2.16 Orice persoană care intră în zonele de fabricație trebuie să poarte îmbrăcămintă de protecție adecvată operațiilor care se efectuează.
- 2.17 Sunt interzise: mâncatul, băutul, mestecatul, fumatul sau depozitarea de alimente, băutură, țigări, medicație personală în zonele de fabricație sau de depozitare. În general, trebuie să fie interzisă orice practică neigienică în interiorul zonelor de fabricație sau în orice altă zonă unde produsul poate fi afectat.
- 2.18 Trebuie evitat contactul direct între mâinile operatorilor și produsul expus, cât și cu orice parte a echipamentului care vine în contact direct cu produsul.
- 2.19 Personalul trebuie instruit să folosească instalațiile sanitare pentru spălarea mâinilor.
- 2.20 Orice cerințe specifice referitoare la fabricarea unor grupe speciale de produse, de exemplu preparatele sterile, sunt descrise în anexe.

## CAPITOLUL 3 LOCALURILE ȘI ECHIPAMENTELE

### *Principiu*

Localurile și echipamentele trebuie să fie situate, proiectate, construite, adaptate și întreținute astfel încât să corespundă operațiilor care trebuie realizate. Amplasarea și proiectarea lor trebuie să reducă la minim riscurile de erori și să permită o curățare și o întreținere eficiente în scopul evitării contaminării încrucișate, a depunerii de praf sau murdărie și, în general, orice efect nedorit asupra calității produselor.

### *Localuri*

#### *Generalități*

- 3.1 Localurile trebuie să fie situate într-un mediu care, împreună cu măsurile de protecție a fabricației, să prezinte un risc minim de contaminare a materialelor sau produselor.
- 3.2 Localurile trebuie să fie riguros întreținute, asigurându-se ca operațiile de întreținere și reparare să nu prezinte nici un risc pentru calitatea produselor. Localurile trebuie să fie curățate și, unde este cazul, dezinfectate conform unor proceduri scrise, detaliate.
- 3.3 Iluminatul, temperatura, umiditatea și ventilația trebuie să fie corespunzătoare, astfel încât să nu aibă efecte nedorite, directe sau indirecte, nici în timpul fabricației și depozitării medicamentelor, nici asupra bunei funcționări a echipamentului.
- 3.4 Localurile trebuie să fie proiectate și dotate astfel încât să asigure protecție maximă împotriva pătrunderii insectelor sau a altor animale.
- 3.5 Trebuie luate măsuri pentru a împiedica intrarea persoanelor neautorizate. Zonele de fabricație, de depozitare și de control al calității nu trebuie să fie folosite ca locuri de trecere pentru personalul care nu lucrează acolo.

#### *Zona de fabricație*

- 3.6 Pentru a reduce la minim riscul unor accidente medicale grave datorate contaminării încrucișate, fabricația anumitor medicamente conținând materiale puternic sensibilizante (de exemplu penicilinele) sau preparate biologice (de exemplu medicamentele obținute din microorganisme vii) trebuie să se efectueze în localuri autonome dedicate. Fabricarea altor medicamente cum ar fi: anumite antibiotice, anumiți hormoni, anumite citotoxice, anumite medicamente puternic active sau produse nemedicamentoase nu trebuie să se efectueze în aceleași facilități. Pentru aceste produse, în cazuri excepționale, principiul activității în campanie în aceleași facilități poate să fie acceptat cu condiția să fie luate precauții deosebite și să fie realizate validările necesare. Fabricarea substanțelor chimice periculoase, cum ar fi pesticidele și erbicidele, nu trebuie să fie permisă în localurile unde se fabrică medicamente.
- 3.7 Este preferabil ca localurile să fie amplasate astfel încât să permită efectuarea fabricației în ordinea logică a etapelor de fabricație și a nivelurilor de curățenie impuse.
- 3.8 Spațiile destinate fabricației și depozitării în timpul fabricației trebuie să permită amplasarea în ordine și în mod logic a echipamentelor și a materialelor, astfel încât să se reducă la minim riscurile de confuzie între diferite medicamente sau între constituenții acestora, să se evite contaminarea încrucișată și să se reducă la minim riscul omiterii sau aplicării incorecte a unei etape de fabricație sau de control.
- 3.9 Când materiile prime, materialele de ambalare primară, produsele intermediare sau produsele vrac sunt în contact direct cu mediul înconjurător, suprafețele interioare (pereți, plafoane și pardoseli) trebuie să fie netede, lipsite de fisuri sau crăpături și nu trebuie să elibereze

- particule; ele trebuie să permită o curățare ușoară și eficientă și, unde este necesară, dezinfecția.
- 3.10 Conductele, instalațiile de iluminat, de ventilație și alte instalații trebuie să fie proiectate și situate astfel încât să se evite formarea de locuri greu accesibile, dificil de curățat. Ele trebuie să permită, pe cât posibil, întreținerea lor din afara zonei de fabricație.
- 3.11 Canalele de evacuare trebuie să fie de mărime adecvată și să fie prevăzute cu sifoane anti-retur. Canalele deschise trebuie să fie evitate, pe cât posibil, dar, dacă este necesar, trebuie să fie puțin adânci pentru a permite curățarea și dezinfecția.
- 3.12 Zonele de fabricație trebuie să fie eficient ventilate, cu facilități de control al aerului (incluzând: temperatura și, unde este necesar, umiditatea și filtrarea) adecvate atât produselor manipulate, operațiilor efectuate în interior cât și mediului exterior.
- 3.13 Cântărirea materiilor prime trebuie să se efectueze de obicei într-o cameră de cântărire separată, destinată acestui scop.
- 3.14 În cazurile când se eliberează praf (de ex. prelevare de probe, cântărire, amestecare și operații de prelucrare, ambalare a produselor uscate) trebuie luate măsuri speciale pentru evitarea contaminării încrucișate și ușurarea curățeniei.
- 3.15 Localurile pentru ambalarea medicamentelor trebuie să fie special proiectate și realizate astfel încât să se evite amestecările și contaminarea încrucișată.
- 3.16 Zonele de fabricație trebuie să fie bine iluminate, în mod deosebit atunci când se efectuează controale vizuale pe flux.
- 3.17 Controalele în proces pot să se efectueze în zonele de fabricație, cu condiția să nu implice nici un risc pentru fabricație.

### ***Zone de depozitare***

- 3.18 Zonele de depozitare trebuie să fie de capacitate adecvată pentru a permite păstrarea în ordine a diferitelor categorii de materiale și produse: materii prime și materiale de ambalare, produse intermediare, vrac și finite, produse în carantină, eliberate, respinse, returnate sau retrase.
- 3.19 Zonele de depozitare trebuie să fie concepute sau adaptate astfel încât să se asigure condiții bune de păstrare. În mod deosebit, ele trebuie să fie curate și uscate și cu o temperatură menținută în limite acceptabile. Când sunt necesare condiții speciale de păstrare (de exemplu temperatură, umiditate), acestea trebuie să fie asigurate, controlate și verificate.
- 3.20 Zonele de recepție și de expediție trebuie să asigure protecția materialelor și a produselor față de intemperii. Zonele de recepție trebuie să fie proiectate și dotate corespunzător pentru a permite, dacă este necesar, curățirea recipientelor cu materiale, înaintea depozitării lor.
- 3.21 În situația în care carantina este asigurată prin depozitare în zone separate, ele trebuie să fie clar marcate și în aceste zone nu este admis decât personal autorizat. Oricare alt sistem, care înlocuiește carantina fizică, trebuie să ofere o siguranță echivalentă.
- 3.22 În mod normal, prelevarea probelor de materii prime trebuie să se efectueze într-o zonă separată. Dacă prelevarea probelor este efectuată în zona de depozitare, această operație trebuie să se facă astfel încât să se evite contaminarea sau contaminarea încrucișată.
- 3.23 Trebuie să se asigure zone separate pentru depozitarea produselor sau materialelor respinse, retrase sau returnate.
- 3.24 Materialele și produsele puternic active trebuie să fie depozitate în zone sigure.
- 3.25 Materialele de ambalare imprimate sunt considerate elemente critice pentru conformitatea medicamentelor și trebuie să fie depozitate în condiții de maximă securitate.

**Zone de control al calității**

- 3.26 În mod normal, laboratoarele de control trebuie să fie separate de zonele de fabricație. Aceasta are o importanță deosebită pentru laboratoarele de control a produselor biologice, microbiologice și a radioizotopilor, care de asemenea, trebuie să fie separate unele de altele.
- 3.27 Laboratoarele de control trebuie să fie proiectate corespunzător operațiilor ce se vor desfășura în ele. Ele trebuie să fie suficient de spațioase pentru a se evita amestecările și contaminarea încrucișată.  
Trebuie să fie prevăzute cu un spațiu de depozitare corespunzător pentru probe și înregistrări.
- 3.28 Pot fi necesare camere separate pentru a proteja aparatele sensibile la vibrații, interferențe electrice, umiditate etc.
- 3.29 Cerințe speciale se impun în laboratoarele în care se lucrează cu substanțe cu proprietăți deosebite, ca de exemplu probe biologice sau radioactive.

**Zone anexe**

- 3.30 Camerele de odihnă trebuie să fie separate de celelalte zone.
- 3.31 Vestiarele și grupurile sanitare trebuie să fie ușor accesibile și adecvate numărului de utilizatori. Grupurile sanitare nu trebuie să comunice direct cu zonele de fabricație sau cu zonele de depozitare.
- 3.32 Atelierele de întreținere trebuie să fie izolate, pe cât posibil, de zonele de fabricație. Ori de câte ori sunt păstrate piese și ustensile în zona de fabricație, acestea trebuie să fie ținute în camere sau dulapuri destinate acestui scop.
- 3.33 Vivariul trebuie să fie bine izolat de celelalte zone, cu intrare separată (accesul pentru animale) și cu facilități de tratare a aerului.

**Echipamente**

- 3.34 Echipamentul de fabricație trebuie să fie proiectat, instalat și întreținut astfel încât să corespundă scopului propus.
- 3.35 Operațiile de reparație și de întreținere nu trebuie să prezinte niciun risc pentru calitatea produselor.
- 3.36 Echipamentul de fabricație trebuie să fie proiectat astfel încât să permită o curățare ușoară și completă. Acesta trebuie să fie curățat conform unor proceduri detaliate și scrise și trebuie păstrat numai curat și uscat.
- 3.37 Echipamentul de spălat și de curățat trebuie să fie ales și folosit astfel încât să nu constituie o sursă de contaminare.
- 3.38 Echipamentul trebuie astfel instalat încât să se evite orice risc de eroare sau contaminare.
- 3.39 Echipamentul de fabricație nu trebuie să prezinte nici un risc pentru produse. Părțile echipamentului de fabricație care vin în contact cu produsul nu trebuie să reacționeze cu acesta, să cedeze sau să absoarbă impurități astfel încât să afecteze calitatea produsului și, astfel, să prezinte vreun risc.
- 3.40 Pentru operațiile de fabricație și de control trebuie să fie disponibile balanțe și echipament de măsurare, în domeniul și de precizia adecvată.
- 3.41 Echipamentul de măsurare, de cântărire, de înregistrare și de control trebuie să fie calibrat și verificat la intervale definite prin metode corespunzătoare. Înregistrările corespunzătoare acestor teste trebuie să fie păstrate.
- 3.42 Conductele fixe trebuie să fie clar etichetate, indicându-se vehiculul și, unde este cazul, sensul de curgere.



- 3.43 Conductele de apă distilată și deionizată și, unde este necesar, alte conducte de apă trebuie să fie dezinfectate conform unor proceduri scrise care să detalieze limitele de acțiune pentru contaminarea microbiologică și măsurile care trebuie luate.
- 3.44 Echipamentul defect trebuie să fie îndepărtat din zonele de fabricație și de control, dacă este posibil, sau cel puțin să fie clar etichetat ca defect.

## **CAPITOLUL 4 DOCUMENTAȚIA**

### ***Principiu***

O bună documentație constituie o parte esențială a sistemului de asigurare a calității și este cheia funcționării în acord cu cerințele bunei practici de fabricație. Toate tipurile de documente precum și mediile utilizate trebuie definite de fabricant în sistemul său de management al calității. Documentația poate exista într-o varietate de forme, incluzând documentație pe hârtie, electronică sau pe medii fotografice. Principalul obiectiv al sistemului de documentație utilizat trebuie să fie stabilirea, controlul, monitorizarea și înregistrarea tuturor activităților care, în mod direct sau indirect, pot avea impact asupra tuturor aspectelor privind calitatea medicamentelor. Pentru demonstrarea continuă a aplicării cerințelor, în plus față de înregistrarea diferitelor procese și evaluarea oricăror observații, sistemul de management al calității trebuie să includă suficiente detalii pentru a facilita o înțelegere comună a cerințelor.

Există două tipuri primare de documente utilizate pentru a administra și înregistra conformitatea cu BPF: instrucțiuni (indicații, cerințe) și înregistrări/rapoarte. Pentru aceste tipuri de documente trebuie aplicată o bună practică privind documentația.

Trebuie implementate controale adevrate pentru a asigura acuratețea, integritatea, disponibilitatea și lizibilitatea documentelor. Documentele conținând instrucțiuni trebuie să fie fără erori și să fie disponibile în scris. Termenul „în scris” înseamnă înregistrat sau documentat pe un mediu care să redea datele într-o formă care să poate fi citită de oameni.

### ***Documentație cerută de BPF (pe tipuri):***

**Dosarul Standard al Unității** este un document care descrie activitățile legate de BPF desfășurate de fabricant.

### **Instrucțiuni (indicații, cerințe)**

*Specificațiile* descriu în detaliu cerințele pe care trebuie să le îndeplinească produsele sau materialele folosite sau obținute în timpul fabricației. Ele servesc ca bază pentru evaluarea calității.

*Formulele de fabricație, instrucțiunile de procesare, de ambalare și de testare* descriu în detaliu toate materiile prime, echipamentele și sistemele computerizate (dacă este cazul) care vor fi folosite și specifică instrucțiunile de fabricație, ambalare, prelevare și testare. Controalele în proces și tehnologiile analitice de proces care vor fi utilizate trebuie specificate unde este relevant, împreună cu criteriile de acceptare.

*Procedurile (numite și proceduri standard de operare sau PSO)* furnizează instrucțiuni pentru realizarea diferitelor operații.

*Protocoloalele* furnizează instrucțiuni pentru efectuarea și înregistrarea anumitor operații

*Acordurile tehnice* sunt agreeate de furnizorul și beneficiarul de contract pentru activitățile contractate.

### **Înregistrări/rapoarte**

*Înregistrările* furnizează dovezi ale diferitelor acțiuni efectuate pentru a demonstra conformitatea cu instrucțiunile, de ex. activități, evenimente, investigații și, în cazul seriilor fabricate, istoricul fiecărei serii de produs, incluzând și distribuția acesteia. Înregistrările includ datele primare care au stat la baza generării altor înregistrări. Trebuie definite ca date primare cel puțin toate datele pe care se bazează luarea unor decizii privind calitatea.

*CertIFICATELE DE ANALIZĂ* furnizează un rezumat al rezultatelor testării probelor de produse sau materiale<sup>2</sup> împreună cu evaluarea conformității cu o anumită specificație.

*Rapoartele* documentează modul de efectuare al anumitor exerciții, proiecte sau investigații, împreună cu rezultate, concluzii și recomandări.

### ***Generarea și controlul documentației***

- 4.1 Toate tipurile de documente trebuie definite și respectate. Cerințele se aplică în mod egal pentru toate tipurile de medii de stocare a documentelor. Sistemele complexe trebuie înțelese, bine documentate, validate și să dispună de sisteme adecvate de control. Multe documente (instrucțiuni și/sau înregistrări) pot exista în formă hibridă, de exemplu pot conține elemente în format electronic, precum și alte elemente pe format de hârtie. Relațiile dintre documente standard, copii oficiale, date și înregistrări, precum și măsurile de control aferente trebuie definite atât pentru sistemele omogene cât și pentru cele hibride. Pentru documentele electronice cum ar fi șabloane, formulare și documente standard trebuie stabilite controale adecvate, astfel încât să se asigure integritatea înregistrării pe toată perioada păstrării sale.
- 4.2 Documentele trebuie să fie concepute, pregătite, revizuite și distribuite cu grijă; trebuie să corespundă cu părțile relevante ale specificației produsului și ale dosarelor de autorizare de fabricație și de punere pe piață. Reproducerea documentelor de lucru din documentele standard nu trebuie să permită introducerea unor erori ca urmare a procesului de reproducere.
- 4.3 Documentele care conțin instrucțiuni trebuie să fie aprobate, semnate și datate de persoane competente și autorizate. Documentele trebuie să aibă un conținut care să nu fie ambiguu și să fie unic identificate. Data intrării lor în vigoare trebuie definită.
- 4.4 Documentele conținând instrucțiuni trebuie să fie prezentate într-un mod ordonat și trebuie să fie ușor de verificat. Stilul și limbajul folosit în documente trebuie să fie adecvat utilizării sale. Documentele reproduse trebuie să fie clare și ușor de citit. Reproducerea documentelor de lucru din documentele standard nu trebuie să permită nicio eroare. Procedurile Standard de Operare, Instrucțiunile și Metodele de Lucru trebuie scrise într-un stil imperativ în ceea ce privește obligativitatea lor.
- 4.5 Documentele din cadrul sistemului de management al calității trebuie să fie revizuite cu regularitate și actualizate.
- 4.6 Documentele nu trebuie să fie scrise de mână; totuși, când documentele necesită introduceri de date, spațiul rezervat acestor date trebuie să fie suficient.

---

<sup>2</sup> În mod alternativ, certificarea se poate baza, parțial sau în totalitate, pe evaluare de date în timp real (rapoarte rezumat și ale excepțiilor) din tehnologii analitice de proces (TAP) legate de serii, parametri sau valori conform dosarului de autorizare de punere pe piață aprobat.

***Buna Practică privind Documentația***

- 4.7 Înregistrările scrise de mână trebuie să fie clare, citețe și de neșters.
- 4.8 Înregistrările trebuie să fie efectuate sau completate în momentul în care fiecare acțiune a fost realizată și în așa fel încât toate operațiile semnificative privind fabricația medicamentelor să poată fi reconstituite.
- 4.9 Orice modificare a datelor introduse într-un document trebuie să fie semnată și datată; corectura trebuie să permită citirea informației originale. Dacă este cazul, trebuie să fie înregistrat motivul corecturii.

***Păstrarea documentelor***

- 4.10. Trebuie să se stabilească cu claritate ce înregistrări sunt legate de fiecare activitate de fabricație și unde sunt păstrate aceste înregistrări. Trebuie să existe controale de securitate care să asigure integritatea înregistrărilor pe toată perioada lor de valabilitate; aceste controale trebuie validate dacă este cazul.
- 4.11 Cerințe specifice se aplică documentației privind seria de fabricație, care trebuie păstrată un an după data de expirare a seriei respective sau cel puțin cinci ani după certificarea seriei de către Persoana Calificată, oricare dintre aceste perioade este mai lungă. Pentru medicamente de investigație clinică, documentația referitoare la seria de fabricație trebuie păstrată pentru cel puțin cinci ani după finalizarea sau întreruperea oficială a ultimului studiu clinic în care seria a fost utilizată. Alte cerințe privind perioada de păstrare a documentelor pot fi descrise în legislația națională în relație cu tipuri specifice de produse (de ex. medicamente pentru terapii avansate) și pot prevedea ca anumite documente să fie păstrate pentru perioade mai lungi.
- 4.12 Pentru alte tipuri de documente, perioada de păstrare va depinde de tipul de activitate pe care acele documente o susțin. Documentația critică, inclusiv datele primare (de exemplu cele referitoare la validare sau studii de stabilitate) care stau la baza informațiilor din autorizația de punere pe piață trebuie păstrate pe toată perioada valabilității autorizației. Se poate considera acceptabilă eliminarea anumitor documente (de exemplu date primare care stau la baza rapoartelor de validare sau de stabilitate) atunci când acele date au fost înlocuite cu un nou set de date. Trebuie să existe o justificare documentată pentru acest lucru, care trebuie să țină seama de cerințele de păstrare a documentației seriei; de exemplu, în cazul datelor de validare de proces, acestea trebuie păstrate pentru o perioadă cel puțin la fel de lungă ca și înregistrările tuturor seriilor a căror eliberare s-a făcut pe baza exercițiului de validare. Următoarea secțiune oferă unele exemple privind documentele necesare. Sistemul de management al calității trebuie să descrie toate documentele necesare pentru a asigura calitatea produsului și siguranța pacientului.

***Specificații***

- 4.13 Trebuie să existe specificații aprobate corespunzător și datate pentru materii prime, materiale de ambalare și produse finite.

***Specificații pentru materii prime și materiale de ambalare***

- 4.14 Specificațiile pentru materii prime și materiale de ambalare primară sau imprimare trebuie să conțină sau, dacă este cazul, să facă referire la:
  - a) descrierea materialelor, inclusiv:
    - numele folosit în unitatea de fabricație și numărul de cod intern de referință;

- referința la o monografie din Farmacopee, dacă este cazul;
- numele furnizorului aprobat și, dacă este posibil, al fabricantului original al materialului;
- o mostră din materialele de ambalare imprimate;
- b) instrucțiuni de prelevare și testare;
- c) caracteristici calitative și cantitative, cu limite de admisibilitate;
- d) condiții de depozitare și precauții;
- e) perioada maximă de depozitare înaintea reexaminării.

#### ***Specificații pentru produse intermediare și vrac***

- 4.15 Specificațiile pentru produsele intermediare și pentru produsele vrac trebuie să fie disponibile pentru etapele critice sau atunci când acestea sunt cumpărate sau livrate. Aceste specificații trebuie să fie similare cu cele ale materiilor prime sau ale produselor finite, după caz.

#### ***Specificații pentru produse finite***

- 4.16 Specificațiile pentru produsele finite trebuie să conțină sau să facă referire la:
- a) numele folosit în unitatea de fabricație și, dacă este cazul, numărul de referință (codul);
  - b) formula;
  - c) descrierea formei farmaceutice și precizarea detaliilor privind ambalarea;
  - d) instrucțiuni de prelevare și testare;
  - e) caracteristici calitative și cantitative, cu limite de admisibilitate;
  - f) condiții de depozitare și precauții speciale de manipulare, dacă este cazul;
  - g) perioada de valabilitate.

#### ***Formula de fabricație și instrucțiunile de procesare***

Pentru fiecare produs și pentru fiecare mărime de serie de fabricație trebuie să existe formula de fabricație și instrucțiunile de procesare scrise și autorizate. Aceste două documente sunt adesea reunite într-unul singur.

- 4.17 Formula de fabricație trebuie să conțină:
- a) numele produsului cu codul de referință din specificația sa;
  - b) o descriere a formei farmaceutice, concentrația produsului și mărimea seriei;
  - c) o listă a tuturor materiilor prime care intră în fabricație, cu cantitatea fiecăreia, cu numele desemnat și codul de referință care este unic pentru acel material; se menționează orice substanță care poate să dispară în cursul fabricației;
  - d) o declarație privind randamentul final estimat, cu limitele admise și randamentele intermediare relevante, dacă este cazul.
- 4.18 Instrucțiunile de procesare trebuie să conțină:
- a) declararea locului de procesare și a principalelor echipamente care se vor folosi;
  - b) metodele sau referirea la metodele care urmează să fie folosite pentru pregătirea echipamentului critic (de exemplu curățare, asamblare, calibrare, sterilizare);
  - c) verificări privind faptul că echipamentele și posturile de lucru nu mai conțin produse anterioare, documente sau materiale care nu sunt necesare în procesul planificat și faptul că echipamentele sunt curate și adecvate utilizării;
  - d) instrucțiuni detaliate pentru fiecare etapă de procesare [de exemplu verificarea materialelor, pre-tratamente, secvența de adăugare a materialelor, parametrii critici de proces (timp, temperatură etc)];

- e) instrucțiuni pentru oricare controale în proces, cu limitele lor;
- f) unde este cazul, cerințele referitoare la depozitarea produselor vrac cuprinzând informații privind recipientul, etichetarea și condițiile speciale de depozitare dacă este necesar;
- g) orice precauție specială care trebuie respectată.

### ***Instrucțiuni de ambalare***

- 4.19 Instrucțiunile de ambalare trebuie să fie aprobate pentru fiecare produs, pentru fiecare tip și mărime de ambalaj. În mod normal acestea trebuie să conțină sau să facă referire la următoarele:
- a) numele produsului, inclusiv numărul seriei de vrac și produs finit;
  - b) descrierea formei farmaceutice și, dacă este cazul, concentrația;
  - c) mărimea ambalajului exprimată în număr de unități, greutate sau volum de produs în recipientul final;
  - d) o listă completă a tuturor materialelor de ambalare necesare, cuprinzând cantități, mărimi și tipuri, cu codul sau numărul de referință din specificația fiecărui material de ambalare;
  - e) dacă este cazul, un model sau o copie a materialelor de ambalare imprimate relevante și specițiile indicând locul unde se aplică numărul de serie și perioada de valabilitate a produsului;
  - f) verificări privind faptul că echipamentele și posturile de lucru nu conțin produse anterioare, documente sau materiale care nu sunt necesare operației de ambalare planificată (eliberarea liniei) și faptul că echipamentele sunt curate și adecvate utilizării;
  - g) precauții speciale care trebuie avute în vedere, incluzând examinarea atentă a zonei și a echipamentului, cu scopul de a confirma eliberarea liniei de ambalare înainte de începerea operațiilor;
  - h) o descriere a operației de ambalare, cuprinzând oricare operații secundare semnificative și echipamentul care va fi folosit;
  - i) detalii ale controalelor în proces, cu instrucțiuni de prelevare și limite de admisibilitate.

### ***Înregistrări de procesare a seriei***

- 4.20 Înregistrările de procesare a seriei trebuie să fie păstrate pentru fiecare serie procesată. Acestea trebuie să se bazeze pe părțile relevante ale formulei de fabricație și ale instrucțiunilor de procesare aprobate, în vigoare și trebuie să conțină următoarele informații:
- a) numele și numărul seriei produsului;
  - b) datele și orele de începere etapelor intermediare importante și cele de încheiere a fabricației;
  - c) identificarea (inițialele) operatorului(operatorilor) care a (au) efectuat fiecare etapă semnificativă a procesului și, unde este cazul, numele persoanei care a verificat aceste operații;
  - d) numărul seriei și/sau numărul buletinului de analiză și cantitățile din fiecare materie primă cântărită în mod efectiv (incluzând numărul de serie și cantitatea oricărui material recuperat sau reprocesat care a fost adăugat);
  - e) orice operație de procesare sau eveniment important și principalele echipamente folosite;
  - f) o înregistrare a controalelor în proces și inițialele persoanelor care le-au efectuat, precum și rezultatele obținute;
  - g) randamentul produsului obținut în diferitele etape relevante ale fabricației;

- h) note detaliate privind orice problemă specială, cu aprobare semnată pentru orice deviație de la formula de fabricație și instrucțiunile de procesare.
- i) aprobarea persoanei responsabile pentru operațiile de procesare.

**Notă:** Atunci când un proces validat este monitorizat și controlat continuu, rapoartele generate automat se pot limita la rezumate privind conformitatea și rapoarte privind excepțiile/rezultatele în afara specificațiilor (RAS).

### ***Înregistrări de ambalare a seriei***

4.21 Înregistrările de ambalare a seriei trebuie să fie păstrate pentru fiecare serie sau parte de serie ambalată. Ele trebuie să se bazeze pe părțile relevante ale instrucțiunilor de ambalare.

Înregistrările de ambalare a seriei trebuie să conțină următoarele informații:

- a) numele și numărul seriei produsului;
- b) data/datele și orele operațiilor de ambalare;
- c) identificarea (inițialele) operatorului/operatorilor care a (au) efectuat fiecare etapă semnificativă a procesului și, unde este cazul, numele persoanei care a verificat aceste operații;
- d) înregistrări ale verificărilor privind identitatea și conformitatea cu instrucțiunile de ambalare, cuprinzând rezultatele controalelor în proces;
- e) detaliile operațiilor de ambalare efectuate, care să cuprindă referiri la echipamentele și liniile de ambalare folosite;
- f) oricând este posibil, mostre de materiale de ambalare imprimate folosite, cu modele de coduri de serie, date de valabilitate și orice altă inscripționare;
- g) note privind orice problemă specială sau evenimente neobișnuite, incluzând detalii, cu aprobare semnată pentru orice deviație față de formula de fabricație și instrucțiunile de procesare;
- h) cantitățile și numărul de referință sau identificarea tuturor materialelor de ambalare imprimate, cât și a produselor vrac eliberate, folosite, distruse sau returnate în stoc și cantitățile de produs obținut, astfel încât să se realizeze o reconciliere adecvată. Acolo unde există un control electronic robust în timpul operației de ambalare, pot exista justificări privind neinclusiunea acestor informații;
- i) aprobarea persoanei responsabile cu operațiile de ambalare.

### ***Proceduri și înregistrări***

#### ***Recepția***

4.22 Trebuie să existe proceduri scrise și înregistrări privind recepția fiecărei livrări de materie primă (inclusiv produs vrac, intermediar sau finit), materiale de ambalare primară, secundară sau imprimate.

4.23 Înregistrările de recepție trebuie să conțină:

- a) numele materialului înscris pe nota de livrare și pe recipiente;
- b) numele dat materialului în unitatea de fabricație (dacă este diferit de cel prevăzut la punctul a) și/sau codul său;
- c) data recepției;
- d) numele furnizorului și numele fabricantului;
- e) numărul seriei alocat de fabricantul materiei prime sau numărul de referință;
- f) cantitatea totală și numărul de recipiente primite;

- g) numărul de serie atribuit produsului după recepția sa;
  - h) orice comentariu relevant.
- 4.24 Etichetarea internă, carantina, depozitarea materiilor prime, materialelor de ambalare și altor materiale, după caz, trebuie să facă obiectul procedurilor scrise.

#### ***Prelevarea***

- 4.25 Trebuie să existe proceduri scrise pentru prelevare, care să includă metodele și echipamentele care se vor folosi, cantitățile de prelevat și orice precauție care trebuie luată în vederea evitării contaminării materialului sau a oricărei deteriorări a calității acestuia.

#### ***Testarea***

- 4.26 Trebuie să existe proceduri scrise pentru testarea materialelor și produselor în diferite etape de fabricație, detaliindu-se metodele și echipamentele folosite. Testele efectuate trebuie să fie înregistrate.

#### ***Alte documente***

- 4.27 Trebuie să existe proceduri scrise pentru acceptarea și respingerea materialelor și produselor și, în special, pentru certificarea pentru vânzare a produsului finit de către persoana/persoanele calificată/calificate. Toate înregistrările trebuie să fie disponibile persoanei calificate. Trebuie stabilit un sistem pentru a indica observațiile speciale și orice schimbări ale datelor critice.
- 4.28 Trebuie păstrate înregistrări privind distribuția fiecărei serii de produs, pentru a ușura retragerea în caz de necesitate.
- 4.29 Trebuie să existe politici, proceduri, protocoale, rapoarte scrise și înregistrări aferente privind măsurile luate și concluziile obținute, dacă este cazul, pentru:
- validarea și calificarea proceselor, echipamentelor și sistemelor;
  - instalarea echipamentelor și calibrarea lor;
  - transferul tehnologic;
  - întreținere, curățare și dezinfecție;
  - problemele personalului, incluzând lista de semnături, instruirea privind BPF și aspectele tehnice;
  - monitorizarea mediului înconjurător;
  - controlul dăunătorilor;
  - reclamații;
  - retrageri;
  - returnări;
  - controlul schimbărilor;
  - investigații privind deviațiile și nconformitățile ;
  - audituri interne/audituri de conformitate cu BPF ;
  - rezumate ale înregistrărilor (de ex. analiza calității produsului) ;
  - audituri ale furnizorilor.
- 4.30 Trebuie să existe proceduri de operare clare pentru cele mai importante echipamente de fabricație și testare.
- 4.31 Trebuie să se păstreze caiete de evidență pentru fiecare echipament de fabricație sau testare analitică important sau critic, și pentru zonele în care produsul a fost procesat. Acestea trebuie folosite pentru a înregistra în ordine cronologică, după caz, orice utilizare a zonei,

echipamentului/metodei, operație de calibrare, de întreținere, de curățare sau de reparație, incluzând data și identitatea persoanelor care au realizat aceste operații.

4.32 Trebuie păstrat un inventar al documentelor din cadrul sistemului de management al calității.

## CAPITOLUL 5 FABRICAȚIA

### *Principiu*

Operațiile de fabricație trebuie să se efectueze conform unor proceduri clar definite, trebuie să fie conforme cu principiile de bună practică de fabricație pentru a obține produse de calitate cerută și trebuie să fie în acord cu autorizațiile de fabricație și de punere pe piață.

### *Generalități*

- 5.1 Fabricația trebuie efectuată și supravegheată de către persoane competente.
- 5.2 Orice manipulare a materialelor și produselor, cum ar fi recepția și carantina, prelevarea probelor, depozitarea, etichetarea, divizarea, procesarea, ambalarea și distribuția, trebuie efectuată în conformitate cu proceduri sau instrucțiuni scrise și, unde este necesar, înregistrată.
- 5.3 Toate materialele recepționate trebuie să fie verificate pentru a se asigura că expediția corespunde cu nota de comandă. Recipientele trebuie să fie curățate, dacă este necesar și etichetate cu datele stabilite dinainte.
- 5.4 Deteriorarea recipientelor, precum și orice alte probleme care pot afecta calitatea unui material trebuie investigate, înregistrate și raportate departamentului de control al calității.
- 5.5 Materialele recepționate și produsele finite trebuie să fie puse în carantină, fizic sau administrativ, imediat după recepție sau procesare, până în momentul în care sunt eliberate pentru a fi folosite sau distribuite.
- 5.6 Produsele intermediare și vrac, achiziționate ca atare, trebuie tratate la recepție ca și cum ar fi materii prime.
- 5.7 Toate materialele și produsele trebuie depozitate în condiții corespunzătoare, stabilite de fabricant, într-un stil ordonat care să permită separarea seriilor și rotația stocurilor.
- 5.8 Trebuie să se verifice, când este cazul, randamentele și reconcilierea cantităților, pentru a asigura că nu sunt abateri față de limitele acceptate.
- 5.9 Nu trebuie să se desfășoare operații de fabricație pentru produse diferite, simultan sau consecutiv, în aceeași încăpere, decât dacă nu există nici un risc de amestecare sau contaminare încrucișată.
- 5.10 În fiecare etapă a procesării, produsele și materialele trebuie să fie protejate împotriva contaminării microbiene sau de altă natură.
- 5.11 Când se lucrează cu materiale și produse uscate trebuie luate măsuri speciale de protecție pentru a preveni generarea și răspândirea prafului. Această prevedere se aplică în mod deosebit la manipularea materialelor puternic active sau sensibilizante.
- 5.12 În orice etapă de procesare, toate materialele, recipientele cu produse vrac, părțile cele mai importante ale echipamentului și, unde este cazul, încăperile folosite, trebuie să fie etichetate sau identificate prin alt mijloc, în așa fel încât să fie indicat numele produsului sau al materialului care se procesează, concentrația acestuia (unde este cazul), și numărul seriei. De asemenea, unde este cazul, se va indica și etapa de fabricație.



- 5.13 Etichetele aplicate pe recipiente, echipamente sau localuri trebuie să fie clare, fără ambiguități și în forma agreată de unitatea de fabricație. În afara informațiilor de pe etichete, este adesea util să se folosească culori pentru a se indica statutul (de exemplu: în carantină, eliberat, respins, curat etc.).
- 5.14 Trebuie să se verifice dacă toate conductele și alte echipamente folosite pentru transportul produselor dintr-o zonă în alta sunt corect conectate.
- 5.15 Orice deviație de la instrucțiuni sau proceduri trebuie evitată, pe cât posibil. În cazul unei deviații, aceasta trebuie aprobată în scris de o persoană competentă, cu implicarea departamentului de control al calității, dacă este cazul.
- 5.16 Accesul în zonele de fabricație trebuie să fie permis numai persoanelor autorizate.
- 5.17 În mod normal, fabricarea altor produse decât medicamentele în zonele și cu echipamentul destinat fabricației de medicamente trebuie să fie evitată.

***Prevenirea contaminării încrucișate în fabricație***

- 5.18 Contaminarea unei materii prime sau a unui produs cu un alt material sau produs trebuie să fie evitată. Riscul contaminării încrucișate survenite accidental are la origine eliberarea necontrolată a prafului, gazelor, vaporilor, aerosolilor sau organismelor din materialele și produsele în curs de fabricație, din reziduurile provenite de la echipamente și din îmbrăcămintea operatorilor. Semnificația acestui risc variază în funcție de tipul contaminantului și de produsul care este contaminat. Printre contaminanții cei mai periculoși se află materialele puternic sensibilizante, preparatele biologice conținând organisme vii, anumiți hormoni, citotoxice și alte materiale puternic active. Produsele pentru care evitarea contaminării este deosebit de importantă sunt cele injectabile și cele administrate în doze mari și/sau timp îndelungat.
- 5.19 Contaminarea încrucișată trebuie să fie evitată prin măsuri tehnice sau organizatorice adecvate, cum sunt:
  - a) fabricarea în zone separate (cerută pentru produse ca: peniciline, vaccinuri vii, preparate bacteriene vii și alte produse biologice) sau în campanie (separare în timp), urmată de o curățare corespunzătoare;
  - b) existența unor sas-uri și sisteme de extracție a aerului, corespunzătoare;
  - c) reducerea la minim a riscului de contaminare provocată de recircularea sau reintrarea aerului netratat sau insuficient tratat;
  - d) purtarea echipamentului de protecție în zonele în care sunt fabricate produsele cu risc major de contaminare încrucișată;
  - e) folosirea unor proceduri de curățare și de decontaminare cu eficiență cunoscută, o curățare insuficientă a echipamentului fiind o sursă obișnuită de contaminare încrucișată;
  - f) folosirea de „sisteme închise” de fabricație;
  - g) verificarea absenței reziduurilor și folosirea de etichete privind starea de curățenie a echipamentelor.
- 5.20 Măsurile de prevenire a contaminării încrucișate și eficacitatea acestora trebuie să fie controlate periodic în conformitate cu procedurile stabilite.

**Validarea**

- 5.21 Studiile de validare trebuie să consolideze buna practică de fabricație și trebuie să fie conduse în conformitate cu proceduri definite. Rezultatele și concluziile trebuie să fie înregistrate.
- 5.22 În cazul adoptării unei noi formule de fabricație sau a unei noi metode de preparare, trebuie să se ia măsuri pentru a demonstra reproductibilitatea procesului de fabricație pentru procesarea de rutină. Procesul definit, care folosește materialele și echipamentele specificate trebuie să demonstreze obținerea sistematică a unui produs de calitate cerută.
- 5.23 Orice modificare importantă a procesului de fabricație, inclusiv modificarea unor echipamente sau materiale, care poate afecta calitatea produsului și/ sau reproductibilitatea procesului, trebuie validată.
- 5.24 Periodic, procesele și procedurile trebuie supuse unei revalidări critice în vederea confirmării că acestea rămân capabile să conducă la rezultatele scontate.

**Materii prime**

- 5.25 Achiziționarea materiilor prime este o operație importantă și necesită personal care să dețină cunoștințe aprofundate referitoare la furnizori.
- 5.26 Materiile prime trebuie să fie achiziționate numai de la furnizorii aprobați menționați în specificația relevantă și, unde este posibil, achiziționarea trebuie să se facă direct de la fabricant. Se recomandă ca fabricanții să discute cu furnizorii despre specificațiile stabilite pentru materiile prime. De asemenea, este util ca toate aspectele fabricației și controlului materiilor prime, inclusiv manipularea, etichetarea și cerințele de ambalare, precum și procedurile de reclamații și retragere, să fie discutate de către fabricant și furnizor.
- 5.27 La fiecare livrare, recipientele trebuie verificate din punct de vedere al integrității ambalajului și sigiliului și al corespondenței între factura de livrare și eticheta furnizorului.
- 5.28 Dacă o livrare de materie primă este constituită din serii diferite, fiecare serie trebuie să fie tratată separat în ceea ce privește prelevarea, testarea și eliberarea.
- 5.29 Materiile prime depozitate trebuie să fie corect etichetate (de văzut Cap. 5, pct. 13). Etichetele trebuie să conțină cel puțin următoarele informații:
- numele desemnat al produsului și codul intern de referință, dacă este cazul;
  - numărul de serie atribuit la primire;
  - unde este cazul, statutul conținutului recipientului (de exemplu: în carantină, în curs de testare, eliberat, respins);
  - unde este cazul, data de expirare sau o dată după care se impune retestarea.
- Când este folosit un sistem complet computerizat pentru depozitare, nu este necesar ca toate informațiile de mai sus să apară într-o formă lizibilă pe etichetă.
- 5.30 Trebuie să existe proceduri sau măsuri corespunzătoare care să asigure identitatea conținutului fiecărui recipient de materie primă. Recipientele cu produs vrac din care au fost prelevate probe trebuie să fie identificate (de văzut Cap. 6, pct. 13).
- 5.31 Numai materiile prime care au fost eliberate de departamentul controlul calității și care sunt în perioada de valabilitate pot fi folosite în fabricație.
- 5.32 Materiile prime pot fi cântărite numai de persoane desemnate în acest scop și numai pe baza unei proceduri scrise, pentru a asigura că materialele corecte sunt cântărite sau măsurate cu exactitate, în recipiente curate și corect etichetate.
- 5.33 Fiecare material cântărit, greutatea sau volumul său, trebuie să fie independent verificate și această verificare înregistrată.

5.34 Materialele cântărite pentru fiecare serie trebuie să fie păstrate împreună și etichetate ca atare, în mod vizibil.

***Operații de procesare: produse intermediare și vrac***

5.35 Înaintea începerii oricărei operații de procesare trebuie luate măsuri care să asigure că zona de fabricație și echipamentele sunt curate; orice materie primă, produs, reziduu sau document care nu este necesar trebuie să fie îndepărtate.

5.36 Produsele intermediare și cele vrac trebuie să fie păstrate în condiții corespunzătoare.

5.37 Procesele critice trebuie să fie validate (de văzut secțiunea „Validare” din prezentul capitol).

5.38 Orice control în proces necesar și controlul mediului înconjurător trebuie efectuate și înregistrate.

5.39 Orice deviație semnificativă de la randamentul scontat trebuie înregistrată și investigată.

***Materiale de ambalare***

5.40 Trebuie să se acorde aceeași atenție ca și în cazul materiilor prime, achiziționării, manipulării și controlului materialelor de ambalare primară și materialelor imprimate.

5.41 O atenție deosebită trebuie să se acorde materialelor imprimate. Acestea trebuie să fie depozitate în condiții de securitate corespunzătoare, pentru a se împiedica orice acces neautorizat. Etichetele tăiate și celelalte materiale imprimate rămase trebuie să fie depozitate și transportate în cutii individuale închise pentru a se evita orice amestecare. Materialele de ambalare trebuie eliberate pentru folosire numai de către persoane autorizate, în conformitate cu o procedură documentată și aprobată.

5.42 Fiecare livrare sau fiecare serie de materiale de ambalare primară sau de materiale imprimate trebuie să primească un număr de referință specific sau să fie identificate printr-o altă modalitate.

5.43 Materialele de ambalare primară sau materialele imprimate perimate sau ieșite din uz, trebuie să fie distruse și această operație trebuie să fie înregistrată.

***Operații de ambalare***

5.44 Când se stabilește un program pentru operațiile de ambalare trebuie să se acorde o atenție deosebită reducerii la minim a riscurilor de contaminare încrucișată, amestecare sau substituție. Nu trebuie să fie ambalate produse diferite în locuri apropiate unele de altele, în afară de cazurile în care există o separare fizică între ele.

5.45 Înaintea începerii oricărei operații de ambalare, trebuie să se verifice dacă zona de lucru, liniile de ambalare, mașinile de imprimat și orice alt echipament sunt curate și lipsite de orice produse, materiale sau documente folosite anterior, care nu mai sunt necesare pentru operațiunea curentă. Eliberarea liniei de ambalare se va face conform unei liste de verificări corespunzătoare.

5.46 Numele și numărul seriei fiecărui produs manipulat trebuie indicate pe fiecare linie sau post de ambalare.

5.47 Toate produsele și materialele de ambalare care vor fi folosite trebuie să fie controlate la livrarea în secția de ambalare, în ceea ce privește cantitatea, identitatea și conformitatea cu instrucțiunile de ambalare.

5.48 Recipientele pentru umplere trebuie să fie curate înainte de umplere; trebuie verificată absența oricărui contaminant, ca de exemplu fragmente de sticlă sau particule metalice.

- 5.49 În mod normal, etichetarea trebuie efectuată cât de repede posibil după umplere și închidere. În caz contrar, trebuie aplicate proceduri corespunzătoare pentru a se evita amestecările și erorile de etichetare.
- 5.50 Realizarea corectă a oricărei operații de imprimare (ca de exemplu: numere de cod, date de expirare) care se efectuează separat sau în cursul ambalării trebuie verificată și înregistrată. Trebuie acordată o atenție deosebită imprimării manuale care trebuie reverificată la intervale regulate.
- 5.51 O atenție deosebită trebuie acordată etichetelor tăiate și operațiilor de supraimprimare efectuate în afara liniei de ambalare. Este preferată folosirea etichetelor din rolă în locul celor tăiate, pentru a se preveni amestecarea.
- 5.52 Trebuie efectuate verificări, astfel încât să asigure că fiecare cititor electronic de coduri, numărător de etichete sau dispozitiv similar operează corect.
- 5.53 Informațiile imprimate sau marcate pe materialele de ambalare trebuie să fie distincte și rezistente la ștergere sau decolorare.
- 5.54 Controalele produselor pe linia de ambalare trebuie să includă cel puțin următoarele verificări:
- a) aspectul general al ambalajelor;
  - b) dacă ambalajul este complet;
  - c) dacă se folosesc produse și materiale de ambalare corecte;
  - d) dacă orice supraimprimare este corectă;
  - e) funcționarea corectă a dispozitivelor de control de pe linie.
- Probele prelevate de pe linia de ambalare nu se mai returnează seriei.
- 5.55 Produsele care au constituit obiectul unor situații neobișnuite vor fi reintroduse în procesul de ambalare numai după o verificare specială, investigare și aprobare de către persoane autorizate. Trebuie să se păstreze înregistrările detaliate ale acestei operații.
- 5.56 Orice diferență semnificativă sau neobișnuită observată în timpul reconcilierii între cantitatea de produs vrac, numărul de materiale de ambalare imprimate și numărul de unități produse trebuie să fie investigată și justificată satisfăcător înainte de eliberarea seriei.
- 5.57 După finalizarea unei operații de ambalare, orice material de ambalare nefolosit și care poartă număr de serie trebuie distrus și operația de distrugere înregistrată. Dacă materiale imprimate fără numărul seriei se returnează în stoc, trebuie să fie urmată o procedură documentată.

### ***Produse finite***

- 5.58 Produsele finite trebuie păstrate în carantină, în condițiile stabilite de fabricant, până la eliberarea definitivă a seriei.
- 5.59 Evaluarea produselor finite și a documentației, necesară pentru eliberarea produsului în vederea comercializării, este descrisă în Capitolul 6 (Controlul calității).
- 5.60 După eliberare, produsele finite constituind stocul curent trebuie să fie păstrate în condițiile stabilite de fabricant.

### ***Materiale respinse, recuperate și returnate***

- 5.61 Produsele și materialele respinse trebuie să fie clar marcate ca atare și depozitate separat, în zone special destinate. Ele trebuie să fie returnate furnizorilor sau, unde este cazul, reprocesate sau distruse. Indiferent de măsurile care se vor lua, acestea trebuie aprobate și înregistrate de o persoană autorizată.

- 5.62 Reprocesarea produselor respinse se face numai în cazuri excepționale. Aceasta va fi permisă numai în situația în care calitatea produsului finit nu este afectată, dacă specificațiile sunt respectate întocmai, iar operația este efectuată în conformitate cu o procedură definită și autorizată, după evaluarea riscurilor posibile. Înregistrarea reprocesării trebuie să fie păstrată.
- 5.63 Recuperarea totală sau parțială a seriilor anterioare care corespund calității cerute, prin încorporarea într-o serie a aceluiași produs într-o anumită etapă de fabricație, trebuie autorizată în prealabil. Recuperarea trebuie făcută în acord cu o procedură definită, după evaluarea riscurilor eventuale, incluzând orice posibil efect asupra termenului de valabilitate. Înregistrarea recuperării trebuie să fie păstrată.
- 5.64 Departamentul de controlul calității trebuie să aibă în vedere necesitatea efectuării unor testări suplimentare pentru toate produsele finite care au fost reprocesate sau în care a fost încorporat un produs recuperat.
- 5.65 Produsele returnate de pe piață, care au ieșit de sub controlul fabricantului, trebuie distruse dacă nu dovedesc calitatea satisfăcătoare, dincolo de orice îndoială; acestea pot fi luate în considerare pentru revânzare, reetichetare sau recuperare într-o serie ulterioară numai după ce au fost evaluate critic de către departamentul de controlul calității, conform unei proceduri scrise. În această evaluare trebuie să se țină cont de natura produsului, condițiile speciale de depozitare, starea produsului, istoricul și timpul scurs de când a părăsit unitatea de fabricație. Când apare cea mai mică îndoială în privința calității produsului, acesta nu poate fi luat în considerare drept corespunzător pentru reelibereare sau re folosire, chiar dacă poate fi posibilă o reprocesare chimică pentru recuperarea substanțelor active. Orice acțiune efectuată trebuie corect înregistrată.

## **CAPITOLUL 6 CONTROLUL CALITĂȚII**

### ***Principiu***

Controlul calității presupune prelevarea probelor, redactarea specificațiilor și testarea, precum și organizarea, documentația și procedurile de eliberare care confirmă că testele necesare și relevante sunt efectuate și că materialele nu se eliberează pentru folosire în fabricație, nici produsele nu sunt eliberate pentru vânzare sau distribuție până când calitatea lor nu a fost declarată corespunzătoare.

Controlul calității nu se limitează la activitățile de laborator, ci trebuie să participe la toate deciziile care pot interesa calitatea produselor. Independența controlului calității în raport cu producția este un element fundamental pentru buna sa funcționare (de văzut și Capitolul 1).

### ***Generalități***

- 6.1 Fiecare posesor al unei autorizații de fabricație trebuie să aibă un departament de controlul calității. Acest departament trebuie să fie independent de celelalte departamente și să fie condus de o persoană cu calificare și experiență corespunzătoare, care are la dispoziția sa unul sau mai multe laboratoare de control. Departamentul de controlul calității trebuie să dispună de resurse suficiente pentru a asigura că cerințele sunt realizate efectiv și corect.
- 6.2 Principalele atribuții ale șefului controlului calității sunt rezumate în Capitolul 2. Departamentul de controlul calității în ansamblul său are și alte atribuții, cum ar fi stabilirea, validarea și implementarea tuturor procedurilor de control al calității, păstrarea probelor de referință ale materialelor și produselor, etichetarea corectă a recipientelor cu materiale și produse, monitorizarea stabilității produselor, participarea la investigarea reclamațiilor legate

- de calitatea produselor etc. Toate aceste operații trebuie efectuate în conformitate cu proceduri scrise și, unde este cazul, înregistrate.
- 6.3 Evaluarea produselor finite trebuie să ia în considerare toți factorii relevanți, incluzând condițiile de fabricație, rezultatele controalelor în proces, verificarea documentelor de fabricație (inclusiv de ambalare), conformitatea cu specificația produsului finit și examinarea ambalajului final.
- 6.4 Personalul departamentului de control al calității trebuie să aibă acces în zonele de producție pentru prelevarea probelor și efectuarea investigațiilor necesare.

### ***Buna practică a laboratorului de control al calității***

- 6.5 Localurile și echipamentele laboratoarelor de control trebuie să îndeplinească cerințele generale și specifice ale zonelor de controlul calității descrise în Capitolul 3.
- 6.6 Personalul, localurile și echipamentele din laboratoare trebuie să fie adecvate necesităților impuse de natura și varietatea operațiilor de fabricație. Folosirea altor laboratoare decât cele proprii, în conformitate cu principiile detaliate în Capitolul 7 – „Contractul de fabricație și de control”, pot fi acceptate în anumite situații speciale, dar acest lucru trebuie clar declarat în înregistrările controlului calității.

### ***Documentație***

- 6.7 Documentația laboratorului trebuie să urmeze principiile descrise în Capitolul 4. O parte importantă a acestei documentații face referire la controlul calității și următoarele documente trebuie să fie la dispoziția acestui departament:
- specificații;
  - proceduri de prelevare a probelor;
  - proceduri de testare și înregistrări (incluzând documente de lucru folosite în timpul testărilor și/sau caiete de laborator);
  - rapoarte analitice și/ sau certificate;
  - date cu privire la monitorizarea mediului, atunci când aceasta e necesară;
  - înregistrările validărilor metodelor de testare, dacă este cazul;
  - proceduri și înregistrări cu privire la calibrarea instrumentelor și întreținerea echipamentelor.
- 6.8 Orice documentație a controlului calității cu privire la o serie trebuie să fie păstrată un an după data de expirare a seriei și cel puțin 5 ani după certificarea la care se face referire în art. 760 alin. (3) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul.
- 6.9 Se recomandă păstrarea anumitor date (ca rezultatele testelor analitice, randamente, datele de monitorizare a mediului etc.) în așa fel încât să fie posibil studiul evoluției lor în timp.
- 6.10 În plus față de informația care face parte din înregistrările seriei, trebuie să fie păstrate și alte date originale, cum sunt caietele și/sau înregistrările de laborator, care să fie ușor disponibile.

### ***Prelevare***

- 6.11 Prelevarea probelor trebuie să se efectueze în conformitate cu proceduri scrise și aprobate care să descrie:
- metoda de prelevare;
  - echipamentul utilizat;
  - cantitatea de probă prelevată;
  - instrucțiuni cu privire la subdivizarea probelor, dacă este necesară;

- tipul și statutul recipientului de prelevare utilizat;
  - identificarea recipientelor din care s-au prelevat probe;
  - oricare precauții speciale care trebuie respectate, mai ales cele cu privire la prelevarea materialelor sterile sau periculoase;
  - condițiile de depozitare;
  - instrucțiuni pentru curățarea și depozitarea echipamentului pentru prelevare.
- 6.12 Probele de referință trebuie să fie reprezentative pentru seria materialelor sau produselor din care au fost luate. Alte probe pot fi de asemenea prelevate pentru a supraveghea cele mai sensibile etape ale unui proces (de exemplu începutul sau sfârșitul procesului de fabricație).
- 6.13 Recipientele conținând probele prelevate trebuie să fie etichetate menționându-se conținutul, numărul seriei, data prelevării și recipientele din care au fost prelevate acestea.
- 6.14 Probele de referință din fiecare serie a produselor finite trebuie să fie păstrate un an după data de expirare. Produsele finite trebuie să fie păstrate de obicei în ambalajul lor final și în condițiile recomandate. Probele de materii prime (cu excepția solvenților, gazelor și apei) trebuie să fie păstrate cel puțin doi ani după eliberarea produsului, dacă stabilitatea lor o permite. Această perioadă poate fi scurtată dacă din specificația produsului respectiv rezultă că acestea sunt mai puțin stabile. Probele de referință trebuie să fie păstrate în cantitate suficientă, pentru a permite cel puțin o re-testare completă.

### **Testare**

- 6.15 Metodele analitice trebuie să fie validate. Toate operațiile de testare descrise în autorizația de punere pe piață trebuie să fie efectuate în concordanță cu metodele aprobate.
- 6.16 Rezultatele obținute trebuie să fie înregistrate și verificate pentru a asigura că sunt consistente între ele. Toate calculele trebuie verificate cu atenție.
- 6.17 Testele efectuate trebuie să fie înregistrate și înregistrările trebuie să includă cel puțin următoarele date:
- a) numele materialului sau produsului și, unde este cazul, forma farmaceutică;
  - b) numărul seriei și, unde este cazul, numele fabricantului și/sau al furnizorului;
  - c) referiri la specificațiile și la procedurile de testare relevante;
  - d) rezultatele testelor, incluzând observațiile și calculele, precum și referiri la certificatele de analiză;
  - e) datele de efectuare a testării;
  - f) identitatea persoanelor care au efectuat testarea/testările;
  - g) identitatea persoanelor care au verificat testările și calculele, dacă este cazul;
  - h) o decizie clară a acceptării sau respingerii (sau orice altă decizie privind statutul produsului), semnătura persoanei responsabile desemnate și data.
- 6.18 Toate controalele în proces, inclusiv cele realizate în zona de fabricație de către personalul din fabricație trebuie realizate conform metodelor aprobate de controlul calității și rezultatele trebuie să fie înregistrate.
- 6.19 O atenție deosebită trebuie acordată calității reactivilor de laborator, sticlăriei volumetrică și soluțiilor, standardelor de referință și mediilor de cultură. Prepararea lor trebuie făcută în concordanță cu proceduri scrise.
- 6.20 Reactivii de laborator de folosință îndelungată trebuie să fie inscripționați cu data de preparare și semnătura persoanei care i-a preparat. Pentru reactivii instabili și mediile de cultură trebuie să fie indicată pe etichetă data de expirare, împreună cu condițiile speciale de păstrare. În plus, pentru soluțiile titrate, trebuie indicat ultimul factor și data stabilirii lui.

- 6.21 Când este necesar, trebuie să se indice pe flacon data primirii oricărei substanțe folosite pentru operațiile de testare (de exemplu, în cazul reactivilor și substanțelor de referință). Trebuie să fie respectate instrucțiunile de utilizare și depozitare. În anumite cazuri, poate fi necesară efectuarea unei identificări și/sau a altor testări, la primirea reactivilor sau înainte de utilizarea lor.
- 6.22 Animalele folosite pentru testarea componentelor, materialelor sau produselor trebuie să fie, dacă este cazul, ținute în carantină înainte de folosire. Ele trebuie să fie ținute și supravegheate astfel încât să corespundă utilizării prevăzute. Animalele de laborator trebuie să fie identificate și să facă obiectul unor înregistrări adecvate, care să indice istoricul folosirii lor.

## CAPITOLUL 7 CONTRACTUL DE FABRICAȚIE ȘI DE CONTROL

### *Principiu*

Contractul privind fabricația și controlul medicamentelor trebuie să fie corect definit, acceptat și verificat astfel încât să se evite înțelegerile greșite care pot conduce la obținerea unui produs sau la desfășurarea unei activități de calitate necorespunzătoare. Între furnizorul și beneficiarul de contract trebuie să existe un contract scris, care să stabilească clar obligațiile fiecărei părți. Contractul trebuie să specifice clar modul în care persoana calificată, care eliberează spre vânzare fiecare serie de produs, își exercită întreaga sa responsabilitate.

Notă: Prezentul capitol tratează responsabilitățile fabricanților față de autoritatea competentă în ceea ce privește acordarea autorizațiilor de punere pe piață și de fabricație. Responsabilitățile furnizorului și beneficiarului de contract față de consumatori nu sunt în nici un fel afectate; acest aspect este reglementat de alte prevederi ale legilor naționale.

### *Generalități*

- 7.1 Trebuie să existe un contract scris care să cuprindă fabricația și/sau controlul stabilit/stabilite pe bază de contract și orice acorduri tehnice stabilite în relație cu acest contract.
- 7.2 Tot ceea ce se stabilește pentru un contract de fabricație și control, inclusiv orice propunere de modificare a prevederilor tehnice sau a altor prevederi trebuie să fie în concordanță cu autorizația de punere pe piață a medicamentului respectiv.

### *Furnizorul de contract*

- 7.3 Furnizorul de contract este responsabil de evaluarea competenței beneficiarului de contract de a îndeplini cu succes obligațiile asumate și de asigurarea, prin contractul întocmit, că principiile și liniile directoare de bună practică de fabricație, așa cum sunt ele interpretate în prezentul ghid, sunt respectate.
- 7.4 Furnizorul de contract trebuie să pună la dispoziția beneficiarului de contract toate informațiile necesare îndeplinirii corecte a operațiilor prevăzute în contract, în conformitate cu cerințele incluse în autorizația de punere pe piață și cu orice alte prevederi ale legislației în vigoare. Furnizorul de contract trebuie să se asigure că beneficiarul de contract este perfect conștient de orice probleme privind produsul sau activitatea sa, care pot reprezenta factori de risc pentru localuri, echipamente, personal, alte materiale sau alte produse care îi aparțin.



- 7.5 Furnizorul de contract trebuie să se asigure că toate produsele procesate și materialele care îi sunt transmise de către beneficiarul de contract sunt în conformitate cu specificațiile lor sau că produsele au fost eliberate de către o persoană calificată.

***Beneficiarul de contract***

- 7.6 Beneficiarul de contract trebuie să posede localuri și echipamente adecvate, cunoștințe, experiență și personal competent pentru îndeplinirea în bune condiții a activității cerute în contract de către furnizor. Fabricația pe bază de contract poate fi efectuată numai de către un fabricant care este posesorul unei autorizații de fabricație.
- 7.7 Beneficiarul de contract trebuie să se asigure că toate produsele sau materialele care îi sunt livrate sunt corespunzătoare scopului dorit.
- 7.8 Beneficiarul de contract nu poate încheia el însuși un subcontract cu o parte terță pentru activitatea care i-a fost încredințată prin contract, fără ca furnizorul de contract să efectueze în prealabil o evaluare și să aprobe acest acord. Acordurile făcute între beneficiarul contractului și orice parte terță trebuie să garanteze că informațiile privind fabricația și controlul sunt disponibile în același mod ca între furnizorul de contract și beneficiarul de contract originali.
- 7.9 Beneficiarul de contract trebuie să evite desfășurarea oricărei activități care ar putea afecta calitatea produsului fabricat și/sau analizat pentru furnizorul de contract.

***Contractul***

- 7.10 Între furnizor și beneficiar trebuie să se încheie un contract care să specifice responsabilitățile lor privind fabricația și controlul produsului. Aspectele tehnice ale contractului trebuie elaborate de către persoane competente, care au cunoștințe corespunzătoare în tehnologie farmaceutică, control și în buna practică de fabricație. Toate acordurile încheiate privind fabricația și controlul trebuie să fie în conformitate cu autorizația de punere pe piață și să aibă aprobarea ambelor părți.
- 7.11 Contractul trebuie să specifice modalitatea în care persoana calificată care eliberează seria pentru vânzare, se asigură că fiecare serie a fost fabricată și controlată în conformitate cu cerințele autorizației de punere pe piață.
- 7.12 Contractul trebuie să descrie clar cine este responsabil pentru cumpărarea materialelor, controlul și eliberarea lor, pentru efectuarea fabricației și a controalelor de calitate, inclusiv a celor în proces și cine este responsabil pentru prelevarea și analiza probelor. În cazul contractului de control, acesta trebuie să precizeze dacă beneficiarul de contract trebuie sau nu să preleveze probe la sediul fabricantului.
- 7.13 Înregistrările fabricației, controlului și distribuției, precum și probele de referință trebuie să fie păstrate de către furnizorul de contract sau să fie puse la dispoziția acestuia. Orice înregistrări relevante pentru evaluarea calității produsului în eventualitatea unei reclamații sau suspectării unei neconformități trebuie să fie accesibile și specificate în procedurile furnizorului de contract privind rezolvarea reclamațiilor/retragerea de pe piață.
- 7.14 Contractul trebuie să permită furnizorului de contract vizitarea facilităților beneficiarului de contract.
- 7.15 În cazul contractului de control, beneficiarul de contract trebuie să înțeleagă că este subiect de inspecție pentru autoritățile competente.

**CAPITOLUL 8 RECLAMAȚIILE ȘI RETRAGEREA PRODUSULUI*****Principiu***

Toate reclamațiile și alte informații referitoare la medicamente cu posibile neconformități trebuie să fie examinate cu atenție conform procedurilor scrise. Pentru a face față oricărei situații neprevăzute și în acord cu art. 829 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul, trebuie organizat un sistem prompt și eficient de retragere de pe piață a produselor necorespunzătoare sau suspectate de a fi necorespunzătoare, dacă este necesar.

***Reclamații***

- 8.1 Trebuie desemnată o persoană responsabilă pentru examinarea reclamațiilor și care să decidă măsurile ce se impun, împreună cu personal suficient care s-o ajute. Dacă această persoană nu este persoana calificată, aceasta din urmă trebuie să fie ținută la curent cu orice reclamație, investigație sau retragere.
- 8.2 Trebuie să se stabilească proceduri scrise, care să descrie măsurile ce trebuie luate, inclusiv nevoia de a lua în considerare o retragere în cazul unei reclamații privind un produs cu posibile neconformități.
- 8.3 Orice reclamație referitoare la un produs necorespunzător trebuie să fie înregistrată cu toate detaliile originale și investigată cu atenție deosebită. Persoana responsabilă cu controlul calității trebuie să fie implicată în mod normal în studiul unor astfel de probleme.
- 8.4 Dacă este descoperită sau există suspiciunea unei neconformități de calitate la o serie de produs, trebuie luată în considerare necesitatea verificării și altor serii din acel produs, pentru a stabili dacă și acestea sunt afectate.  
În particular, trebuie să fie investigate alte serii care pot conține reperlucrări ale seriei cu deficiențe de calitate.
- 8.5 Toate deciziile și măsurile adoptate ca rezultat al unei reclamații trebuie înregistrate și trebuie menționate în înregistrările seriei respective.
- 8.6 Înregistrările reclamațiilor trebuie să fie reexamineate periodic pentru a observa orice indicație cu privire la probleme specifice sau repetate care necesită atenție și care ar putea determina o retragere a produselor de pe piață.
- 8.7 Fabricantul trebuie să informeze Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale atunci când trece la acțiune ca urmare a unei eventuale greșeli în fabricație, a degradării unui produs sau a oricărei alte probleme serioase de calitate.

***Retrageri***

- 8.8 Trebuie desemnată o persoană responsabilă cu executarea și coordonarea retragerilor și aceasta trebuie să fie sprijinită de personal suficient pentru soluționarea tuturor aspectelor legate de retrageri într-o perioadă adecvată nivelului de urgență. În mod normal, această persoană responsabilă trebuie să fie independentă de serviciile comercial și marketing. Dacă această persoană nu este persoana calificată, aceasta din urmă trebuie anunțată cu privire la orice operație de retragere.
- 8.9 Pentru organizarea activităților de retragere trebuie să fie stabilite proceduri scrise care trebuie să fie periodic verificate și actualizate, când este cazul.
- 8.10 Operațiile de retragere trebuie să poată fi efectuate rapid și în orice moment.

- 8.11 Dacă se intenționează o retragere a produselor din cauza unei neconformități dovedite sau suspectate, trebuie să fie informate rapid toate autoritățile competente din toate țările în care produsele ar fi putut fi distribuite.
- 8.12 Înregistrările distribuției trebuie puse rapid la dispoziția persoanei responsabile cu retragerile și trebuie să conțină informații suficiente privind distribuitorii și consumatorii aprovizionați direct (adresă, nr. de telefon, în timpul sau în afara orelor de serviciu, seriile și cantitatea vândută), incluzând pe acelea pentru export și mostrele medicale.
- 8.13 Produsele retrase trebuie identificate și depozitate separat într-o zonă sigură, în așteptarea deciziei privind soarta lor.
- 8.14 Derularea procesului de retragere trebuie înregistrată și trebuie emis un raport final care să includă reconcilierea dintre cantitățile de produse distribuite și cele recuperate.
- 8.15 Eficiența măsurilor luate pentru efectuarea retragerilor trebuie evaluată periodic.

## CAPITOLUL 9 AUTOINSPECȚIA

### *Principiu*

Autoinspecțiile trebuie să fie efectuate astfel încât să verifice implementarea și concordanța cu principiile BPF și să propună măsuri corective necesare.

- 9.1 Problemele privind personalul, localurile, echipamentul, documentația, producția, controlul calității, distribuția medicamentelor, măsurile privind soluționarea reclamațiilor, retragerile și autoinspecțiile trebuie să fie examinate periodic pe baza unui program prestabilit, astfel încât să poată fi verificată conformitatea lor cu principiile de asigurarea calității.
- 9.2 Autoinspecțiile trebuie să fie efectuate în mod independent și riguros de către persoanele competente desemnate de unitatea de fabricație. Se pot dovedi utile auditurile independente efectuate de către experți externi.
- 9.3 Toate autoinspecțiile trebuie să fie înregistrate. Rapoartele trebuie să conțină toate observațiile făcute în timpul inspecțiilor și, atunci când este cazul, propuneri privind măsurile corective. De asemenea, trebuie înregistrate și toate acțiunile efectuate ulterior.

## CERINȚE DE BAZĂ PENTRU SUBSTANȚELE ACTIVE FOLOSITE CA MATERII PRIME

### CUPRINS

#### 1. INTRODUCERE

- 1.1 Obiectiv
- 1.2 Domeniu de aplicare

#### 2. MANAGEMENTUL CALITĂȚII

- 2.1. Principii
- 2.2. Managementul riscului în domeniul calității
- 2.3. Responsabilități ale unității/unităților de calitate
- 2.4. Responsabilitatea privind activitățile de producție
- 2.5. Audituri interne (Autoinspecții)
- 2.6. Analiza calității produsului

#### 3. PERSONAL

- 3.1. Calificările personalului
- 3.2. Igiena personalului
- 3.3. Consultanți

#### 4. CLĂDIRI ȘI FACILITĂȚI

- 4.1. Proiectare și construcție
- 4.2. Utilități
- 4.3. Apa
- 4.4. Ținere sub control (izolare)
- 4.5. Iluminare
- 4.6. Apă de canal și resturi neutilizate
- 4.7. Igienizare și întreținere

#### 5. ECHIPAMENTE DE PROCES

- 5.1. Proiectare și construcție
- 5.2. Întreținerea și curățarea echipamentului
- 5.3. Calibrarea
- 5.4. Sisteme computerizate

#### 6. DOCUMENTAȚIE ȘI ÎNREGISTRĂRI

- 6.1. Sistemul de documentație și specificații
- 6.2. Înregistrarea curățării și folosirii echipamentului

- 6.3. Înregistrările materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare și etichetării ingredientelor farmaceutice active (IFA)
- 6.4. Instrucțiuni standard de producție (înregistrări standard de producție și control)
- 6.5. Înregistrările seriei de producție (înregistrările seriei de producție și de control)
- 6.6. Înregistrările controlului de laborator
- 6.7. Verificarea înregistrării seriei de producție

## **7. MANAGEMENTUL MATERIALELOR**

- 7.1. Controale generale
- 7.2. Recepția și carantina
- 7.3. Prelevarea și testarea materialelor de producție intrate
- 7.4. Depozitarea
- 7.5. Re-evaluarea

## **8. PRODUCȚIA ȘI CONTROALELE ÎN PROCES**

- 8.1. Operații de producție
- 8.2. Limite de timp
- 8.3. Prelevare și controale în proces
- 8.4. Amestecarea seriilor de produse intermediare sau ingrediente farmaceutice active (IFA)
- 8.5. Controlul contaminării

## **9. AMBALAREA ȘI ETICHETAREA PENTRU IDENTIFICARE A IFA ȘI A PRODUSELOR INTERMEDIARE**

- 9.1. Generalități
- 9.2. Materiale de ambalare
- 9.3. Emiterea și controlul etichetelor
- 9.4. Operații de ambalare și etichetare

## **10. DEPOZITARE ȘI DISTRIBUȚIE**

- 10.1. Proceduri de depozitare
- 10.2. Proceduri de distribuție

## **11. CONTROALE DE LABORATOR**

- 11.1. Controale generale
- 11.2. Testarea produselor intermediare și a IFA
- 11.3. Validarea procedurilor analitice
- 11.4. Certificate de analiză
- 11.5. Monitorizarea stabilității IFA
- 11.6. Data de expirare și retestare
- 11.7. Contraprobe

**12. VALIDAREA**

- 12.1. Politica de validare
- 12.2. Documentația de validare
- 12.3. Calificarea
- 12.4. Concepte privind validarea de proces
- 12.5. Programul de validare a procesului
- 12.6. Analiza periodică a sistemelor validate
- 12.7. Validarea curățării
- 12.8. Validarea metodelor analitice

**13. CONTROLUL SCHIMBĂRII****14. RESPINGEREA ȘI REFOLOSIREA MATERIALELOR**

- 14.1. Respingerea
- 14.2. Reprocesarea
- 14.3. Reprelucrarea
- 14.4. Recuperarea materialelor și solvenților
- 14.5. Returnări

**15. RECLAMAȚII ȘI RETRAGERI****16. FABRICANȚI SUB CONTRACT (INCLUSIV LABORATOARE)****17. AGENȚI, INTERMEDIARI, COMERCIANȚI, DISTRIBUITORI, REAMBALATORI ȘI REETICHETATORI**

- 17.1. Aplicabilitate
- 17.2. Trasabilitatea IFA și a produselor intermediare distribuite
- 17.3. Managementul calității
- 17.4. Reambalarea, reetichetarea și păstrarea IFA și a produselor intermediare
- 17.5. Stabilitatea
- 17.6. Transferul informațiilor
- 17.7. Rezolvarea reclamațiilor și retragerilor
- 17.8. Rezolvarea returnărilor

**18. REGULI SPECIFICE PENTRU IFA FABRICATE PRIN CULTURI DE CELULE/FERMENTAȚIE**

- 18.1. Generalități
- 18.2. Păstrarea băncii de celule și a înregistrărilor
- 18.3. Cultura de celule/Fermentația
- 18.4. Recoltarea, izolarea și purificarea
- 18.5. Etapele de îndepărtare/inactivare virală

**19. IFA FOLOSITE ÎN STUDII CLINICE**

- 19.1. Generalități
- 19.2. Calitatea
- 19.3. Echipamente și facilități
- 19.4. Controlul materiilor prime
- 19.5. Producție
- 19.6. Validarea
- 19.7. Schimbări
- 19.8. Controale de laborator
- 19.9. Documentația

**20. GLOSAR**

## 1. INTRODUCERE

### 1.1 Obiectiv

Scopul prezentului ghid este să ofere recomandări de Buna practică de fabricație (BPF) pentru fabricația substanțelor active conform unui sistem corespunzător de management al calității. Acesta este și mijloc suplimentar de a garanta că substanțele active îndeplinesc cerințele de calitate și puritate pe care le presupun sau pe care trebuie să le aibă.

În prezentul ghid, termenul „fabricație” include toate operațiile de recepție a materialelor, producție, ambalare, reambalare, etichetare, reetichetare, control al calității, eliberare, depozitare și distribuție a substanțelor active și controalele asociate. Termenul „trebuie” se referă la recomandări indicate în afara cazului când sunt dovedit inaplicabile sau modificate de alte Anexe la Ghidul BPF sau înlocuite de o metodă alternativă care se demonstrează că furnizează un nivel de asigurarea calității cel puțin echivalent.

Ghidul BPF, în ansamblu, nu cuprinde aspecte de siguranță a personalului angajat în fabricație și nici aspecte de protecție a mediului. Aceste controale sunt responsabilitățile inerente ale fabricantului și sunt guvernate de altă legislație.

Prezentul ghid nu își propune să definească cerințele de autorizare de punere pe piață sau să modifice cerințele farmacopeei și nu afectează abilitatea autorității competente responsabile de a stabili cerințe specifice de autorizare privind substanțele active, în contextul autorizărilor de punere pe piață/fabricație. Toate obligațiile din documentele de autorizare de punere pe piață trebuie îndeplinite.

### 1.2 Domeniu de aplicare

Prezentul ghid se aplică la fabricația substanțelor active pentru medicamente de uz uman; se aplică la fabricația substanțelor active sterile numai până în faza imediat anterioară celei prin care substanța devine sterilă. Sterilizarea și procesarea aseptică a substanțelor active sterile nu sunt cuprinse, dar trebuie să se efectueze conform principiilor și liniilor directe BPF așa cum sunt ele prevăzute în Ordinul ministrului sănătății publice nr. 905/2006 și interpretate în ghidul BPF, incluzând Anexa 1.

Prezentul ghid exclude sângele total și plasma, totuși include substanțele active care sunt fabricate utilizând sângele și plasma ca materii prime. Prezentul ghid nu se aplică medicamentelor ambalate vrac. Se aplică tuturor substanțelor active care fac subiectul oricăror derogări descrise în Anexele ghidului BPF, în special Anexele 2-7, unde se pot găsi îndrumări suplimentare pentru anumite tipuri de substanțe active.

Secțiunea 19 conține îndrumări care se aplică numai pentru fabricația de substanțe active folosite în producția de medicamente pentru investigație clinică deși, trebuie notat că aplicarea sa în acest caz, cu toate că este recomandată, nu este cerută de legislația comunitară.

O „materie primă pentru o substanță activă” este o materie primă, produs intermediar, sau o substanță activă care este folosită în producerea unei substanțe active și care este încorporată ca un fragment structural important în structura substanței active. O „materie primă pentru substanța activă” poate fi un articol comercializat, un material achiziționat de la unul sau mai mulți furnizori sub contract sau sub acord comercial, sau un produs propriu. În mod normal „materiile prime pentru substanțe active” au proprietăți chimice și structură definite.

Producătorul trebuie să definească și să documenteze motivul alegerii momentului în care începe fabricația substanței active. Pentru procesele de sinteză, acest moment este cunoscut ca punctul în care „materiile prime pentru substanța activă” sunt introduse în proces. Pentru alte procese (de ex. fermentație, extracție, purificare etc) acest motiv trebuie stabilit în funcție de fiecare caz. Tabelul 1 oferă îndrumări cu privire la momentul la care „materia primă pentru substanța activă” este, în mod normal, introdusă în proces.



Din acest moment, BPF corespunzătoare, așa cum este definită în prezentul ghid, trebuie aplicată etapelor de fabricație a acestor produse intermediare și/sau substanțe active. Aceasta va include validarea etapelor critice de proces care s-a stabilit că au impact asupra calității substanței active. Totuși, trebuie menționat faptul că, dacă un fabricant alege să valideze o etapă de proces, nu înseamnă neapărat că acea etapă este critică.

Îndrumarea din acest document se aplică de obicei etapelor marcate cu gri în Tabelul 1. Nu înseamnă că toate etapele din tabel trebuie să fie parcurse. Rigurozitatea BPF în fabricația substanțelor active trebuie să crească pe măsură ce procesul înaintează, de la primele etape către etapele finale, purificare și ambalare. Procesarea fizică a substanțelor active, precum granularea, acoperirea sau modificarea fizică a mărimii particulelor (ex. mărunțire, micronizare) trebuie să se desfășoare cel puțin după standardele impuse de prezentul ghid.

Prezentul ghid nu se aplică etapelor anterioare introducerii „materiei prime pentru substanța activă” definite.

Termenul „ingredient farmaceutic activ” (IFA) este identic cu termenul de „substanță activă”. Glosarul din Secțiunea 20 a Părții a II-a trebuie aplicat numai în contextul acestei părți. Unii termeni sunt deja definiți în Partea I a Ghidului BPF și, în consecință, aceștia trebuie aplicați numai în contextul Părții I.

**TABELUL 1: Aplicarea prezentului ghid la fabricația IFA**

Tipul de fabricație	Aplicarea prezentului ghid la etapele (figurate în gri) folosite în acest tip de fabricație				
	Producerea materiei prime pentru IFA	Introducerea materiei prime pentru IFA în proces	Producerea produsului/ produselor intermediar/ intermediare	Izolarea și purificarea	Procesarea fizică și ambalarea
Fabricația chimică					
IFA provenind din surse animale	Colectarea organelor, fluidelor sau țesuturilor	Tăierea, amestecarea și/sau procesarea inițială	Introducerea materiei prime pentru IFA în proces	Izolarea și purificarea	Procesarea fizică și ambalarea
IFA extrase din surse vegetale	Colectarea plantelor	Tăierea și extracția/extracțiile inițială/inițiale	Introducerea materiei prime pentru IFA în proces	Izolarea și purificarea	Procesarea fizică și ambalarea
Extrakte vegetale folosite ca IFA	Colectarea plantelor	Tăierea și extracția inițială		Extracția avansată	Procesarea fizică și ambalarea
IFA reprezentate de plante mărunțite sau pulverizate	Colectarea plantelor și/sau cultivarea și recoltarea	Tăierea/mărunțirea			Procesarea fizică și ambalarea
Biotehnologie: fermentație/cultură de celule	Stabilirea băncii de celule standard și a băncii de celule de lucru	Întreținerea băncii de celule de lucru	Cultura de celule și/sau fermentația	Izolarea și purificarea	Procesarea fizică și ambalarea
Fermentația „clasică” pentru a produce IFA	Stabilirea băncii de celule	Întreținerea băncii de celule	Introducerea celulelor în fermentație	Izolarea și purificarea	Procesarea fizică și ambalarea



## 2. MANAGEMENTUL CALITĂȚII

### 2.1 Principii

- 2.10. Calitatea trebuie să fie responsabilitatea tuturor persoanelor implicate în fabricație.
- 2.11. Fiecare fabricant trebuie să stabilească, să documenteze și să implementeze un sistem eficient de management al calității, care să implice participarea activă a conducerii și a personalului adecvat din fabricație.
- 2.12. Sistemul de management al calității trebuie să cuprindă structura organizatorică, procedurile, procesele și resusele, precum și activitățile necesare care să asigure că IFA va satisface specificațiile de calitate și de puritate stabilite. Toate activitățile legate de calitate trebuie să fie definite și documentate.
- 2.13. Trebuie să existe o unitate/unități de calitate, care este/sunt independentă/independente de producție și care îndeplinește/îndeplinesc atât responsabilitățile asigurării calității (AC), cât și pe cele ale controlului calității (CC). Aceasta poate fi sub forma unor unități separate de AC și CC sau a unei singure unități sau grup, în funcție de mărimea și structura organizației.
- 2.14. Trebuie să fie desemnate persoanele autorizate să elibereze produsele intermediare și IFA.
- 2.15. Toate activitățile legate de calitate trebuie înregistrate în momentul în care se desfășoară.
- 2.16. Orice deviație de la procedurile stabilite trebuie documentată și argumentată. Deviațiile critice trebuie investigate, iar investigația și concluziile acesteia trebuie documentate.
- 2.17. În lipsa unui sistem corespunzător care să permită o astfel de utilizare (de ex. eliberarea în carantină, descrisă în Secțiunea 10.20 sau folosirea materiilor prime sau a produselor intermediare până la încheierea evaluării), niciun material nu trebuie eliberat sau folosit înaintea încheierii satisfăcătoare a evaluării de către unitatea/unitățile de calitate.
- 2.18. Trebuie să existe proceduri care să anunțe la timp managementul responsabil cu privire la inspecțiile autorităților de reglementare, deficiențele serioase de BPF, neconformități ale produsului și acțiuni asociate (de ex. reclamații legate de calitate, retrageri, acțiunile autorităților de reglementare etc).
- 2.19. Pentru a atinge cu siguranță obiectivele calității, trebuie să existe un sistem de calitate cuprinzător proiectat și corect implementat care să încorporeze Buna practică de fabricație, Controlul calității și Managementul riscului în domeniul calității.

### 2.2. Managementul riscului în domeniul calității

- 2.20. Managementul riscului în domeniul calității este un proces sistematic pentru evaluarea, controlul, comunicarea și revizuirea riscurilor în domeniul calității substanțelor active. Poate fi aplicat atât prospectiv cât și retrospectiv.
- 2.21. Sistemul de management al riscului în domeniul calității trebuie să asigure că:
  - evaluarea riscului în domeniul calității se bazează pe cunoașterea științifică, experiența cu privire la proces și în cele din urmă se leagă de protecția pacientului prin comunicarea cu utilizatorul substanței active.
  - nivelul efortului, al caracterului oficial și al documentării procesului de management al riscului în domeniul calității sunt măsurate în funcție de nivelul riscului.Exemple de procese și aplicații referitoare la managementul riscului în domeniul calității pot fi găsite inter alia, în anexa 20.

### 2.3. Responsabilitățile unității/unităților de calitate

- 2.30. Unitatea/unitățile de calitate trebuie să fie implicată/implicate în toate problemele legate de calitate.
- 2.31. Unitatea/unitățile de calitate trebuie să analizeze și să aprobe toate documentele corespunzătoare referitoare la calitate.

- 2.32. Principalele responsabilități ale unității/unităților de calitate independente nu trebuie să fie delegate. Aceste responsabilități trebuie să fie scrise și trebuie să includă, dar nu neapărat să se limiteze la:
1. Eliberarea sau respingerea tuturor IFA. Eliberarea sau respingerea produselor intermediare pentru folosire în afara controlului unității de producție;
  2. Stabilirea unui sistem de eliberare sau respingere a materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare și etichetare;
  3. Verificarea înregistrărilor complete ale seriei de producție și ale controlului de laborator al etapelor critice din proces, înaintea eliberării IFA pentru distribuție;
  4. Asigurarea că deviațiile critice sunt investigate și rezolvate;
  5. Aprobarea tuturor specificațiilor și a instrucțiunilor standard de producție;
  6. Aprobarea tuturor procedurilor cu impact asupra calității produselor intermediare sau IFA;
  7. Asigurarea că sunt efectuate audituri interne (autoinspecții);
  8. Aprobarea fabricanților sub contract pentru produsele intermediare și IFA;
  9. Aprobarea schimbărilor care pot avea un impact asupra calității produsului intermediar sau IFA;
  10. Verificarea și aprobarea protocoalelor și rapoartelor de validare;
  11. Asigurarea că reclamațiile referitoare la calitate sunt investigate și rezolvate;
  12. Asigurarea că se folosesc sisteme eficiente pentru întreținerea și calibrarea echipamentelor critice;
  13. Asigurarea că materialele sunt testate corespunzător și că rezultatele sunt raportate;
  14. Asigurarea că există date de stabilitate care să susțină datele de retestare sau de expirare și condițiile de depozitare pentru IFA și/sau produsele intermediare (când este necesar); și
  15. Analiza calității produsului (așa cum este definită în Secțiunea 2.5).

#### **2.4. Responsabilitatea privind activitățile de producție**

Responsabilitatea pentru activitățile de producție trebuie să fie menționată în scris și trebuie să includă, dar nu neapărat să se limiteze la:

1. Pregătirea, revizuirea, aprobarea și distribuirea instrucțiunilor pentru producția produselor intermediare sau a IFA conform procedurilor scrise;
2. Producerea IFA și, când e necesar, a produselor intermediare conform instrucțiunilor preaprobat;
3. Verificarea tuturor înregistrărilor seriei de producție și asigurarea că acestea sunt completate și semnate;
4. Asigurarea că toate deviațiile producției sunt raportate și evaluate și că deviațiile critice sunt investigate, iar concluziile înregistrate;
5. Asigurarea că facilitățile de producție sunt curate și, dacă este cazul, dezinfectate;
6. Asigurarea că se efectuează calibrările necesare și că se păstrează înregistrările;
7. Asigurarea că localurile și echipamentele sunt întreținute, iar înregistrările sunt păstrate;
8. Asigurarea că protocoalele și rapoartele de validare sunt verificate și aprobate;
9. Evaluarea schimbărilor propuse pentru produs, proces sau echipament; și
10. Asigurarea că facilitățile și echipamentele noi și, când este cazul, cele modificate sunt calificate.

#### **2.5. Audituri interne (Autoinspecții)**

- 2.50. Pentru a verifica conformitatea cu principiile BPF pentru IFA, trebuie efectuate audituri interne regulate, conform unui program aprobat.

2.51. Constatările auditului și acțiunile corective trebuie să fie documentate și aduse la cunoștința conducerii unității de fabricație. Acțiunile corective stabilite trebuie să fie realizate într-un mod eficient și oportun.

## **2.6. Analiza calității produsului**

2.60. Analizele regulate ale calității IFA trebuie să aibă ca obiectiv verificarea consecvenței procesului. Asemenea analize trebuie, în mod normal, să fie realizate și documentate anual și trebuie să includă cel puțin:

- O analiză a rezultatelor controalelor în proces critice și a testelor critice ale IFA;
- O analiză a tuturor seriilor care nu au îndeplinit prevederile specificației/specificațiilor stabilite;
- O analiză a tuturor deviațiilor critice sau a neconformităților și a investigațiilor corelate;
- O analiză a oricăror schimbări aduse proceselor sau metodelor analitice;
- O analiză a rezultatelor programului de monitorizare a stabilității;
- O analiză a tuturor returnărilor, reclamațiilor și rechemărilor referitoare la calitate; și
- O analiză privind aplicarea adecvată a acțiunilor corective.

2.61. Rezultatele acestei analize trebuie să fie evaluate și evaluarea făcută să aprecieze dacă trebuie luate măsuri corective sau dacă trebuie să se efectueze o revalidare. Motivele pentru astfel de acțiuni corective trebuie să fie documentate. Acțiunile corective stabilite trebuie să fie îndeplinite la timp și într-un mod eficient.

## **3. PERSONAL**

### **3.1 Calificările personalului**

3.10. Trebuie să existe un număr adecvat de personal calificat prin educație, instruire și/sau experiență corespunzătoare, pentru a efectua și supraveghea fabricația produselor intermediare și a IFA.

3.11. Responsabilitățile întregului personal implicat în fabricația produselor intermediare și a IFA trebuie să fie specificate în scris.

3.12. Instruirea trebuie să fie efectuată cu regularitate de către persoane calificate și trebuie să cuprindă, cel puțin, operațiile specifice pe care angajatul le execută și BPF referitoare la îndatoririle angajatului. Înregistrările instruirii trebuie să fie păstrate. Instruirea trebuie evaluată periodic.

### **3.2 Igiena personalului**

3.20. Personalul trebuie să aibă o stare de sănătate bună și o igienă corespunzătoare.

3.21. Personalul trebuie să poarte echipament curat, potrivit pentru activitatea de fabricație în care este implicat și care trebuie schimbat când este cazul. Trebuie să fie purtat, atunci când este necesar, pentru a proteja IFA și produsele intermediare de contaminare, echipament de protecție suplimentar, cum ar fi bonetă, mască, mănuși.

3.22. Personalul trebuie să evite contactul direct cu produsele intermediare sau cu IFA.

3.23. Fumatul, mâncatul, băutul, mestecatul și păstrarea alimentelor trebuie să fie limitate la anumite zone desemnate, separate de zonele de fabricație.

3.24. Personalul care suferă de o boală infecțioasă sau care are leziuni deschise pe suprafața expusă a corpului nu trebuie să fie implicat în activități care pot duce la compromiterea calității IFA. Orice persoană descoperită (fie prin examinare medicală, fie prin observarea supraveghetorului) a avea semne vizibile de boală sau leziuni deschise trebuie exclusă de la activitățile în care starea de sănătate poate influența negativ calitatea IFA, până ce starea este ameliorată sau personalul medical calificat stabilește că persoana respectivă nu periclitează siguranța sau calitatea IFA.

### **3.3 Consultanți**

- 3.30. Consultanții care oferă consiliere cu privire la fabricația și controlul produselor intermediare sau IFA trebuie să aibă suficientă calificare, instruire și experiență pentru a oferi sfaturi asupra subiectului pentru care sunt solicitați.
- 3.31. Trebuie păstrate înregistrările care să conțină numele, adresa, calificarea și tipul de serviciu oferit de acești consultanți.

## **4. CLĂDIRI ȘI FACILITĂȚI**

### **4.1. Proiectare și construcție**

- 4.10. Clădirile și facilitățile folosite în fabricația produselor intermediare și a IFA trebuie să fie amplasate, proiectate și construite astfel încât să ușureze curățarea, întreținerea și operarea corespunzătoare tipului și etapei din fabricație. Facilitățile trebuie, de asemenea, să fie proiectate pentru a minimiza posibila contaminare. Când au fost stabilite specificații microbiologice pentru un produs intermediar sau pentru un IFA, facilitățile trebuie, de asemenea, să fie proiectate astfel încât să limiteze expunerea la contaminanții microbieni, după caz.
- 4.11. Clădirile și facilitățile trebuie să aibă spațiu adecvat pentru amplasarea ordonată a echipamentelor și a materialelor, pentru a preveni amestecările și contaminarea.
- 4.12. Când echipamentul însuși (ex. sisteme închise sau izolate) asigură protecție adecvată materialului, un astfel de echipament poate fi amplasat în afara clădirii.
- 4.13. Fluxul de materiale și personal în clădire sau facilități trebuie să fie proiectat astfel încât să prevină amestecările sau contaminarea.
- 4.14. Trebuie definite zone sau alte sisteme de control pentru următoarele activități:
- Recepție, identificare, prelevare și carantina materiilor prime până la eliberare sau respingere;
  - Carantină înaintea eliberării sau respingerii produselor intermediare și a IFA;
  - Prelevarea de produse intermediare și IFA;
  - Păstrarea materialelor respinse până la altă dispoziție (de ex. returnare, reprocesare sau distrugere);
  - Depozitarea materialelor eliberate;
  - Operații de producție;
  - Operații de ambalare și etichetare; și
  - Operații de laborator.
- 4.15. Trebuie să se asigure spații de spălare și toalete curate, corespunzătoare, pentru personal. Aceste spații de spălare trebuie să fie dotate cu apă caldă și rece după caz, săpun sau detergent, uscătoare cu aer sau prosoape de unică folosință. Spațiile de spălare și toaletele trebuie să fie separate de zonele de fabricație, dar să fie ușor accesibile. Trebuie să se asigure, unde este cazul, spații adecvate pentru duș și/sau schimbarea hainelor.
- 4.16. Zonele/operațiile de laborator trebuie să fie în mod normal separate de zonele de producție. Unele spații ale laboratorului, în special cele folosite pentru controalele în proces, pot fi amplasate în zonele de producție, cu condiția ca operațiile procesului de producție să nu afecteze acuratețea determinărilor de laborator, iar laboratorul și operațiile sale să nu influențeze negativ procesul de producție, produsul intermediar sau IFA.

### **4.2. Utilități**

- 4.20. Toate utilitățile care pot avea impact asupra calității produsului (ex. abur, gaze, aer comprimat și încălzire, ventilație și aer condiționat) trebuie să fie calificate și monitorizate corespunzător; când limitele sunt depășite trebuie să se ia măsuri. Trebuie să fie disponibile planurile acestor sisteme de utilități.

- 4.21. Unde este cazul, trebuie să se asigure sisteme adecvate de ventilație, filtrare a aerului și de exhaustare. Aceste sisteme trebuie să fie proiectate și construite astfel încât să se minimizeze riscurile de contaminare și contaminare încrucișată și trebuie să includă echipamente pentru controlul presiunii aerului, al microorganismelor (dacă e cazul), prafului, umidității și temperaturii, potrivit etapei din fabricație. O atenție deosebită trebuie să se acorde zonelor unde IFA sunt expuse mediului.
- 4.22. Dacă aerul este recirculat în spațiile de producție, trebuie luate măsuri adecvate pentru a controla contaminarea și contaminarea încrucișată.
- 4.23. Conductele instalate permanent trebuie să fie identificate corect. Acest lucru se poate realiza prin identificarea traseelor individuale, documentare, sisteme de control computerizate sau mijloace alternative. Conductele trebuie amplasate astfel încât să se evite riscul de contaminare a produsului intermediar sau a IFA.
- 4.24. Canalele de evacuare trebuie să aibă mărime adecvată și să fie prevăzute când este cazul cu sifon sau cu un dispozitiv adecvat pentru a preveni refularea.

### **4.3 Apa**

- 4.30. Trebuie să se demonstreze că apa folosită în fabricația IFA este corespunzătoare utilizării propuse.
- 4.31. Dacă nu se justifică altfel, apa folosită în proces trebuie să îndeplinească, cel puțin, cerințele de calitate pentru apa potabilă prevăzute de Standardul național.
- 4.32. În cazul în care calitatea IFA impune, se vor stabili pentru apa potabilă specificații de calitate pentru parametri fizico/chimici, numărul total de microorganisme, contaminanți și/sau endotoxine.
- 4.33. Când apa folosită în proces este tratată de către fabricant pentru a atinge o calitate definită, procesul de tratare trebuie să fie validat și monitorizat cu limite de acțiune corespunzătoare.
- 4.34. Când fabricantul unui IFA nesteril susține că aceasta este corespunzător pentru a fi folosit în procesul de fabricație al unui medicament steril, apa folosită în etapele finale de izolare și purificare trebuie să fie monitorizată și controlată sub aspectul numărului total de microorganisme, contaminanților și prezenței endotoxinelor.

### **4.4 Ținere sub control (izolare)**

- 4.40. Producția IFA puternic sensibilizante, cum sunt penicilinele și cefalosporinele, trebuie să se desfășoare în zone de fabricație dedicate, care pot include facilități, echipament de tratare a aerului și/sau echipamente de fabricație.
- 4.41. Pentru materiale de natură infecțioasă sau cu înaltă activitate farmacologică sau toxicitate (cum ar fi unii steroizi sau agenți antitumorali citotoxici) trebuie să se folosească, de asemenea, zone de producție dedicate, dacă nu s-au stabilit și respectat proceduri de inactivare și/sau curățire validate.
- 4.42. Trebuie stabilite și implementate măsuri corespunzătoare pentru prevenirea contaminării încrucișate de către personal, materiale etc. care se deplasează dintr-o zonă dedicată în alta.
- 4.43. Orice activitate de producție (incluzând cântărirea, măcinarea sau ambalarea) a materialelor nefarmaceutice foarte toxice, cum sunt erbicidele și pesticidele nu trebuie să se realizeze în clădirile și/sau cu echipamentele folosite la fabricația IFA. Manipularea și depozitarea acestor materiale nefarmaceutice foarte toxice trebuie să se facă separat de a IFA.

### **4.5 Iluminare**

- 4.50. În toate zonele trebuie să se asigure iluminare adecvată care să ușureze curățarea, întreținerea și operațiile propriu-zise.

**4.6. Apă de canal și resturi neutilizate**

4.60. Apa de canal, resturi neutilizate și alte deșeuri (ex. produse solide, lichide sau gazoase din fabricație) în și din clădiri și zone imediat învecinate trebuie să fie eliminate la timp, într-un mod sigur și igienic. Trebuie identificate clar containerele și/sau conductele pentru deșeuri.

**4.7. Igienizare și întreținere**

4.70. Clădirile în care se fabrică produse intermediare și IFA trebuie să fie întreținute și reparate corespunzător și păstrate în stare curată.

4.71. Trebuie întocmite proceduri scrise care să stabilească responsabilitatea pentru igienizare și care să descrie programul de curățare, metodele, echipamentele și materialele care sunt folosite la curățarea clădirilor și facilităților.

4.72. Când este necesar, trebuie stabilite proceduri scrise pentru folosirea substanțelor rodenticide, insecticide, fungicide, a agenților fumigeni, a celor de curățare și igienizare corespunzători, pentru a preveni contaminarea echipamentelor, a materiilor prime, a materialelor de ambalare/etichetare, a produselor intermediare și a IFA.

**5. ECHIPAMENTE DE PROCES****5.1. Proiectare și construcție**

5.10. Echipamentul folosit la fabricația produselor intermediare și a IFA trebuie să fie proiectat corespunzător, de dimensiuni adecvate și amplasat corespunzător pentru scopul propus, pentru curățare, igienizare (când e cazul) și întreținere.

5.11. Echipamentul trebuie astfel construit încât suprafețele ce vin direct în contact cu materiile prime, produsele intermediare sau IFA să nu afecteze calitatea produselor intermediare și a IFA prevăzută de specificațiile oficiale sau de alte specificații stabilite.

5.12. Echipamentul de producție trebuie folosit numai în domeniul său de operare calificat.

5.13. Echipamentele majore (de ex. reactoare, recipiente de depozitare) și liniile de procesare instalate permanent, folosite la fabricația unui produs intermediar sau a unui IFA trebuie să fie identificate corespunzător.

5.14. Orice substanță folosită la funcționarea echipamentelor, precum lubrifianții, lichidele de încălzire sau de răcire, nu trebuie să intre în contact cu produsele intermediare sau cu IFA, astfel încât să le altereze calitatea prevăzută de specificațiile oficiale sau de alte specificații stabilite. Orice deviații trebuie evaluate pentru a se putea asigura că nu există efecte nedorite privind conformitatea cu destinația materialului. Când este posibil, trebuie să se folosească lubrifianți sau uleiuri de calitate alimentară.

5.15. Atunci când este cazul, trebuie să se folosească echipamente închise sau în sistem închis. Când sunt folosite echipamente în sistem deschis sau echipamentele sunt deschise, trebuie să se ia măsuri corespunzătoare pentru a minimiza riscul de contaminare.

5.16. Trebuie să se păstreze un set al planurilor și desenelor actuale ale echipamentelor și instalațiilor critice.

**5.2. Întreținerea și curățarea echipamentului**

5.20. Pentru întreținerea preventivă a echipamentului trebuie să fie stabilite programe și proceduri (inclusiv desemnarea responsabilității).

5.21. Pentru curățarea echipamentului și pentru eliberarea sa ulterioară pentru folosire în fabricația produselor intermediare și a IFA, trebuie stabilite proceduri scrise. Procedurile de curățare trebuie să conțină suficiente detalii pentru a permite operatorilor să curețe fiecare tip de echipament într-un mod eficient și reproductibil. Aceste proceduri trebuie să includă:

- Desemnarea responsabilității pentru curățarea echipamentului;

- Programe de curățare, incluzând, unde e cazul programe de igienizare;
  - O descriere completă a metodelor și a materialelor, inclusiv diluția agenților de curățare folosiți pentru a curăța echipamentul;
  - Unde este necesar, instrucțiuni pentru dezasamblarea și reasamblarea fiecărui articol al echipamentului, pentru a asigura o curățare corectă;
  - Instrucțiuni pentru îndepărtarea sau ștergerea identificării seriei anterioare;
  - Instrucțiuni pentru protejarea de contaminanți a echipamentului curat, înainte de folosire;
  - Inspecția echipamentului privind gradul de curățenie imediat înainte de folosire, dacă este posibil; și
  - Stabilirea timpului maxim care se poate scurge între încheierea procesării și curățarea echipamentului, când este posibil.
- 5.22. Echipamentele și ustensilele trebuie să fie curățate, păstrate și, când e cazul, igienizate sau sterilizate pentru a preveni contaminarea sau remanența unui material care să altereze calitatea produsului intermediar sau a IFA prevăzută de specificațiile oficiale sau de alte specificații stabilite.
- 5.23. Acolo unde echipamentul este destinat pentru producția continuă sau în campanie a seriilor succesive ale aceluiași produs intermediar sau IFA, echipamentul trebuie să fie curățat la intervale adecvate pentru a preveni formarea și remanența contaminanților (ex. substanțe de degradare sau niveluri nedorite ale microorganismelor).
- 5.24 Echipamentele nededicate trebuie să fie curățate după producția fiecărui tip de material, pentru a preveni contaminarea încrucișată.
- 5.25. Criteriile de acceptabilitate pentru reziduuri și alegerea procedurilor și a agenților de curățare trebuie să fie definite și justificate.
- 5.26. Echipamentul trebuie identificat prin mijloace adecvate din punct de vedere al conținutului și al statutului său de curățenie.

### **5.3. Calibrarea**

- 5.30. Echipamentul de control, cântărire, măsurare, monitorizare și testare, care este critic pentru asigurarea calității produsului intermediar sau a IFA trebuie să fie calibrat în acord cu proceduri scrise și după un program stabilit.
- 5.31 Calibrările echipamentului trebuie să fie realizate folosind standarde identificabile conform standardelor certificate, dacă există.
- 5.32. Trebuie să se păstreze înregistrările acestor calibrări.
- 5.33. Statutul curent al calibrării echipamentului critic trebuie să fie cunoscut și verificabil.
- 5.34. Instrumentele care nu îndeplinesc criteriile de calibrare nu trebuie folosite.
- 5.35. Deviațiile instrumentelor critice de la standardele aprobate de calibrare a trebuie să fie investigate pentru a determina dacă acestea ar fi putut avea un impact asupra calității produselor intermediare sau a IFA fabricate folosind acest echipament de la ultima calibrare.

### **5.4. Sisteme computerizate**

- 5.40. Sistemele computerizate în relație cu BPF trebuie validate. Profunzimea și scopul validării depind de diversitatea, complexitatea și de cât de critică este aplicația computerizată.
- 5.41. Calificarea la instalare și calificarea operațională corespunzătoare trebuie să demonstreze capacitatea hard-ului și a soft-ului computerului de a îndeplini sarcinile stabilite.
- 5.42. Soft-ul disponibil comercial, care a fost calificat, nu necesită același nivel de testare. Dacă un sistem existent nu a fost validat în momentul instalării, poate fi realizată o validare retrospectivă dacă documentația adecvată este disponibilă.



- 5.43. Sistemele computerizate trebuie să aibă suficiente sisteme de control pentru a preveni accesul neautorizat sau modificările de date. Trebuie să existe controale pentru a preveni omiterea de date (ex. sistemul se închide și datele nu sunt memorate). Trebuie să existe o înregistrare a oricărei schimbări de date efectuate, valoarea sa precedentă, cine și când a făcut schimbarea.
- 5.44. Pentru operarea și întreținerea sistemelor computerizate trebuie să existe proceduri scrise.
- 5.45. Atunci când date critice sunt introduse manual, trebuie să existe o verificare suplimentară a acurateții introducerii. Aceasta poate fi făcută de un al doilea operator sau chiar de către sistem.
- 5.46. Incidentele provocate de sistemele computerizate, care pot afecta fie calitatea produșilor intermediari sau a IFA, fie siguranța înregistrărilor sau a rezultatelor testelor, trebuie înregistrate și investigate.
- 5.47. Schimbările la sistemul computerizat trebuie să se facă conform unei proceduri de schimbare și trebuie să fie autorizate oficial, documentate și testate. Trebuie să se păstreze înregistrări ale tuturor schimbărilor, inclusiv modificările și îmbunătățirile aduse hard-ului, soft-ului și oricăror altor componente critice ale sistemului. Aceste înregistrări trebuie să demonstreze că sistemul este menținut în stare validată.
- 5.48. Dacă sistemul cedează, conducând astfel la pierderea permanentă a înregistrărilor, trebuie să se asigure un sistem de rezervă. Pentru toate sistemele computerizate trebuie să se stabilească un mijloc de a asigura protecția datelor.
- 5.49. Datele pot fi înregistrate printr-un alt mijloc, pe lângă cel computerizat.

## **6. DOCUMENTAȚIE ȘI ÎNREGISTRĂRI**

### **6.1 Sistemul de documentație și specificații**

- 6.10. Toate documentele referitoare la fabricația produselor intermediare sau a IFA trebuie să fie pregătite, verificate, aprobate și distribuite conform unor proceduri scrise. Aceste documente pot fi pe suport de hârtie sau sub formă electronică.
- 6.11. Emiterea, verificarea, înlocuirea și retragerea tuturor documentelor trebuie controlate prin păstrarea istoricului revizuirilor.
- 6.12. Trebuie să fie stabilită o procedură pentru păstrarea tuturor documentelor corespunzătoare (ex. rapoarte privind istoricul dezvoltării, rapoarte de dezvoltare, rapoarte de transfer tehnic, rapoarte de validare a procesului, înregistrări ale instruirilor, înregistrări ale producției, înregistrări ale controlului și înregistrări ale distribuției).  
Trebuie specificată perioada de păstrare a acestor documente.
- 6.13. Toate înregistrările de producție, control și distribuție trebuie să fie păstrate cel puțin un an după data de expirare a seriei. Pentru IFA cu date de retestare, înregistrările trebuie păstrate cel puțin 3 ani după ce seria a fost distribuită în întregime.
- 6.14. Când se fac introduceri de date în înregistrări, acestea trebuie să se facă fără a putea fi șterse, în spațiile rezervate acestor introduceri de date, imediat după efectuarea activităților și trebuie identificată persoana care face înregistrarea. Corectările introducerilor de date trebuie datate, semnate și să permită citirea înregistrării originale.
- 6.15. În timpul perioadei de păstrare, originalele sau copiile înregistrărilor trebuie să se găsească la locul unde au loc activitățile descrise în aceste înregistrări. Sunt acceptate înregistrările care pot fi obținute prompt din alt loc, prin mijloace electronice sau de alt fel.
- 6.16. Specificațiile, instrucțiunile, procedurile și înregistrările pot fi păstrate fie ca originale sau copii fidele, cum sunt fotocopiile, microfilmul, microfisa, fie alte reproduceri fidele ale înregistrărilor originale. Când se folosesc tehnici de micșorare, precum microfilmarea sau înregistrări electronice, trebuie să fie disponibil un echipament de refacere corespunzător și un mijloc de a produce o copie pe hârtie.

- 6.17. Trebuie stabilite și documentate specificații pentru materii prime, produse intermediare (când e necesar), IFA, materiale de etichetare și ambalare. În plus, pot fi necesare specificații pentru alte materiale, precum adjuvanții din proces, garnituri sau alte materiale folosite în timpul fabricației produselor intermediare sau a IFA, care pot influența în mod critic calitatea. Trebuie stabilite și documentate criteriile de acceptabilitate pentru controalele în proces.
- 6.18. Dacă se folosesc semnături electronice pe documente, acestea trebuie autentificate și protejate.

## **6.2. Înregistrarea curățării și folosirii echipamentului**

- 6.20. Înregistrările utilizării, curățării, igienizării și/sau sterilizării și întreținerii principalelor echipamente trebuie să conțină data, ora (dacă e cazul), denumirea produsului și numărul fiecărei serii procesate în echipament și persoana care a efectuat curățarea și întreținerea.
- 6.21. Dacă echipamentul este dedicat fabricației unui singur produs intermediar sau IFA, nu sunt necesare înregistrări individuale pentru echipament dacă seriile de produs intermediar sau IFA urmează în ordine identificabilă. În cazurile în care este folosit echipamentul dedicat, înregistrările privind curățarea, întreținerea și folosirea pot face parte din înregistrarea seriei de fabricație sau pot fi păstrate separat.

## **6.3. Înregistrările materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare și etichetării IFA.**

- 6.30. Trebuie să se păstreze înregistrări care să includă:
- Numele fabricantului, identitatea și cantitatea fiecărui transport al fiecărei serii de materii prime, produse intermediare sau materiale de ambalare și etichetare pentru IFA; numele furnizorului; numărul/numerele de control al/ale furnizorului, dacă se cunosc, sau alte numere de identificare; numărul alocat la recepție și data recepției;
  - Rezultatele oricărui test sau examinări efectuate și concluziile acestora;
  - Înregistrări referitoare la identificarea folosirii materialelor;
  - Documentația examinării și verificării materialelor de ambalare și etichetare a IFA, pentru conformitatea cu specificațiile stabilite; și
  - Decizia finală cu privire la materiile prime, produsele intermediare sau materialele de ambalare și etichetare a IFA respinse.
- 6.31. Etichetele standard (aprobate) trebuie să fie păstrate pentru a fi comparate cu etichetele emise.

## **6.4. Instrucțiuni standard de producție (înregistrări standard de producție și de control).**

- 6.40. Pentru asigurarea uniformității serie de serie, trebuie să se întocmească instrucțiuni standard de producție pentru fiecare produs intermediar sau IFA, să fie datate și să fie semnate de către o persoană și să fie verificate independent, datate și semnate de către o persoană din unitatea/unitățile de calitate.
- 6.41. Instrucțiunile standard de producție trebuie să includă:
- Numele produsului intermediar sau al IFA fabricat și un cod de referință de identificare a documentului, dacă e posibil;
  - O listă completă a materiilor prime și a produselor intermediare desemnate prin nume sau coduri specifice pentru a identifica orice caracteristici speciale de calitate;
- O declarație exactă a cantității sau proporției fiecărei materii prime sau produs intermediar care va fi folosit, incluzând unitatea de măsură. Când cantitatea nu este fixă, trebuie să se includă calculul pentru mărimea fiecărei serii sau pentru volumul producției. Trebuie incluse variațiile cantităților, dacă sunt justificate;
- Amplasarea producției și echipamentului de producție principal care va fi folosit;

- Instrucțiuni de producție detaliate, incluzând:
  - succesiunea care va fi urmată;
  - limitele parametrilor din proces care vor fi folosite;
    - instrucțiuni de prelevare și controale în proces, cu criteriile lor de acceptabilitate, dacă e cazul;
    - limite de timp pentru terminarea etapelor de procesare individuale și/sau a întregului proces, dacă e posibil;
    - limite de randament preconizate pentru fazele corespunzătoare din proces sau de timp.
- Unde este cazul, notații speciale și precauții care trebuie urmate, sau referiri la acestea; și
- Instrucțiunile pentru depozitarea corectă a produselor intermediare sau a IFA, inclusiv pentru materialele de etichetare și ambalare și condiții speciale de depozitare, cu limite de timp, când este cazul.

### 6.5. Înregistrările seriei de producție (înregistrările seriei de producție și de control)

- 6.50. Înregistrările seriei de producție trebuie să se efectueze pentru fiecare produs intermediar și IFA și trebuie să includă informații complete referitoare la producția și controlul fiecărei serii. Înregistrarea seriei de producție trebuie să fie verificată înainte de eliberare, pentru a se asigura că aceasta este versiunea corectă și că este o reproducere lizibilă, fidelă a instrucțiunii standard de producție. Dacă înregistrarea seriei de producție provine dintr-o parte separată a documentului standard, acest document trebuie să includă o referință la instrucțiunea standard de producție curentă folosită.
- 6.51. Aceste înregistrări trebuie să fie numerotate cu un număr unic de serie sau de identificare, datate și semnate la eliberare. În producția continuă, codul produsului, împreună cu data și ora, pot servi ca un element de identificare unic până ce este alocat numărul final.
- 6.52. Documentarea fiecărei etape importante în înregistrările seriei de producție (înregistrările seriei de producție și de control) trebuie să includă:
- Datele și, când este cazul, orele;
  - Identitatea echipamentului principal folosit (ex. reactoare, uscătoare, mori etc);
  - Identificarea specifică a fiecărei serii, inclusiv cântăririle, măsurătorile și numerele de serie ale materiilor prime, produselor intermediare sau ale oricăror materiale reprocesate folosite în timpul fabricației;
  - Înregistrările rezultatelor reale ale parametrilor critici din proces;
  - Orice prelevare efectuată;
  - Semnăturile persoanelor care efectuează și supraveghează direct sau verifică fiecare etapă critică în operare;
  - Rezultatele controlului în proces și ale testărilor de laborator;
  - Randamentul actual la fazele sau timpii corespunzători;
  - Descrierea ambalajului și a etichetei pentru produsul intermediar sau IFA;
  - Eticheta reprezentativă a IFA sau a produsului intermediar, dacă acestea sunt destinate comercializării;
  - Orice deviație observată, evaluarea ei, orice investigație efectuată (dacă este cazul) sau referirea la această investigație, dacă este păstrată separat; și
  - Rezultatele testărilor în vederea eliberării.
- 6.53. Trebuie stabilite și urmate proceduri scrise pentru investigarea deviațiilor critice sau a neîncadrării în specificații a produsului intermediar sau IFA. Investigația trebuie extinsă la alte serii care ar putea fi asociate cu un eșec sau o deviație specifică.

## 6.6. Înregistrările controlului de laborator

6.60. Înregistrările controlului de laborator trebuie să includă date complete din toate testele efectuate pentru a asigura conformitatea cu specificațiile și standardele stabilite, incluzând examinările și analizele, după cum urmează:

- O descriere a probelor primite pentru testare, incluzând numele sau sursa materialului, numărul seriei sau alt cod distinctiv, data prelevării probei și, când este cazul, cantitatea și data când proba a fost primită la testare;
- O declarație sau o referire la fiecare metodă de testare folosită;
- O declarație a masei sau mărimii probei prelevate folosite pentru fiecare test, după cum este descris în metodă; date sau referiri la prepararea și testarea standardelor de referință, reactivilor și soluțiilor standard;
- O înregistrare completă a tuturor datelor neprelucrate obținute în timpul fiecărui test, pe lângă grafice, tabele și spectre ale echipamentelor de laborator, identificate corespunzător pentru a dovedi materialul specific și seria testate;
- O înregistrare a tuturor calculelor efectuate în legătură cu testul, incluzând, de exemplu, unități de măsură, factori de conversie și factori de echivalență;
- O declarație a rezultatelor testului și comparația cu criteriile de acceptabilitate stabilite;
- Semnătura persoanei care a efectuat fiecare test și data/datele când au fost efectuate testele; și
- Data și semnătura unei a doua persoane, dovedind că înregistrările originale au fost verificate din punct de vedere al acurateții, completării integrale și conformității cu standardele stabilite.

6.61. Trebuie păstrate înregistrări complete pentru:

- Orice modificări ale unei metode analitice stabilite;
- Calibrarea periodică a instrumentelor de laborator, aparatelor, aparatelor de măsură și a dispozitivelor de înregistrare;
- Toate testele de stabilitate efectuate pe IFA; și
- Investigațiile rezultatelor în afara specificațiilor.

## 6.7. Verificarea înregistrării de producție

6.70. Înainte ca seria să fie eliberată sau distribuită, trebuie stabilite și respectate proceduri scrise pentru verificarea și aprobarea înregistrărilor de producție a seriei și ale controlului de laborator, inclusiv ambalarea și etichetarea, pentru a determina conformitatea produsului intermediar sau IFA cu specificațiile stabilite.

6.71. Înregistrările seriei de producție și de control pentru etapele critice din proces trebuie verificate și aprobate de unitatea/unitățile de calitate înainte ca seria de IFA să fie eliberată sau distribuită. Înregistrările producției și ale controlului de laborator pentru etapele necritice din proces pot fi verificate de către personalul calificat din producție sau de către alte unități, respectând procedurile aprobate de unitatea/unitățile de calitate.

6.72. Toate rapoartele privind deviațiile, investigațiile și rezultatele în afara specificațiilor trebuie verificate ca parte a verificării înregistrării seriei înainte de eliberarea acesteia.

6.73. Unitatea/unitățile de calitate poate/pot delega unității de producție responsabilitatea și autoritatea pentru eliberarea produselor intermediare, cu excepția acelor transportate în exterior, ieșind de sub responsabilitatea unității de producție.

## 7. MANAGEMENTUL MATERIALELOR

### 7.1. Controale generale

7.10. Trebuie să existe proceduri generale care să descrie recepția, identificarea, carantina, depozitarea, manipularea, prelevarea, testarea și aprobarea sau respingerea materialelor.

- 7.11. Producătorii de produse intermediare și/sau IFA trebuie să aibă un sistem de evaluare a furnizorilor de materiale critice.
- 7.12. Materialele trebuie să fie achiziționate conform unei specificații stabilite, de la furnizor/furnizori aprobat/aprobați de unitatea/unitățile de calitate.
- 7.13. Dacă furnizorul unui material critic nu este producătorul aceluși material, producătorul produsului intermediar și/sau al IFA trebuie să cunoască numele și adresa producătorului materialului critic.
- 7.14. Schimbarea sursei de aprovizionare cu materii prime critice trebuie să se efectueze în acord cu Secțiunea 13 „Controlul schimbării”.

## **7.2. Recepția și carantina**

- 7.20. În momentul recepționării și înainte de acceptare, fiecare recipient sau grup de recipiente cu materiale trebuie să fie examinate vizual în ceea ce privește corectitudinea etichetării (incluzând corelarea dintre numele folosit de furnizor și numele intern, dacă acestea sunt diferite), integritatea recipientului, ruperea sigiliilor, dacă s-a umblat în recipiente sau prezența contaminării. Materialele trebuie păstrate în carantină până când se prelevează probe, sunt examinate sau testate, după caz, și eliberate pentru folosire.
- 7.21. Înainte ca materialele nou-venite să se amestece cu stocurile existente (de ex. solvenți sau stocuri din silozuri), ele trebuie identificate corect, testate dacă este cazul și eliberate. Trebuie să existe proceduri pentru a preveni descărcarea în mod greșit a materialelor nou-venite peste stocul existent.
- 7.22. Dacă livrările vrac se fac în rezervoare nededicate, trebuie să existe siguranța că nu se produce contaminarea încrucișată din rezervor. Asigurarea se face printr-unul sau mai multe din următoarele mijloace:
  - Certificarea curățeniei;
  - Testarea urmelor de impurități;
  - Auditul furnizorului.
- 7.23. Trebuie să se identifice corespunzător recipientele mari de depozitare și diversele lor dispozitive, liniile de umplere și de descărcare.
- 7.24. Fiecărui recipient sau grup de recipiente (serii) de materiale trebuie să-i fie alocat un cod, serie sau număr de recepție distinctive, prin care să fie identificat. Acest număr trebuie folosit la înregistrarea amplasării fiecărei serii. Trebuie pus la punct un sistem pentru identificarea statutului fiecărei serii.

## **7.3. Prelevarea și testarea materialelor de producție intrate**

- 7.30. Trebuie să se efectueze cel puțin un test pentru a verifica identitatea fiecărei serii de material, cu excepția materialelor descrise la 7.32. În loc de a efectua alte teste, se poate folosi certificatul de analiză al furnizorului, cu condiția ca producătorul să dețină un sistem de evaluare a furnizorilor.
- 7.31. Aprobarea furnizorului trebuie să includă o evaluare care să furnizeze o dovadă corespunzătoare (ex. istoricul calității) că producătorul poate asigura în mod consecvent material conform specificațiilor. Trebuie să se efectueze analize complete pe cel puțin 3 serii înainte de renunțarea la efectuarea anumitor parametri de calitate ai produsului. Oricum, condiția minimă este ca, cel puțin o analiză completă să se efectueze la intervale corespunzătoare și să fie comparată cu certificatele de analiză. Siguranța certificatelor de analiză trebuie verificată la intervale regulate.
- 7.32. Adjuvanții folosiți în proces, materiile prime periculoase sau foarte toxice, alte materiale speciale sau materiale transferate la o altă unitate din cadrul companiei, nu trebuie să fie testate, dacă se obține certificatul de analiză al producătorului, care să demonstreze că aceste materii prime sunt conforme cu specificațiile stabilite. Examinarea vizuală a

recipientelor, a etichetelor și înregistrarea numerelor de serie sunt utile în stabilirea identității acestor materiale. Lipsa testării interne a acestor materiale trebuie să fie justificată și documentată.

- 7.33. Probele prelevate trebuie să fie reprezentative pentru seria de material din care au fost prelevate. Metodele de prelevare trebuie să specifice numărul de recipiente din care să se preleveze, din ce parte a recipientului să se preleveze și cantitatea de material care trebuie prelevată din fiecare recipient. Stabilirea numărului de recipiente din care se prelevează și a cantității de prelevat trebuie să se facă pe baza unui plan de prelevare care are în vedere dacă materialul este critic, variabilitatea materialului, credibilitatea furnizorului și cantitatea necesară pentru analize.
- 7.34. Operația de prelevare trebuie să se efectueze în spații definite și conform procedurilor menite să prevină contaminarea materialului prelevat și contaminarea altor materiale.
- 7.35. Recipientele din care se prelevează trebuie să se deschidă cu atenție și ulterior să se închidă. Acestea trebuie marcate pentru a indica faptul că de acolo s-a prelevat.

#### **7.4. Depozitarea**

- 7.40. Materialele trebuie să fie manipulate și depozitate astfel încât să se prevină degradarea, contaminarea și contaminarea încrucișată.
- 7.41. Materialele ambalate în saci, pungi sau cutii nu trebuie depozitate pe podea și, când este posibil, trebuie depărtate corespunzător pentru a permite curățarea și inspectarea.
- 7.42. Materialele trebuie depozitate în condiții și pentru o perioadă care să nu le afecteze negativ calitatea și trebuie în mod normal controlate astfel încât cel mai vechi stoc să fie folosit primul.
- 7.43. Unele materiale, păstrate în recipiente corespunzătoare, pot fi depozitate în aer liber, cu condiția ca etichetele de identificare să rămână lizibile, iar recipientele să fie curățate adecvat înainte de deschidere și de folosire.
- 7.44. Materialele respinse trebuie să fie identificate și controlate într-un sistem de carantină menit să prevină folosirea lor neautorizată în fabricație.

#### **7.5. Re-evaluarea**

- 7.50. Materialele trebuie re-evaluate pentru a determina dacă sunt corespunzătoare pentru folosire (ex. după depozitare îndelungată sau după expunere la căldură sau umiditate).

### **8. PRODUCȚIA ȘI CONTROALELE ÎN PROCES**

#### **8.1 Operații de producție**

- 8.10. Materiile prime pentru fabricația produselor intermediare și a IFA trebuie cântărite sau măsurate în condiții corespunzătoare, care să nu le afecteze capacitatea de a fi folosite. Instrumentele de cântărire și măsurare trebuie să aibă precizie adecvată pentru scopul propus.
- 8.11. Dacă un material este subdivizat pentru a fi folosit ulterior în operații de producție, noul recipient în care se păstrează materialul trebuie să fie adecvat și trebuie să fie identificat cu următoarele informații:
- numele materialului și/sau codul articolului;
  - numărul primit la recepție sau la control;
  - greutatea sau cantitatea de material din noul recipient; și
  - data de re-evaluare sau de retestare, dacă e cazul.
- 8.12. Operațiile critice de cântărire, măsurare sau subdivizare trebuie să fie asistate sau să facă subiectul unui control echivalent. Înaintea folosirii, personalul din producție trebuie să verifice dacă materialele sunt cele specificate în înregistrarea seriei de fabricație pentru produsul intermediar sau IFA respectiv.

- 8.13. Alte activități critice trebuie asistate sau supuse unui control echivalent.
- 8.14. Randamentele obținute trebuie comparate cu cele scontate în etapele desemnate ale procesului de producție. Randamentele scontate, cu limitele corespunzătoare, trebuie să fie stabilite pe baza rezultatelor de laborator, a celor obținute la scară pilot sau a rezultatelor de fabricație. Deviațiile randamentelor, asociate cu etape critice din proces, trebuie să fie investigate pentru a determina impactul sau posibilul impact al acestora asupra calității seriilor respective.
- 8.15. Orice deviație trebuie documentată și justificată. Orice deviație critică trebuie să fie investigată.
- 8.16. Statutul principalelor echipamente din proces trebuie să fie indicat fie individual pe echipamente, fie prin documentație adecvată, prin sisteme de control computerizate sau prin mijloace alternative.
- 8.17. Materialele care vor fi reprocesate sau reprelucrate trebuie să fie controlate adecvat pentru a preveni folosirea neautorizată.

## **8.2. Limite de timp**

- 8.20. Dacă în instrucțiunea standard de producție (de văzut 6.41) sunt specificate limite de timp, aceste limite de timp trebuie să fie respectate pentru a asigura calitatea produselor intermediare și a IFA. Deviațiile trebuie să fie documentate și evaluate. Limitele de timp nu sunt necesare când se procesează până la o valoare țintă (ex. ajustarea pH-ului, hidrogenarea, uscarea conform specificației predeterminate), deoarece realizarea reacțiilor sau a etapelor din proces este determinată de prelevarea și testarea în proces.
- 8.21. Produsele intermediare reținute pentru procesare ulterioară trebuie depozitate în condiții adecvate pentru a se asigura că sunt corespunzătoare pentru folosire.

## **8.3. Prelevare și controale în proces**

- 8.30. Trebuie stabilite proceduri scrise pentru a monitoriza evoluția și controlul desfășurării etapelor din proces care produc variabilitate în caracteristicile calității produselor intermediare și a IFA. Controalele în procese și criteriile lor de acceptabilitate trebuie să fie definite pe baza informațiilor obținute în etapa de dezvoltare sau din datele istorice.
- 8.31. Criteriile de acceptabilitate, tipul și extinderea testării pot depinde de natura produsului intermediar sau a IFA fabricate, de reacția sau etapa din procesul în desfășurare și de gradul în care procesul determină variabilitate în calitatea produsului. În timpul etapelor inițiale ale procesului se pot efectua controale în proces mai puțin stricte, dar în etapele de procesare avansate (de ex. etapele de izolare și purificare) se impun controale mai stricte.
- 8.32. Controalele critice în proces (și monitorizarea procesului critic), incluzând punctele și metodele de control, trebuie stabilite în scris și aprobate de unitatea/unitățile de calitate.
- 8.33. Controalele în proces pot fi efectuate de către personal calificat din departamentul de producție și procesul poate fi ajustat fără aprobarea prealabilă a unității/ unităților de calitate, dacă ajustările sunt făcute în limite prestabilite aprobate de unitatea/unitățile de calitate. Toate testele și rezultatele trebuie să fie pe deplin documentate, ca parte a înregistrării seriei.
- 8.34. Metodele de prelevare în proces, a produselor intermediare și a IFA trebuie să fie detaliate în proceduri scrise. Planurile și procedurile de prelevare trebuie să se bazeze pe practici de prelevare științifice.
- 8.35. Prelevarea în proces trebuie să se desfășoare conform procedurilor întocmite încât să prevină contaminarea materialului prelevat și a altor produse intermediare sau IFA. Trebuie stabilite proceduri pentru a se asigura integritatea probelor după prelevare.

8.36. Investigațiile, în cazul rezultatelor în afara specificațiilor, nu sunt în mod normal necesare pentru testele în proces care se efectuează pentru monitorizarea și/sau ajustarea procesului.

#### **8.4. Amestecarea seriilor de produse intermediare sau IFA**

8.40. În înțelesul prezentului ghid, amestecarea este definită ca procesul de combinare a materialelor conform aceleiași specificații pentru a produce un produs intermediar sau IFA omogene. Amestecarea în timpul procesului a fracțiunilor din serii individuale (ex. colectarea câtorva încărcături de centrifugă dintr-o singură serie de cristalizare) sau combinarea fracțiunilor din câteva serii pentru o procesare ulterioară, sunt considerate a fi parte a procesului de producție și nu este considerată amestecare.

8.41. Seriile cu rezultate în afara specificațiilor nu trebuie amestecate cu alte serii în scopul respectării specificațiilor. Fiecare serie introdusă în amestec trebuie să fie fabricată utilizând un proces stabilit, trebuie să fie testată individual și să îndeplinească specificațiile înainte de amestecare.

8.42. Operațiile de amestecare acceptabile includ, dar nu se limitează la:

- Amestecarea seriilor mici pentru creșterea mărimii seriei;
- Amestecarea cozilor (cum ar fi cantități relativ mici dintr-un material izolat) din serii ale aceluiași produs intermediar sau IFA pentru a forma o singură serie.

8.43. Procesele de amestecare trebuie controlate și documentate adecvat, iar seria amestecată trebuie testată pentru verificarea conformității cu specificațiile stabilite, când este cazul.

8.44. Înregistrarea seriei corespunzătoare cu procesul de amestecare trebuie să permită trasabilitatea până la seriile individuale care formează amestecul.

8.45. Când proprietățile fizice ale unei IFA sunt critice (de ex. IFA care se intenționează a fi folosite pentru forme solide orale sau suspensii), operațiile de amestecare trebuie validate pentru a demonstra omogenitatea seriei combinate. Validarea trebuie să includă testarea proprietăților critice (ex. distribuția mărimii particulelor, densitatea înainte și după tasare), care pot fi afectate de procesul de amestecare.

8.46. Dacă amestecarea poate influența negativ stabilitatea, trebuie să se efectueze testarea stabilității seriilor amestecate final.

8.47. Data de expirare sau de retestare a seriei amestecate trebuie să se bazeze pe data de fabricație a celei mai vechi cozi sau serii din amestec.

#### **8.5. Controlul contaminării**

8.50. Materialele reziduale pot fi preluate în serii succesive ale aceluiași produs intermediar sau IFA, dacă există un control adecvat. Exemplele includ reziduul care aderă de peretele micronizatorului, stratul rezidual de cristale umede rămas în centrifugă după descărcare și descărcarea incompletă de fluide sau cristale din vasele folosite în proces la transferul materialului în etapa următoare de proces. Aceste reziduuri nu trebuie să conducă la contaminarea cu agenți de degradare sau microbiană, care pot altera în mod negativ profilul stabilit al impurităților IFA.

8.51. Operațiile de producție trebuie efectuate astfel încât să se prevină contaminarea produselor intermediare sau a IFA de către alte materiale.

8.52. La manipularea IFA după purificare trebuie să se ia măsuri de precauție pentru evitarea contaminării.



## **9. AMBALAREA ȘI ETICHETAREA PENTRU IDENTIFICARE A IFA ȘI A PRODUSELOR INTERMEDIARE**

### **9.1. Generalități**

- 9.10. Trebuie să existe proceduri scrise care să detalieze recepția, identificarea, carantina, prelevarea, examinarea și/sau testarea, eliberarea, și manipularea materialelor de ambalare și etichetare.
- 9.11. Materialele de ambalare și etichetare trebuie să fie conforme cu specificațiile stabilite. Cele care nu corespund acestor specificații trebuie respinse pentru a preveni folosirea lor în operații pentru care sunt necorespunzătoare.
- 9.12. Trebuie să se păstreze înregistrări ale fiecărui transport de etichete și materiale de ambalare, care să dovedească recepția, examinarea sau testarea și dacă sunt acceptate sau respinse.

### **9.2. Materiale de ambalare**

- 9.20. Recipientele trebuie să asigure o protecție adecvată împotriva deteriorării sau contaminării produselor intermediare sau IFA care se pot produce în timpul transportului și depozitării recomandate.
- 9.21. Recipientele trebuie să fie curate și, în cazul în care natura produsului intermediar sau a IFA indică acest lucru, igienizate în vederea asigurării că sunt adecvate scopului propus. Aceste recipiente nu trebuie să reacționeze, să adsorbă sau să absoarbă astfel încât să altereze calitatea produsului intermediar sau a IFA peste limitele specificate.
- 9.22. Dacă recipientele sunt refolosite, acestea trebuie curățate conform procedurilor documentate și toate etichetele anterioare trebuie să fie îndepărtate sau șterse.

### **9.3. Emiterea și controlul etichetelor**

- 9.30. Accesul în spațiile de păstrare a etichetelor trebuie limitat la personalul autorizat.
- 9.31. Trebuie să fie folosite proceduri pentru reconcilierea cantităților de etichete emise, folosite și returnate și pentru evaluarea discrepanțelor găsite între numărul recipientelor etichetate și numărul etichetelor emise. Asemenea discrepanțe trebuie investigate, iar investigația trebuie aprobată de unitatea/unitățile de calitate.
- 9.32. Toate etichetele în plus, având incipționate numerele de serie sau alte elemente specifice seriei, trebuie distruse. Etichetele returnate trebuie să fie păstrate și depozitate astfel încât să se prevină amestecările și să se permită identificarea corespunzătoare.
- 9.33. Etichetele învechite sau perimate trebuie să fie distruse.
- 9.34. Dispozitivele de inscripționare folosite la tipărirea etichetelor pentru operațiile de ambalare trebuie controlate, pentru a se asigura că toate inscripționările sunt conforme cu inscripționarea specificată în înregistrarea seriei de producție.
- 9.35. Etichetele tipărite pentru o serie trebuie atent examinate privind identificarea corectă și conformitatea cu specificațiile din înregistrarea standard a producției. Rezultatele acestei examinării trebuie să fie documentate.
- 9.36. O etichetă tipărită, reprezentativă pentru cele folosite trebuie să fie inclusă în dosarul seriei de producție.

### **9.4. Operații de ambalare și etichetare**

- 9.40. Trebuie să existe proceduri documentate întocmite astfel încât să asigure că sunt folosite materiale de ambalare și etichete corecte.
- 9.41. Operațiile de etichetare trebuie să fie realizate astfel încât să se prevină amestecările. Trebuie să existe o separare fizică sau spațială între operațiile care implică diferite produse intermediare sau IFA.

- 9.42. Etichetele aplicate pe recipientele cu produse intermediare sau cu IFA trebuie să indice numele sau codul de identificare, numărul seriei produsului și condițiile de depozitare, atunci când asemenea informații sunt critice pentru asigurarea calității produsului intermediar sau a IFA.
- 9.43. Dacă se intenționează ca produsul intermediar sau IFA să fie transferat în exterior, ieșind de sub responsabilitatea sistemului de management al fabricantului, pe etichetă trebuie menționate numele și adresa fabricantului, cantitatea conținutului și condițiile speciale de transport și orice alte cerințe legale. Pentru produsele intermediare sau IFA cu dată de expirare, aceasta trebuie indicată pe etichetă și în certificatul de analiză. Pentru produsele intermediare sau IFA cu dată de retestare, aceasta trebuie indicată pe etichetă și/sau în certificatul de analiză.
- 9.44. Facilitățile pentru ambalare și etichetare trebuie să fie inspectate imediat înainte de folosire pentru a se asigura că toate materialele care nu sunt necesare pentru următoarele operații de ambalare au fost îndepărtate. Această examinare trebuie să fie documentată în înregistrările seriei de fabricație, în registrul facilității sau în alt sistem de documentare.
- 9.45. Produsele intermediare sau IFA ambalate și etichetate trebuie să fie examinate pentru a se asigura că recipientele și ambalajele seriei au eticheta corectă. Această examinare trebuie să facă parte din operația de ambalare. Rezultatele acestor examinări trebuie să fie înregistrate în dosarul seriei de producție și de control.
- 9.46. Recipientele cu produse intermediare sau cu IFA care sunt transportate în exterior, ieșind de sub responsabilitatea fabricantului, trebuie sigilate într-un mod în care, dacă sigiliul este rupt sau lipsește, recepționarul să se sesizeze asupra posibilității alterării conținutului.

## **10. DEPOZITARE ȘI DISTRIBUȚIE**

### **10.1. Proceduri de depozitare**

- 10.10. Trebuie să fie disponibile facilități pentru depozitarea tuturor materialelor în condiții corespunzătoare (de ex. temperatură și umiditate controlate când este necesar). Trebuie să se păstreze înregistrări ale acestor condiții, dacă ele sunt critice pentru păstrarea caracteristicilor materialului.
- 10.11. Dacă nu există un sistem alternativ pentru prevenirea utilizării neintenționate și neautorizate a materialelor aflate în carantină, respinse, returnate sau retrase, trebuie să fie stabilite zone separate de depozitare pentru depozitarea temporară a acestora până când va fi luată decizia privind viitorul lor.

### **10.2. Proceduri de distribuție**

- 10.20. IFA și produsele intermediare trebuie eliberate pentru distribuție către terți numai după ce au fost eliberate de către unitatea/unitățile de calitate. IFA și produsele intermediare pot fi transferate în carantină într-o altă unitate sub controlul acestei companii, când există autorizarea unității/unităților de calitate și dacă se efectuează controale și se întocmește documentație adecvată.
- 10.21. IFA și produsele intermediare trebuie transportate astfel încât să nu fie afectată în sens negativ calitatea acestora.
- 10.22. Pe etichetă trebuie menționate condițiile speciale de transport sau de depozitare pentru un IFA sau un produs intermediar.
- 10.23. Producătorul trebuie să se asigure că beneficiarul de contract (contractor) pentru transportul IFA sau al produselor intermediare cunoaște și respectă condițiile corespunzătoare de transport și depozitare.
- 10.24. Trebuie stabilit un sistem prin care distribuția fiecărei serii de produs intermediar și/sau IFA să poată fi ușor determinată astfel încât să se permită retragerea ei.

## **11. CONTROALE DE LABORATOR**

### **11.1. Controale generale**

- 11.10. Unitatea/unitățile de calitate independentă/independente trebuie să aibă la dispoziție sa facilități de laborator adecvate.
- 11.11. Trebuie să existe proceduri documentate care să descrie prelevarea, testarea, aprobarea sau respingerea materialelor, înregistrarea și păstrarea datelor de laborator. Înregistrările de laborator trebuie să fie păstrate în conformitate cu Secțiunea 6.6.
- 11.12. Toate specificațiile, planurile de prelevare și procedurile de testare trebuie să fie argumentate din punct de vedere științific și adecvate, pentru a asigura că materiile prime, produsele intermediare, IFA, etichetele și materialele de ambalare sunt conforme cu standardele de calitate și/sau puritate stabilite. Specificațiile și procedurile de testare trebuie să fie corespunzătoare celor cuprinse în dosarul de autorizare de punere pe piață. Pot exista și specificații în plus față de cele din dosarul de autorizare de punere pe piață. Specificațiile, planurile de prelevare și procedurile de testare, inclusiv schimbările lor, trebuie întocmite de unitatea organizatorică adecvată și verificate și aprobate de unitatea/unitățile de calitate.
- 11.13. Trebuie stabilite specificații adecvate pentru IFA, în conformitate cu standardele acceptate și în acord cu procesul de fabricație. Specificațiile trebuie să includă un control al impurităților (de ex. impurități organice, impurități anorganice și solvenți reziduali). Dacă IFA are o specificație pentru puritate microbiologică, trebuie stabilite și respectate limite de acțiune corespunzătoare pentru numărul total de microorganisme și pentru organismele nepermise. Dacă IFA are o specificație pentru endotoxine, trebuie stabilite și respectate limite de acțiune adecvate.
- 11.14. Controalele de laborator trebuie urmărite și documentate în momentul efectuării. Orice abatere de la procedurile descrise mai sus trebuie să fie documentată și justificată.
- 11.15. Orice rezultat obținut în afara specificației trebuie investigat și documentat în conformitate cu o procedură. Această procedură trebuie să includă analiza datelor, evaluarea existenței sau nu a unei probleme importante, stabilirea sarcinilor pentru acțiunile corective și concluzii. Orice re-prelevare și/sau retestare după obținerea rezultatelor în afara specificației trebuie să se efectueze conform unei proceduri documentate.
- 11.16. Reactivii și soluțiile standard trebuie preparate și etichetate urmând proceduri scrise. Data de valabilitate trebuie aplicată, după caz, reactivilor analitici sau soluțiilor standard.
- 11.17. Trebuie să se obțină standarde de referință primare corespunzătoare pentru fabricația IFA. Sursa fiecărui standard de referință primar trebuie să fie documentată. Trebuie să se păstreze înregistrări ale utilizării și depozitării fiecărui standard de referință primar, conform cu recomandările furnizorului. Standardele de referință primare obținute dintr-o sursă oficial recunoscută sunt în mod normal folosite fără a fi testate dacă sunt depozitate în condiții conforme cu recomandările furnizorului.
- 11.18. Când un standard de referință primar nu este disponibil dintr-o sursă recunoscută oficial, trebuie stabilit un „standard primar intern”. Trebuie să se efectueze teste corespunzătoare pentru a stabili pe deplin identitatea și puritatea standardului de referință primar. Trebuie păstrată documentația adecvată a acestor teste.
- 11.19. Standardele de referință secundare trebuie să fie preparate, identificate, testate, aprobate și depozitate corespunzător. Înaintea primei utilizări trebuie să se determine conformitatea fiecărei serii de standard de referință secundar, prin comparație cu un standard de referință primar. Fiecare serie de standard de referință secundar trebuie să fie recalificată periodic conform unui protocol scris.

## 11.2. Testarea produselor intermediare și a IFA

- 11.20. Pentru fiecare serie de produs intermediar sau IFA trebuie să se efectueze teste de laborator adecvate pentru a determina conformitatea cu specificațiile.
- 11.21. În mod normal, pentru fiecare IFA, trebuie stabilit un profil al impurităților, care să descrie impuritățile identificate și neidentificate, prezente într-o serie caracteristică, produsă printr-un proces de producție specific, controlat. Profilul impurităților trebuie să includă identificarea sau unii parametri analitici calitativi (de ex. timpul de retenție), limita fiecărei impurități observate și clasificarea fiecărei impurități identificate (de ex. anorganică, organică, solvent). În mod normal, profilul impurităților depinde de procesul de producție și de originea IFA. De obicei, profilele impurităților nu sunt necesare pentru IFA având origine vegetală sau țesuturi de animale. Considerații despre biotehnologie sunt cuprinse în Ghidul ICH Q6B.
- 11.22. Profilul impurităților trebuie comparat la intervale corespunzătoare cu cel din dosarul de autorizare de punere pe piață depus la autoritatea competentă sau cu datele din istoricul seriilor anterioare pentru a observa schimbări ale IFA, provenind din modificări ale materiilor prime, ale parametrilor de operare ai echipamentelor sau ale procesului de producție.
- 11.23. Când este specificată calitatea microbiană, trebuie să se efectueze teste microbiologice adecvate pe fiecare serie de produs intermediar și IFA.

## 11.3. Validarea procedurilor analitice – de văzut Secțiunea 12.

### 11.4. Certificate de analiză

- 11.40. La cerere, trebuie să fie emise, pentru fiecare serie de produs intermediar sau IFA, certificate de analiză originale.
- 11.41. Certificatul de analiză trebuie să conțină informații despre numele produsului intermediar sau a IFA, inclusiv unde este cazul calitatea, numărul seriei și data eliberării. Pentru produsele intermediare sau IFA cu dată de expirare, aceasta trebuie menționată pe etichetă și în certificatul de analiză. Pentru produsele intermediare sau IFA cu dată de retestare, aceasta trebuie menționată pe etichetă și/sau în certificatul de analiză.
- 11.42. Certificatul de analiză trebuie să conțină fiecare test efectuat conform cerințelor compendiale sau ale clientului, inclusiv limitele de acceptabilitate și rezultatele numerice obținute (dacă rezultatele testului sunt numerice).
- 11.43. Certificatele trebuie datate și semnate de către personal autorizat din unitatea de calitate și trebuie să menționeze numele, adresa și telefonul fabricantului original. Când analiza a fost efectuată de un reambalator sau de un reprocesator, certificatul de analiză trebuie să menționeze numele, adresa și numărul de telefon al reambalatorului/reprocesatorului și o referire la numele producătorului original.
- 11.44. Dacă sunt emise certificate de analiză noi de sau în numele reambalatorilor/reprocesatorilor, agenților sau intermediarilor, aceste certificate trebuie să conțină numele, adresa și numărul de telefon al laboratorului care a efectuat analiza. De asemenea, trebuie să se facă referire la numele și adresa fabricantului original și la certificatul original al seriei, a cărui copie trebuie atașată.

### 11.5. Monitorizarea stabilității IFA

- 11.50. Trebuie elaborat un program documentat de testare continuă, pentru a monitoriza stabilitatea caracteristicilor IFA, iar rezultatele trebuie folosite pentru confirmarea condițiilor corespunzătoare de depozitare și a datelor de retestare sau expirare.
- 11.51. Procedurile de testare folosite în testele de stabilitate trebuie validate și trebuie să indice stabilitatea.

- 11.52. Probele pentru stabilitate trebuie păstrate în recipiente care simulează recipientul comercializat. De exemplu, dacă IFA este comercializat în saci introduși în butoaie, probele de stabilitate pot fi ambalate în saci din același material și în butoaie la scară mai mică dintr-un material cu compoziție similară sau identică cu cei comercializați.
- 11.53. În mod normal, primele trei serii de fabricație comerciale trebuie incluse în programul de monitorizare a stabilității pentru a confirma data de retestare sau de expirare. Totuși, acolo unde datele din studiile anterioare arată că IFA rămâne stabil cel puțin doi ani, pot fi folosite mai puțin de trei serii.
- 11.54. În consecință, cel puțin o serie pe an din IFA fabricat, (cu excepția cazului când nu se produce nici o serie pe an), trebuie adăugată programului de monitorizare a stabilității și testată cel puțin anual, pentru a confirma stabilitatea.
- 11.55. Pentru IFA cu perioadă de valabilitate scurtă, testarea trebuie să se efectueze mai des. De exemplu, pentru IFA biotehnologice/biologice și pentru alte IFA cu valabilitate de un an sau mai puțin, probele de stabilitate trebuie testate lunar în primele trei luni și la intervale de trei luni după aceea. Când există date care confirmă că stabilitatea IFA nu este compromisă, poate fi luată în considerare eliminarea intervalelor specifice de testare (de ex. testare la nouă luni).
- 11.56 Unde este cazul, condițiile de depozitare pentru stabilitate trebuie să fie consecvente cu ghidurile ICH privind stabilitatea.

#### **11.6. Data de expirare și retestare**

- 11.60. Când se intenționează transferarea unui produs intermediar în afara controlului sistemului de management al calității fabricantului și, când este stabilită o dată de expirare sau de retestare, trebuie să fie disponibile informații care să susțină stabilitatea (de ex. date publicate, rezultatele testelor).
- 11.61. Data de expirare sau de retestare a unui IFA trebuie să se bazeze pe evaluarea datelor derivate din studiile de stabilitate. Practica obișnuită este de a se folosi o dată de retestare, nu o dată de expirare.
- 11.62. Datele preliminare de expirare sau retestare a IFA pot să se bazeze pe serii la scară pilot dacă (1) seriile pilot au fost fabricate folosind o metodă de fabricație și o procedură care simulează procesul final care va fi folosit la scară de fabricație industrială; și (2) calitatea IFA este reprezentativă pentru materialul care va fi realizat la scară industrială.
- 11.63. Pentru efectuarea unei retestări trebuie să se păstreze o probă reprezentativă.

#### **11.7. Contraprobe**

- 11.70. Ambalarea și păstrarea contraprobelor se fac în scopul unei viitoare evaluări a calității seriilor de IFA și nu în scopul unei viitoare testări a stabilității.
- 11.71. Contraprobele din fiecare serie de IFA, identificate corespunzător, trebuie păstrate timp de un an după data de expirare a seriei stabilită de fabricant, sau timp de trei ani după distribuția seriei, oricare dintre ele este mai lungă. În cazul IFA cu date de retestare, contraprobe similare trebuie păstrate timp de trei ani după ce seria este distribuită complet de către fabricant.
- 11.72. Contraproba trebuie să fie păstrată în același sistem de ambalare în care se păstrează IFA sau într-unul care este echivalent sau care protejează mai bine decât sistemul de ambalare comercializat. Trebuie păstrate cantități suficiente pentru efectuarea a cel puțin două analize compendiale complete sau, când nu există monografie în farmacopee, două analize complete conform specificației.

## 12. VALIDARE

### 12.1. Politica de validare

- 12.10. Întreaga politică a companiei, intențiile și abordarea validării, inclusiv validarea proceselor de producție, procedurilor de curățare, metodelor analitice, procedurilor de testare în proces, sistemelor computerizate și persoanele responsabile pentru întocmirea, verificarea, aprobarea și documentarea fiecărei faze a validării trebuie să fie documentate.
- 12.11. Parametrii/proprietățile critice trebuie, în mod normal, identificate în timpul etapei de dezvoltare sau din datele istorice, iar limitele necesare pentru o operare reproductibilă trebuie definite. Aceasta trebuie să includă:
- Definierea IFA, în termenii proprietăților critice ale produsului;
  - Identificarea parametrilor procesului care pot afecta proprietățile calitative critice ale IFA;
  - Determinarea limitei pentru fiecare parametru critic al procesului care se așteaptă a fi folosit în timpul fabricației de rutină și controlului procesului.
- 12.12. Validarea trebuie să fie extinsă la acele operații considerate critice pentru calitatea și puritatea IFA.

### 12.2 Documentația de validare

- 12.20. Trebuie să se stabilească un protocol scris de validare care să specifice cum va fi condusă validarea unui anumit proces. Protocolul trebuie să fie verificat și aprobat de către unitatea/unitățile de calitate și alte unități desemnate.
- 12.21. Protocolul de validare trebuie să specifice etapele critice din proces și criteriile de acceptabilitate, ca și tipul de validare care va fi efectuată (de ex. retrospectivă, prospectivă, concurrentă) și numărul proceselor desfășurate.
- 12.22. Trebuie să se întocmească un raport de validare cu trimitere la protocolul de validare, care să rezume rezultatele obținute, să comenteze orice deviație observată și să tragă concluziile adecvate, inclusiv să recomande schimbări pentru corectarea deficiențelor.
- 12.23. Orice variație de la protocolul de validare trebuie să fie documentată cu justificarea corespunzătoare.

### 12.3. Calificarea

- 12.30. Înaintea începerii activităților de validare a procesului, trebuie realizată calificarea corespunzătoare a echipamentelor critice și a sistemelor auxiliare. De obicei, calificarea se realizează efectuând următoarele activități, individual sau combinate:
- Calificarea proiectului (CPr): verificarea pe bază de documente că proiectul propus pentru facilități, echipamente sau sisteme este corespunzător scopului propus.
  - Calificarea instalării (CI): verificarea pe bază de documente că echipamentele sau sistemele așa cum au fost instalate sau modificate sunt conforme cu proiectul aprobat, cu recomandările producătorului și/sau ale folositorului.
  - Calificarea operațională (CO): verificarea pe bază de documente că echipamentele sau sistemele, așa cum au fost instalate sau modificate, funcționează în limitele anticipate.
  - Calificarea performanțelor (CP): verificarea pe bază de documente că echipamentele și sistemele auxiliare, conectate împreună, pot funcționa efectiv și reproductibil, conform metodei de procesare și a specificațiilor aprobate.

### 12.4. Concepte privind validarea de proces

- 12.40. Validarea de proces (VP) reprezintă dovada documentată că procesul care operează în parametrii stabiliți, poate să funcționeze efectiv și reproductibil, pentru a produce un

- produs intermediar sau un IFA care să îndeplinească specificațiile stabilite și atributele calității.
- 12.41. Există trei concepte privind validarea. Se preferă validarea prospectivă, dar sunt și excepții când pot fi folosite celelalte concepte; acestea și aplicabilitatea lor sunt descrise mai jos.
- 12.42. În mod normal, validarea prospectivă trebuie să se efectueze pentru toate procesele IFA, așa cum se precizează la punctul 12.12. Validarea prospectivă realizată pentru un proces de obținere a unui IFA trebuie să fie încheiată înainte de comercializarea medicamentului, fabricat cu acel IFA.
- 12.43. Validarea concurentă poate fi realizată când date din procese de producție repetate nu sunt disponibile, deoarece s-a fabricat numai un număr limitat de serii de IFA, seriile de IFA nu se produc frecvent sau seriile de IFA se produc după un proces validat care a fost modificat. Înainte de încheierea validării concurente, seriile pot fi eliberate și folosite în medicamentul distribuit comercial, pe baza atentei monitorizării și testării a seriilor de IFA.
- 12.44. Poate fi făcută o excepție pentru validarea retrospectivă, pentru procesele bine stabilite, care au fost folosite fără schimbări semnificative ale calității IFA datorate schimbărilor de materii prime, echipamente, sisteme, facilități sau procesului de producție. Un asemenea concept privind validarea poate fi folosit când:
- (1) atributele critice ale calității și parametrii critici ai procesului au fost identificați;
  - (2) au fost stabilite criterii de acceptabilitate și controale în proces adecvate;
  - (3) nu au existat eșecuri semnificative de proces/produs atribuite altor cauze decât greșeala operatorului sau defectării echipamentelor, fără legătură cu conformitatea acestora; și
  - (4) au fost stabilite profilele ale impurităților pentru IFA existent.
- 12.45. Seriile selectate pentru validarea retrospectivă trebuie să fie reprezentative pentru toate seriile realizate în timpul perioadei de verificare, incluzând orice serie care nu a îndeplinit specificațiile și, trebuie să fie în număr suficient pentru a demonstra consecvența procesului. Contraprobele pot fi testate pentru a obține date pentru validarea retrospectivă a procesului.

### **12.5. Programul de validare a procesului**

- 12.50. Numărul proceselor derulate pentru validare trebuie să depindă de complexitatea procesului sau de importanța schimbării procesului avută în vedere. Pentru validările prospectivă și concurentă trebuie folosite trei serii de producție consecutive și reușite, dar pot exista situații când, pentru a demonstra consecvența procesului (ex. procese IFA complexe sau procese IFA cu durată mare), sunt justificate derulări suplimentare ale acestuia. Pentru validarea retrospectivă, trebuie examinate datele generale din 10 până la 30 de serii consecutive, pentru a evalua consecvența procesului, dar pot fi examinate mai puține serii, dacă acest lucru se justifică.
- 12.51. Parametrii critici ai procesului trebuie să fie controlați și monitorizați în timpul studiilor de validare a procesului. Nu este necesar să fie incluși în validarea procesului parametrii care nu au legătură cu calitatea, cum ar fi variabilele controlate pentru a minimiza consumul de energie sau folosirea echipamentului.
- 12.52. Validarea de proces trebuie să confirme că profilul impurităților pentru fiecare IFA se încadrează în limitele specificate. Profilul impurităților trebuie să fie comparabil sau mai bun, decât datele istorice și, când e posibil, decât profilul determinat în timpul dezvoltării procesului sau pentru serii folosite în studii clinice și toxicologice inițiale.

## 12.6. Analiza periodică a sistemelor validate

12.60. Sistemele și procesele trebuie să fie evaluate periodic, pentru a verifica dacă mai operează într-un mod valid. În mod normal, nu este nevoie de revalidare dacă nu au fost aduse schimbări semnificative sistemului sau procesului și dacă o analiză a calității confirmă că sistemul sau procesul produce, cu consecvență, material care îndeplinește specificațiile.

## 12.7. Validarea curățării

12.70. În mod normal, procedurile de curățare trebuie validate. În general, validarea curățării trebuie adresată situațiilor sau etapelor din proces în care contaminarea sau resturile de materiale au cel mai mare risc pentru calitatea IFA. De exemplu, în primele etape de producție poate să nu fie necesară validarea procedurilor de curățare a echipamentului în cazul în care reziduurile sunt îndepărtate prin etape ulterioare de purificare.

12.71. Validarea procedurilor de curățare trebuie să reflecte modul real de folosire a echipamentului. Dacă mai multe IFA sau produse intermediare sunt fabricate în același echipament și echipamentul este curățat prin același proces, pentru validarea curățării poate fi selectat un produs intermediar sau un IFA reprezentativ. Această selecție trebuie să se bazeze pe solubilitate și pe dificultatea curățării iar calcularea limitei reziduale trebuie să se bazeze pe eficacitate, toxicitate și stabilitate.

12.72. Protocolul de validare a curățării trebuie să descrie echipamentul care trebuie curățat, procedurile, materialele, nivelurile acceptabile de curățare, parametrii care trebuie monitorizați și controlați și metodele analitice. De asemenea, protocolul trebuie să indice tipul de probe care trebuie obținute și modul în care sunt ele prelevate și etichetate.

12.73. Prelevarea trebuie să includă după caz, tamponarea, clătirea sau metode alternative (de ex. extracția directă), pentru a detecta atât reziduurile insolubile cât și pe cele solubile. Metodele de prelevare folosite trebuie să fie capabile să măsoare cantitativ nivelurile de reziduuri rămase pe suprafața echipamentului după curățare. Prelevarea prin tamponare poate fi nepractică când suprafețele care intră în contact cu produsul nu sunt ușor accesibile din cauza proiectării echipamentului și/sau a limitărilor procesului (de ex. suprafața interioară a tuburilor, țevile de transfer, tancurile reactoarelor cu orificii mici sau care manipulează materiale toxice, și echipamente mici complicate, precum micronizatoarele și microfluidizatoarele).

12.74. Trebuie să se folosească metode analitice validate, care au sensibilitatea de a detecta reziduurile sau contaminanții. Limita de detecție pentru fiecare metodă analitică trebuie să fie suficient de sensibilă pentru a detecta nivelul acceptabil stabilit de reziduu sau contaminant. Trebuie să se stabilească nivelul de recuperare care poate fi atins de metodă. Limitele de reziduuri trebuie să fie practice, realizabile, verificabile și bazate pe cel mai dăunător reziduu. Limitele se pot stabili pe baza activității farmacologice, toxicologice sau fiziologice minim cunoscute a IFA sau a celui mai dăunător component al său.

12.75. Studiile de curățare/igienizare a echipamentului trebuie să se refere la contaminarea microbiologică și cu endotoxine a acelor procese în care este necesar să se reducă încărcătura microbiană totală sau endotoxinele din IFA, sau altor procese pentru care o asemenea contaminare reprezintă o problemă (de ex. IFA nesterile folosite pentru fabricarea produselor sterile).

12.76. Procedurile de curățare trebuie să fie monitorizate la intervale corespunzătoare după validare, pentru a conferi siguranța că aceste proceduri sunt eficiente când sunt folosite în producția de rutină. Curățarea echipamentului poate fi monitorizată prin testare analitică și examinare vizuală, când este posibil. Inspecția vizuală poate să permită detectarea contaminării grosiere concentrată în spații mici, care altfel ar putea să nu fie detectată prin prelevare și/sau analiză.



**12.8. Validarea metodelor analitice**

- 12.80. Metodele analitice trebuie să fie validate, cu excepția cazului când metoda folosită este inclusă într-o farmacopee relevantă sau în alt standard de referință recunoscut. Cu toate acestea trebuie să se verifice și să se documenteze dacă toate metodele de testare folosite sunt adecvate în condițiile actuale de folosire.
- 12.81. Metodele trebuie să fie validate astfel încât să includă caracteristicile din recomandările ICH cu privire la validarea metodelor analitice. Complexitatea validării analitice efectuate trebuie să reflecte scopul analizei și etapa din procesul de producție a IFA.
- 12.82. Înainte de a începe validarea metodelor analitice trebuie să se efectueze calificarea adecvată a echipamentului analitic.
- 12.83. Trebuie să se păstreze înregistrări complete ale oricăror modificări aduse metodelor analitice validate. Asemenea înregistrări trebuie să includă motivul modificării și date corespunzătoare pentru a verifica dacă modificările conduc la rezultate la fel de exacte și demne de încredere ca și metoda stabilită.

**13. CONTROLUL SCHIMBĂRII**

- 13.10. Trebuie să se stabilească un sistem oficial de control al schimbării pentru a evalua toate schimbările care pot afecta producția și controlul produselor intermediare sau al IFA.
- 13.11. Trebuie să existe proceduri scrise care să asigure identificarea, documentarea, analiza corespunzătoare și aprobarea schimbărilor pentru materii prime, specificații, metode analitice, facilități, sisteme auxiliare, echipamente (inclusiv hardware-ul computerului), etape de proces, materiale de etichetare și ambalare și pentru software-ul computerului.
- 13.12. Orice propunere pentru schimbări relevante în BPF trebuie schițată, verificată și aprobată de către unitatea organizatorică adecvată, și trebuie verificată și aprobată de către unitatea/unitățile de calitate.
- 13.13. Trebuie să fie evaluat impactul posibil al schimbării propuse asupra calității produsului intermediar sau a IFA. O procedură de clasificare poate fi utilă în determinarea nivelului de testare, validare și documentare necesare pentru a justifica schimbările într-un proces validat. Schimbările pot fi clasificate (de ex. ca minore sau majore) în funcție de natura și mărimea lor, și de efectele pe care aceste schimbări le pot avea asupra procesului. Printr-un raționament științific trebuie să se determine ce studii de testare și validare suplimentare sunt adecvate pentru a justifica o schimbare într-un proces validat.
- 13.14. La implementarea schimbărilor aprobate trebuie să se ia măsuri pentru a se asigura că toate documentele afectate de schimbări sunt revizuite.
- 13.15. După ce schimbarea a fost implementată, trebuie să existe o evaluare a primelor serii produse sau testate după schimbare.
- 13.16. Trebuie să fie evaluată posibilitatea ca schimbările critice să afecteze datele de retestare sau de expirare stabilite. Dacă este necesar, probe din produsul intermediar sau IFA produse prin procesul modificat pot fi introduse într-un program accelerat de stabilitate și/sau pot fi adăugate programului de monitorizare a stabilității.
- 13.17. Producătorii curenți de forme dozate trebuie să fie anunțați în legătură cu schimbările procedurilor de producție și control stabilite, care pot avea impact asupra calității IFA.

**14. RESPINGERA ȘI REFOLOSIREA MATERIALELOR****14.1. Respingerea**

- 14.10. Produsele intermediare și IFA care nu respectă specificațiile stabilite trebuie identificate ca atare și menținute în carantină. Aceste produse intermediare sau IFA pot fi reprocesate sau reprelucrate după cum se descrie mai jos. Concluzia finală cu privire la materialele respinse trebuie să fie înregistrată.

## 14.2. Reprocesarea

- 14.20. În general este considerată acceptabilă introducerea unui produs intermediar sau a unui IFA, inclusiv a unuia care nu corespunde standardelor sau specificațiilor, înapoi în proces și reprocesarea prin repetarea unei etape de cristalizare sau prin alte etape de manipulare chimică sau fizică corespunzătoare (de ex. distilare, filtrare, cromatografie, măcinare), care fac parte din procesul de fabricație stabilit. Totuși, dacă o asemenea reprocesare se utilizează pentru majoritatea seriilor, ea trebuie inclusă ca etapă în procesul standard de fabricație.
- 14.21. Continuarea unei etape din proces, după ce un test de control în proces a arătat că etapa este incompletă, este considerată a fi parte a procesului normal. Aceasta nu se consideră a fi reprocesare.
- 14.22. Introducerea materialului nereacționat înapoi într-un proces și repetarea unei reacții chimice este considerată a fi reprocesare, dacă nu face parte din procesul stabilit. O astfel de reprocesare trebuie să fie precedată de o evaluare atentă a calității produsului intermediar sau a IFA care să dovedească faptul că aceasta nu este influențată negativ de posibila formare a produșilor secundari și a materialelor reacționate în exces.

## 14.3. Reprelucrarea

- 14.30. Înainte de a lua decizia de reprelucrare a seriilor care nu corespund standardelor sau specificațiilor stabilite, trebuie să se efectueze o investigație asupra motivului neconformității.
- 14.31. Seriile care au fost reprelucrate trebuie să facă obiectul unor evaluări, testări, testări ale stabilității (dacă se justifică) și unei documentări care să confirme echivalența calității produsului reprelucrat față de cea a produsului obținut prin procesul original. Validarea concurentă este, deseori, tratarea potrivită pentru operațiile de reprelucrare. Aceasta permite protocolului să definească procedura de reprelucrare, modul în care se va efectua aceasta și rezultatele așteptate. Dacă există o singură serie care va fi reprelucrată, se poate face un raport scris și seria se va elibera imediat ce este găsită acceptabilă.
- 14.32. Trebuie să se întocmească proceduri pentru compararea profilului impurităților fiecărei serii reprelucrate cu cele ale seriilor fabricate prin procesul stabilit. Atunci când metodele analitice de rutină sunt neadecvate pentru a caracteriza seria reprelucrată, trebuie să se utilizeze metode suplimentare.

## 14.4. Recuperarea materialelor și solvenților

- 14.40. Recuperarea (de ex. din soluția mamă sau din filtrate) reactanților, produselor intermediare sau a IFA este considerată acceptabilă, cu condiția ca să existe proceduri aprobate pentru recuperare și ca materialele recuperate să îndeplinească specificațiile corespunzătoare scopului declarat.
- 14.41. Solvenții pot fi recuperați și refolosiți în aceleași procese sau în procese diferite, dacă operațiile de recuperare sunt controlate și monitorizate pentru a asigura că solvenții îndeplinesc standardele adecvate, înainte de refolosire sau amestecare cu alte materiale aprobate.
- 14.42. Solvenții și reactivii proaspeți și recuperați pot fi combinați, dacă testarea adecvată a dovedit că sunt corespunzători pentru toate procesele de fabricație în care pot fi folosiți.
- 14.43. Folosirea solvenților recuperați, a soluțiilor mamă și a altor materiale recuperate trebuie să fie documentată adecvat.

## 14.5. Returnări

- 14.50. Produsele intermediare sau IFA returnate trebuie să fie identificate ca atare și puse în carantină.

- 14.51. Dacă există îndoieli asupra calității produselor intermediare și IFA, determinate de condițiile în care au fost depozitate sau transportate înaintea sau după returnarea lor sau de starea recipientelor lor, produsele intermediare sau IFA returnate, trebuie reprocessate, reperlucrate sau distruse, după caz.
- 14.52. Trebuie să se păstreze înregistrări ale produselor intermediare sau IFA returnate. Pentru fiecare returnare, documentația trebuie să includă:
- Numele și adresa destinatarului;
  - Produsul intermediar sau IFA, seria și cantitatea returnată;
  - Motivul returnării;
  - Folosirea sau distrugerea produsului intermediar sau a IFA returnat.

## **15. RECLAMAȚII ȘI RETRAGERI**

- 15.10. Toate reclamațiile legate de calitate, primite fie verbal, fie în scris, trebuie să fie înregistrate și investigate conform unei proceduri scrise.
- 15.11. Înregistrările reclamațiilor trebuie să cuprindă:
- Numele și adresa reclamantului;
  - Numele (și, unde este cazul, titlul) și numărul de telefon al persoanei care a făcut reclamația;
  - Natura reclamației (incluzând numele IFA și seria acesteia);
  - Data primirii reclamației;
  - Acțiunea întreprinsă inițial (inclusiv datele și identitatea persoanei care a efectuat acțiunea);
  - Orice acțiune ulterioară;
  - Răspunsul dat reclamantului (inclusiv data la care a fost trimis răspunsul); și
  - Decizia finală referitoare la seria sau lotul de produs intermediar sau IFA.
- 15.12. Înregistrările reclamațiilor trebuie păstrate pentru a evalua tendințele, frecvențele legate de produs și gravitatea reclamației, în vederea luării de măsuri corective suplimentare și dacă e cazul de măsuri corective imediate.
- 15.13. Trebuie să existe o procedură scrisă care să definească circumstanțele în care trebuie luată în considerare retragerea unui produs intermediar sau a unui IFA.
- 15.14. Procedura de retragere trebuie să desemneze cine trebuie implicat în evaluarea informației, cum trebuie inițiată o retragere, cine trebuie informat despre retragere și cum trebuie tratat materialul retras.
- 15.15. În eventualitatea unei situații serioase sau posibil amenințătoare pentru viață, trebuie informate autoritățile locale, naționale și/sau internaționale și trebuie să se urmeze sfatul acestora.

## **16. FABRICANȚI SUB CONTRACT (INCLUSIV LABORATOARE)**

- 16.10. Toți fabricanții sub contract (inclusiv laboratoare) trebuie să se conformeze BPF definită în prezentul ghid. O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii contaminării încrucișate și menținerii trasabilității.
- 16.11. Fabricanții sub contract (inclusiv laboratoarele) trebuie să fie evaluați de către furnizorul de contract pentru a se asigura conformitatea cu BPF a operațiilor specifice desfășurate în localurile contractate.
- 16.12. Trebuie să existe un contract scris și aprobat sau un acord oficial între furnizorul și beneficiarul de contract, care să definească în detaliu responsabilitățile BPF ale fiecărei părți, inclusiv măsurile privind calitatea.
- 16.13. Contractul trebuie să permită furnizorului de contract să auditeze facilitățile beneficiarului de contract în ceea ce privește conformitatea cu BPF.

- 16.14. Când este permisă subcontractarea, beneficiarul de contract nu trebuie să transfere unei părți terțe nici o activitate din cele încredințate lui prin contract, fără evaluarea și aprobarea anterioară a acordului, de către furnizorul de contract.
- 16.15. Înregistrările fabricației și cele de laborator trebuie păstrate în locul unde se desfășoară activitatea și trebuie să fie disponibile cu ușurință.
- 16.16. Nu trebuie să se facă schimbări în proces, echipamente, metode de testare, specificații sau alte cerințe contractuale, fără ca furnizorul de contract să fie informat și să aprobe schimbările.

## **17. AGENȚII, INTERMEDIARI, COMERCIANȚII, DISTRIBUITORII, REAMBALATORI ȘI REETICHETATORI**

### **17.1. Aplicabilitate**

- 17.10. Această secțiune se aplică oricărei părți, alta decât fabricantul original, care poate să comercializeze și/sau să ia în posesie, să reambaleze, reeticheteze, să manipuleze, să distribuie sau să depoziteze un IFA sau un produs intermediar.
- 17.11. Toți agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii și reetichetatorii trebuie să se conformeze cu BPF așa cum este definită în prezentul ghid.

### **17.2. Trasabilitatea IFA și a produselor intermediare distribuite**

- 17.20. Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii și reetichetatorii trebuie să mențină trasabilitatea completă a IFA și a produselor intermediare pe care le distribuie. Documentele care trebuie să fie păstrate și disponibile includ:
- Identitatea fabricantului original;
  - Adresa fabricantului original;
  - Ordine de achiziție;
  - Documentația de transport;
  - Documente de recepție;
  - Numele IFA sau a produsului intermediar;
  - Seria produsului dată de fabricant;
  - Înregistrările transportului și distribuției;
  - Toate certificatele de analiză autentice, inclusiv cele ale producătorului original
  - Data de retestare sau expirare.

### **17.3. Managementul calității**

- 17.30. Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să stabilească, să documenteze și să implementeze un sistem eficient de management al calității, așa cum se specifică în Secțiunea 2.

### **17.4. Reambalarea, reetichetarea și păstrarea IFA și a produselor intermediare**

- 17.40. Reambalarea, reetichetarea și păstrarea IFA și a produselor intermediare trebuie să se efectueze sub controale de BPF adecvate, după cum se stipulează în prezentul ghid, pentru evitarea amestecărilor și a pierderii identității sau purității IFA sau a produsului intermediar.
- 17.41. Reambalarea trebuie să se efectueze în condiții de ambient corespunzătoare, pentru evitarea contaminării sau a contaminării încrucișate.

### **17.5. Stabilitatea**

- 17.50. Dacă IFA sau produsul intermediar sunt reambalate într-un tip de recipient diferit de cel folosit de fabricantul IFA sau produsului intermediar, trebuie să se efectueze studii de stabilitate pentru a justifica datele de expirare sau de retestare stabilite.

**17.6. Transferul informațiilor**

- 17.60. Agenții, intermediarii, distribuitorii, reambalatorii și reetichetatorii trebuie să transfere toate informațiile referitoare la calitate sau la reglementări primite de la un fabricant de IFA sau de produs intermediar clientului și, de la client la fabricantul de IFA sau de produs intermediar.
- 17.61. Agentul, intermediarul, comerciantul, distribuitorul, reambalatorul sau reetichetatorul care furnizează IFA sau produsul intermediar clientului, trebuie să transmită numele producătorului original al IFA sau al produsului intermediar și numărul/numerele seriei furnizate.
- 17.62. Agentul trebuie, de asemenea, să furnizeze autorităților, la cerere, identitatea producătorului original al IFA sau al produsului intermediar. Producătorul original poate să răspundă autorității naționale direct sau prin agenții săi autorizați, în funcție de relația juridică dintre agenții autorizați și producătorul original al IFA sau al produsului intermediar (în acest context „autorizați” se referă la autorizați de către fabricant).
- 17.63. Trebuie îndeplinite îndrumările pentru certificate de analiză incluse în Secțiunea 11.4.

**17.7. Rezolvarea reclamațiilor și retragerilor**

- 17.70. Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să păstreze înregistrări ale reclamațiilor și retragerilor, așa cum se specifică în Secțiunea 15, pentru toate reclamațiile și rechemările care le sunt supuse atenției.
- 17.71. Dacă situația justifică, agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să verifice reclamația împreună cu fabricantul original al IFA sau al produsului intermediar, pentru a stabili dacă trebuie să se inițieze o acțiune ulterioară, fie cu alți clienți care au primit acest IFA sau produs intermediar, fie cu autoritatea națională, fie cu ambii. Investigația cauzei reclamației sau retragerii trebuie să fie condusă și documentată de către o persoană potrivită.
- 17.72. Când o reclamație se referă la fabricantul original al IFA sau al produsului intermediar, înregistrarea păstrată de agenți, intermediari, comercianți, distribuitori, reambalatori sau reetichetatori trebuie să conțină orice răspuns primit de la fabricantul original al IFA sau produsului intermediar (inclusiv date și informații furnizate).

**17.8. Rezolvarea returnărilor**

- 17.80. Returnările trebuie să fie rezolvate așa cum se specifică în Secțiunea 14.52. Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să păstreze documentația privind IFA și produsele intermediare returnate.

**18. REGULI SPECIFICE PENTRU IFA FABRICATE PRIN CULTURI DE CELULE/FERMENTAȚIE****18.1. Generalități**

- 18.10. Secțiunea 18 este menită să prevadă controale specifice pentru IFA sau produsele intermediare fabricate din culturi de celule sau prin fermentație, utilizând organisme naturale sau recombinante și care nu au fost acoperite adecvat în secțiunile anterioare. Nu se intenționează să fie o secțiune de sine-stătătoare. În general, se aplică și principiile de BPF din celelalte secțiuni ale prezentului ghid. Trebuie menționat că principiile fermentației pentru procesele „clasice” de producere a moleculelor mici și pentru procesele care utilizează organisme recombinante și ne-recombinante la producerea de proteine și/sau polipeptide sunt aceleași, deși gradul de control va fi diferit. Când este posibil, prezenta secțiune va preciza aceste diferențe. În general, gradul de control al

- proceselor biotehnologice folosite la obținerea proteinelor și a polipeptidelor este mai mare decât cel pentru procesele de fermentație clasică.
- 18.11. Termenul „proces biotehnologic” se referă la folosirea în producerea IFA, a celulelor sau a organismelor care au fost obținute sau modificate prin ADN recombinant, hibridare sau alte tehnologii. În mod normal, IFA produse prin procese biotehnologice constau din substanțe cu masă moleculară mare, cum sunt proteinele și polipeptidele, pentru care se pot găsi îndrumări specifice în prezenta Secțiune. Anumite IFA cu masă moleculară mică, precum antibioticele, aminoacizii, vitaminele și carbohidrații, pot fi produse, de asemenea, prin tehnologia ADN-ului recombinant. Gradul de control al acestor tipuri de IFA este similar cu cel folosit în fermentația clasică.
- 18.12. Termenul „fermentație clasică” se referă la procese care utilizează microorganisme existente în natură și/sau modificate prin metode convenționale (de ex. prin iradiere sau mutageneză chimică) pentru a produce IFA. În mod normal, IFA produse prin „fermentație clasică” sunt produse cu masă moleculară mică, precum antibioticele, aminoacizii, vitaminele și carbohidrații.
- 18.13. Obținerea IFA sau a produselor intermediare din culturi de celule sau fermentație, implică procese biologice, cum sunt cultivarea celulelor sau extracția și purificarea materialului din organisme vii. Este de notat că pot exista etape suplimentare ale procesului, precum modificarea fizico-chimică, care fac parte din procesul de fabricație. Materiile prime folosite (medii, componentele soluțiilor tampon) pot să asigure suportul pentru creșterea contaminanților microbieni. În funcție de sursă, de metoda de preparare și de folosirea ulterioară a IFA sau a produsului intermediar, pot fi necesare controlul încărcăturii microbiene, al contaminării virale și/sau al endotoxinelor în timpul fabricației și monitorizarea procesului în etapele adecvate.
- 18.14. Pentru asigurarea calității produsului intermediar și/sau a IFA trebuie să se stabilească controale adecvate în toate etapele fabricației. Deoarece prezentul ghid începe cu etapa culturii de celule/fermentației, etapele anterioare (de ex. banca de celule) trebuie să se efectueze sub controalele corespunzătoare ale procesului. Prezentul ghid cuprinde cultura de celule/fermentația din punctul în care o fiolă din banca de celule este folosită în fabricație.
- 18.15. Pentru a minimiza riscul de contaminare trebuie să se utilizeze echipamente și controale ale mediului adecvate. Criteriile de acceptabilitate pentru calitatea mediului și frecvența de monitorizare trebuie să depindă de etapa de producție și de condițiile producției (sisteme deschise, închise sau izolate).
- 18.16. În general, controalele procesului trebuie să țină cont de:
- Întreținerea băncii de celule „de lucru” (când este cazul);
  - Inocularea și creșterea corectă a culturii;
  - Controlul parametrilor critici de operare în timpul culturii de celule/fermentației;
  - Monitorizarea procesului pentru creșterea celulelor, viabilitate (pentru majoritatea proceselor de culturi de celule ) și productivitate, când e cazul.
  - Procedeele de recoltare și purificare care îndepărtează celulele, resturile de celule și componentele de mediu, protejând produsul intermediar sau IFA de contaminare (în special de natură microbiologică) și de pierderea calității;
  - Monitorizarea încărcăturii microbiene și, când este nevoie, a nivelelor endotoxinelor, în etapele adecvate ale producției;
  - Preocupările pentru siguranța virală, așa cum se prevede în Ghidul ICH Q5A – Calitatea produselor biotehnologice: Evaluarea siguranței virale a produselor biotehnologice derivate din familii de celule de origine umană sau animală.

18.17. Când este necesar, trebuie să se demonstreze îndepărtarea componentelor mediului, a proteinelor celulei gazdă, a altor impurități legate de proces, a impurităților legate de produs și a altor contaminanți.

### **18.2. Păstrarea băncii de celule și a înregistrărilor**

18.20. Accesul la băncile de celule trebuie să fie limitat la personalul autorizat.

18.21. Băncile de celule trebuie să fie păstrate în condiții menite să le mențină viabilitatea și să prevină contaminarea.

18.22. Trebuie să se păstreze înregistrările utilizării fiolelor din băncile de celule și ale condițiilor de depozitare.

18.23. Când este posibil, băncile de celule trebuie să fie monitorizate periodic pentru a stabili dacă sunt corespunzătoare pentru a fi folosite.

18.24. Pentru informații mai complete asupra băncii de celule trebuie avut în vedere Ghidul ICH Q5D – Calitatea produselor biotehnologice: Derivarea și caracterizarea substraturilor de celule folosite pentru obținerea produselor biotehnologice/biologice.

### **18.3. Cultura de celule /Fermentația**

18.30. Când este necesară adăugarea aseptică a substraturilor de celule, a mediului, a soluțiilor tampon și a gazelor, trebuie să se utilizeze, când este posibil, sisteme închise sau izolate. Dacă inocularea vasului inițial, transferurile ulterioare sau adăugările (de mediu, soluții tampon) se execută în vase deschise, trebuie să existe controale și proceduri, la locul respectiv, pentru a minimiza riscul contaminării.

18.31. Atunci când calitatea IFA poate fi afectată de contaminarea microbiană, manipulările în care se folosesc vase deschise trebuie să se efectueze într-o încăpere protejată biologic sau într-un mediu controlat în mod asemănător.

18.32. Personalul trebuie să fie echipat corespunzător și să își ia precauții speciale la manipularea culturilor.

18.33. Parametrii critici de operare (de ex. temperatura, pH-ul, vitezele de agitare, adăugarea gazelor, presiunea) trebuie să fie monitorizați pentru a asigura consecvența cu procesul stabilit. Creșterea celulelor, viabilitatea (pentru majoritatea proceselor culturilor de celule) și, când este posibil, productivitatea, trebuie de asemenea monitorizate. Parametrii critici variază de la un proces la altul, iar pentru fermentația clasică nu este necesar să fie monitorizați unii parametri (viabilitatea celulelor, de ex.).

18.34. Echipamentul pentru cultura de celule trebuie să fie curățat și sterilizat după folosire. După caz, echipamentul pentru fermentație trebuie să fie curățat și igienizat sau sterilizat.

18.35. Mediile de cultură trebuie să fie sterilizate înainte de folosire, când e posibil, pentru a proteja calitatea IFA.

18.36. Trebuie să existe proceduri adecvate pentru detectarea contaminării și pentru a determina cursul acțiunii care va urma. Acestea trebuie să includă proceduri pentru a determina impactul contaminării asupra produsului și cele pentru decontaminarea echipamentului și pentru revenirea lui la starea de a fi folosit în serii ulterioare. Microorganismele străine observate în timpul proceselor de fermentație trebuie să fie identificate după caz și, dacă e necesar, trebuie să se evalueze efectul prezenței lor asupra calității produsului. Rezultatele acestor evaluări trebuie să fie luate în considerare în decizia cu privire la materialul produs.

18.37. Trebuie să se păstreze înregistrări ale evenimentelor privind contaminările.

18.38. Echipamentul comun (mai multor produse) poate să necesite testări suplimentare după curățare, între campanile produselor, după caz, pentru a minimiza riscul contaminării încruciate.

#### **18.4. Recoltarea, izolarea și purificarea**

- 18.40. Etapele de recoltare, fie de îndepărtare a celulelor sau a componentelor celulare, fie de colectare a acestora după distrugere, trebuie să se efectueze în echipamente și zone proiectate astfel încât să minimizeze riscul de contaminare.
- 18.41. Procedeele de recoltare și purificare, care îndepărtează sau inactivează organismele producătoare, resturile celulare și componentele mediului (minimizând astfel degradarea, contaminarea și pierderea calității) trebuie să fie adecvate, astfel încât să asigure că produsul intermediar sau IFA are aceeași calitate.
- 18.42. Toate echipamentele trebuie să fie corect curățate și, după caz, igienizate după folosire. Se pot produce mai multe serii succesive fără curățare dacă nu este compromisă calitatea produsului intermediar sau a IFA.
- 18.43. Dacă se utilizează sisteme deschise, purificarea trebuie să se efectueze în condiții de mediu corespunzătoare, pentru păstrarea calității produsului.
- 18.44. Controale suplimentare, precum folosirea cromatografiei speciale cu rășini, sau testări suplimentare, pot fi necesare dacă echipamentul va fi folosit pentru mai multe produse.

#### **18.5. Etapele de îndepărtare/inactivare virală**

- 18.50. Pentru mai multe informații specifice, trebuie avut în vedere Ghidul ICH Q5A – Calitatea produselor biotehnologice: Evaluarea siguranței virale a produselor biotehnologice derivate din familii de celule de origine umană sau animală.
- 18.51. Etapele de îndepărtare și de inactivare virală sunt critice pentru unele procese și trebuie efectuate în cadrul parametrilor lor validați.
- 18.52. Trebuie să se ia precauțiile necesare astfel încât să se prevină eventuala contaminare virală, din etapele previrale în cele de postvirale de îndepărtare/inactivare. De aceea, procesarea deschisă trebuie să se efectueze în spații separate de alte activități de procesare și trebuie să aibă unități separate de tratare a aerului.
- 18.53. În mod normal, nu se utilizează același echipament pentru etape diferite de purificare. Totuși, dacă va fi folosit același echipament, acesta trebuie curățat și igienizat corespunzător înainte de re folosire. Trebuie să se ia precauțiile necesare pentru a preveni eventuala remanență a virusurilor (de ex. în echipament sau în mediu) din etapele anterioare.

### **19. IFA PENTRU FOLOSIRE ÎN STUDII CLINICE**

#### **19.1 Generalități**

- 19.10. Nu toate controalele din secțiunile anterioare ale prezentului ghid sunt adecvate pentru fabricația unui nou IFA pentru investigație clinică, în timpul dezvoltării sale. Secțiunea 19 furnizează îndrumări specifice numai pentru aceste situații.
- 19.11. Controalele folosite în fabricația IFA folosite în studii clinice trebuie să corespundă cu etapa de dezvoltare a medicamentului care încorporează IFA. Procedeele de procesare și testare trebuie să fie flexibile, pentru a asigura schimbările, pe măsură ce cunoașterea procesului avansează și testarea clinică a medicamentului progresează, de la studiile preclinice către cele clinice. Odată ce dezvoltarea medicamentului ajunge în faza în care IFA este produs pentru a fi folosit în medicamente pentru studii clinice, fabricanții trebuie să se asigure că IFA sunt fabricate în facilități corespunzătoare, utilizând procedee adecvate de producție și control, pentru a asigura calitatea IFA.

#### **19.2. Calitatea**

- 19.20. Conceptele de BPF corespunzătoare trebuie să fie aplicate în producerea IFA pentru folosire în studii clinice, cu un mecanism adecvat de aprobare a fiecărei serii.



- 19.21. Trebuie să se stabilească o unitate/unități de control, independentă/independente de producție, pentru aprobarea sau respingerea fiecărei serii de IFA pentru folosire în studii clinice.
- 19.22. Unele dintre funcțiunile de testare efectuate în mod obișnuit de unitatea/unitățile de control, pot fi efectuate în alte unități organizatorice.
- 19.23. Măsurile de control trebuie să includă un sistem de testare a materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare și a IFA.
- 19.24. Trebuie să fie evaluate problemele de fabricație și cele de control.
- 19.25. Etichetarea IFA care vor fi folosite în studii clinice trebuie să fie controlată adecvat și trebuie să identifice materialul ca fiind pentru investigație clinică.

### **19.3. Echipamente și facilități**

- 19.30. În timpul tuturor fazelor dezvoltării clinice, inclusiv în timpul utilizării facilităților sau laboratoarelor la scară mică pentru fabricația seriilor de IFA pentru folosire în studii clinice, trebuie să existe proceduri în locul respectiv, care să asigure că echipamentul este calibrat, curat și corespunzător pentru scopul său.
- 19.31. Procedurile pentru folosirea facilităților trebuie să asigure că materialele sunt manipulate într-un mod care să minimizeze riscul contaminării și al contaminării încrucișate.

### **19.4. Controlul materiilor prime**

- 19.40. Materiile prime folosite la producerea IFA pentru utilizare în studii clinice trebuie să fie evaluate prin testare sau să fie primite cu analiza furnizorului și supuse testelor de identificare.
- 19.41. În unele situații, conformitatea unei materii prime poate fi determinată înainte de folosire, mai degrabă pe baza acceptării reacțiilor la scară mică, decât numai pe baza testării analitice.

### **19.5. Producție**

- 19.50. Producerea IFA pentru folosire în studii clinice trebuie să fie documentată în caiete de laborator, în înregistrările seriilor sau prin alte mijloace adecvate. Aceste documente trebuie să includă informații despre folosirea materialelor, echipamentelor, proceselor de producție și observații științifice.
- 19.51. Randamentele scontate pot avea variații mai mari și pot fi mai puțin definite decât cele folosite în procesele comerciale. Investigațiile asupra variațiilor randamentelor nu sunt necesare.

### **19.6. Validarea**

- 19.60. Validarea procesului de producere a IFA pentru folosire în studii clinice este în mod normal neadecvată, atunci când este produsă o singură serie de IFA sau când schimbările procesului în timpul dezvoltării IFA fac reproducerea seriei dificilă sau inexactă. Combinația de controale, calibrări și, când este cazul, calificarea echipamentului, asigură calitatea IFA în timpul acestei faze de dezvoltare.
- 19.61. Validarea procesului trebuie să se facă conform Secțiunii 12, când seriile sunt produse pentru comercializare, chiar și când asemenea serii sunt produse la scară pilot sau la scară mică.

### **19.7. Schimbările**

- 19.70. Schimbările sunt de așteptat în timpul dezvoltării, pe măsură ce cunoștințele se aprofundează și producția crește. Fiecare schimbare în producție, în specificații sau în procedeele de testare trebuie să fie înregistrată corespunzător.

### 19.8. Controale de laborator

- 19.80. Dacă metodele analitice efectuate pentru evaluarea seriei de IFA pentru studii clinice nu sunt încă validate, acestea trebuie să fie fundamentate științific.
- 19.81. Trebuie să existe un sistem pentru păstrarea contraprobelor tuturor seriilor. Acest sistem trebuie să asigure că o cantitate suficientă din fiecare contraprobă este păstrată un timp adecvat după aprobarea, terminarea sau întreruperea unei solicitări de autorizare de punere pe piață.
- 19.82. Datele de expirare și retestare, așa cum se definește în Secțiunea 11.6, se aplică IFA existente folosite în studiile clinice. Pentru IFA noi, Secțiunea 11.6 nu se aplică în mod normal în stadiile inițiale ale studiilor clinice.

### 19.9. Documentația

- 19.90. Trebuie să se aplice un sistem care să asigure că informația obținută în timpul dezvoltării și fabricației IFA pentru folosire în studii clinice este documentată și disponibilă.
- 19.91. Dezvoltarea și implementarea metodelor analitice folosite pentru a susține eliberarea seriei de IFA pentru folosire în studii clinice trebuie să fie documentate adecvat.
- 19.92. Trebuie să se utilizeze un sistem de păstrare a înregistrărilor și documentelor de producție și control. Acest sistem trebuie să asigure că înregistrările și documentele sunt păstrate un timp corespunzător după aprobarea, terminarea sau întreruperea unei solicitări de autorizare de punere pe piață.

## 20. GLOSAR

### *Adjuvanți de proces*

Materiale, excluzând solvenții, folosite ca adjuvanți în fabricația unui produs intermediar sau a unui IFA care nu participă ele însele într-o reacție chimică sau biologică (ex. filtru suplimentar, cărbune activat etc).

### *Asigurarea calității (AC)*

Suma acordurilor stabilite în scopul asigurării că toate IFA au calitatea cerută de folosirea lor și că toate sistemele de calitate sunt respectate.

### *Calibrare*

Demonstrarea că un anumit instrument sau dispozitiv produce rezultate în limitele specificate, prin comparație cu cele produse de o referință sau un standard, într-un domeniu corespunzător de măsurători.

### *Calificare*

Acțiunea de dovedire și documentare că echipamentul sau sistemele auxiliare sunt instalate corect, funcționează corect și conduc, în fapt, la rezultatele așteptate. Calificarea face parte din validare, dar numai etapele de calificare individuale nu constituie validarea procesului.

### *Carantină*

Statutul materialelor izolate fizic sau prin orice alt mijloc eficient depinzând de decizia de aprobare sau respingere a lor.

### *Contaminare*

Introducerea nedorită a impurităților de natură chimică, microbiologică, sau a altor materiale străine, în sau dintr-o materie primă, produs intermediar sau IFA în timpul producției, prelevării, ambalării sau reambalării, depozitării sau transportului.

### *Contaminare încrucișată*

Contaminarea unui material sau produs cu un alt material sau produs.

**Controlul calității (CC)**

Verificarea sau testarea îndeplinirii specificațiilor.

**Control în proces**

Verificări efectuate în timpul producției, pentru a monitoriza și, dacă este cazul, a ajusta procesul și/sau pentru a asigura că produsul intermediar sau IFA corespund specificațiilor.

**Controlul procesului**

De văzut Control în proces

**Criteriu de acceptabilitate**

Limite numerice, intervale sau orice alte măsuri corespunzătoare pentru acceptarea rezultatelor testului.

**Critic**

Describe o etapă din proces, o condiție din proces, o cerință a unui test sau orice alt parametru sau articol relevant, care trebuie să fie controlate în cadrul unor criterii predeterminate, pentru a asigura că IFA își îndeplinește specificațiile.

**Dată de expirare**

Data inscripționată pe recipientul/eticheta unui IFA, indicând timpul în care se anticipează că IFA rămâne în specificațiile stabilite pe durata de valabilitate, dacă este păstrată în condiții corespunzătoare și după care nu mai trebuie folosită.

**Dată de retestare**

Data la care un material trebuie reexaminat pentru a asigura că este încă adecvat pentru folosire.

**Deviație**

Abaterea de la o instrucțiune aprobată sau de la un standard stabilit.

**Fabricant sub contract**

Un fabricant care execută anumite etape ale fabricației în numele fabricantului original.

**Fabricație**

Toate operațiile de recepție a materialelor, producție, ambalare, reambalare, etichetare, reetichetare, controlul calității, eliberare, depozitare și distribuție a IFA și controalele asociate.

**Impuritate**

Orice component prezent în produsul intermediar sau în IFA, care nu este entitatea dorită.

**Ingredient farmaceutic activ (IFA) (sau substanță medicamentoasă)**

Orice substanță sau amestec de substanțe care se intenționează a fi folosite în fabricația unui medicament și care, atunci când sunt folosite în fabricarea unui medicament, devin un ingredient activ al medicamentului. Asemenea substanțe trebuie să furnizeze activitate farmacologică sau alt efect direct în diagnosticul, vindecarea, ameliorarea, tratamentul sau prevenirea bolilor sau să afecteze structura și funcționarea organismului.

**Încărcătură microbiană**

Nivelul și tipul (nedorit sau nu) de microorganisme care pot fi prezente în materiile prime, în „materiile prime pentru IFA”, în produsele intermediare sau în IFA. Încărcătura microbiană nu trebuie considerată contaminare decât în cazul depășirii nivelurilor sau al identificării unor microorganisme nedorite.

**Lot**

De văzut Serie.

**Material**

Un termen general folosit pentru a desemna materiile prime („materiile prime pentru IFA”, reactivi, solvenți), adjuvanții, produsele intermediare, IFA, materialele de ambalare și etichetare.

**Material de ambalare**

Orice material destinat să protejeze un produs intermediar sau un IFA în timpul depozitării și transportului.

**Materie primă**

Un termen general folosit pentru a denumi „materiile prime pentru IFA”, reactivii și solvenții care se intenționează a fi folosiți pentru obținerea unui produs intermediar sau al unui IFA.

**„Materie primă pentru IFA”**

O materie primă, produs intermediar sau un IFA care este folosit în fabricarea unui IFA și care este încorporat ca un fragment structural semnificativ în structura IFA. O „materie primă pentru IFA” poate fi un material achiziționat de la unul sau mai mulți furnizori sub contract sau acord comercial sau produs intern. În mod normal, „materiile prime pentru IFA” au proprietăți și structură chimice definite.

**Medicament**

Forma dozată în ambalajul primar în care se intenționează a fi pus pe piață (de văzut Q1A)

**Număr de lot**

De văzut Număr de serie.

**Număr de serie (sau Număr de lot)**

O combinație unică de cifre, litere și/sau simboluri care identifică o serie (sau lot) și pe baza căreia pot fi determinate istoricul producției și al distribuției.

**Procedură**

O descriere documentată a operațiilor care vor fi efectuate, a precauțiilor care trebuie luate și a măsurilor care vor fi aplicate, legate direct sau indirect de fabricația unui produs intermediar sau a unui IFA.

**Producție**

Toate operațiile implicate în obținerea unui IFA, de la recepția materialelor, trecând prin procesarea și ambalarea IFA.

**Produs intermediar**

Un material produs în timpul etapelor de procesare ale unui IFA, care suferă în continuare modificări de natură moleculară sau purificare înainte de a deveni un IFA. Produsele intermediare pot să fie izolate sau nu (Notă: acest Ghid se adresează numai acelor produse intermediare fabricate după momentul pe care unitatea de fabricație l-a definit ca fiind momentul în care începe fabricația IFA).

**Profilul impurităților**

O descriere a impurităților identificate și neidentificate prezente într-un IFA.

**Protocol de validare**

Un plan scris care precizează modul în care va fi efectuată validarea și definește criteriile de acceptabilitate. De exemplu, protocolul pentru un proces de fabricație identifică

echipamentele de procesare, parametrii de proces sau sferele de operare critice, caracteristicile produsului, prelevarea, datele testelor care trebuie colectate, numărul de programe de validare și rezultatele de testare acceptabile.

***Randamentul scontat***

Cantitatea de material sau procentul din randamentul teoretic anticipat într-o anumită etapă de producție pe baza datelor anterioare de laborator, scară pilot sau fabricație.

***Randamentul teoretic***

Cantitatea care va fi produsă într-o anumită etapă de producție, pe baza cantității de material care va fi folosită, în absența oricărui pierderi sau erori în producție.

***Reprelucrare***

Supunerea unui produs intermediar sau IFA care nu se conformează standardelor sau specificațiilor, la una sau mai multe etape de prelucrare diferite de cele prevăzute pentru procesul de fabricație stabilit, pentru a obține o calitate acceptabilă a produsului intermediar sau a IFA (de ex. recristalizarea cu un solvent diferit).

***Reprocesare***

Introducerea unui produs intermediar sau IFA, inclusiv a unuia care nu se conformează standardelor sau specificațiilor, înapoi în proces și repetarea unei etape de cristalizare sau a oricărei alte etape de manipulare fizică sau chimică adecvate (de ex. distilare, filtrare, cromatografie, măcinare), care face parte din procesul de fabricație stabilit. Continuarea unei etape din proces, după ce un test de control în proces a arătat că acea etapă este incompletă, se consideră că face parte din procesul normal și nu se consideră reprocesare.

***Semnătură***

Înregistrarea persoanei care a efectuat o anumită acțiune sau verificare. Această înregistrare poate fi cu inițiale, semnătura întreagă scrisă de mână, sigiliu personal sau semnătură electronică autenticată și sigură.

***Serie (sau Lot)***

O cantitate specifică de material produs într-un proces sau serie de procese, care se așteaptă să fie omogenă în cadrul unor limite stabilite. În cazul producției continue, o serie poate să corespundă unei fracțiuni definite a producției. Mărimea seriei poate fi definită fie printr-o cantitate fixă, fie printr-o cantitate produsă într-un interval de timp fix.

***Sistem computerizat***

Un proces sau o operație integrată într-un sistem de computere.

***Sistem de computere***

Un grup de componente de hardware și software-ul asociat, proiectat și asamblat pentru a executa o funcțiune sau un grup de funcțiuni specifice.

***Soluție mamă***

Lichidul rezidual care rămâne după procesele de cristalizare sau izolare. O soluție mamă poate să conțină materiale nereacționate, produse intermediare, concentrații ale IFA și/sau ale impurităților. Poate fi folosit pentru procesare ulterioară.

***Solvent***

Un lichid anorganic sau organic folosit drept vehicul pentru prepararea soluțiilor sau suspensiilor în fabricația unui produs intermediar sau a unei IFA.

**Specificație**

O listă de teste, referințe la proceduri analitice și criterii de acceptabilitate corespunzătoare, care pot fi limite numerice, intervale sau alte criterii pentru testul descris. Specificația stabilește setul de criterii căruia un material trebuie să i se conformeze pentru a fi considerat acceptat pentru folosirea sa intenționată. „Conformitatea cu Specificațiile“ înseamnă că materialul, când este testat în acord cu procedurile analitice listate, va îndeplini criteriile de acceptabilitate listate.

**Standard de referință primar**

O substanță pentru care s-a demonstrat, printr-un set extins de teste analitice, că este material original care ar trebui să fie de puritate înaltă. Acest standard poate fi: (1) obținut dintr-o sursă recunoscută oficial, sau (2) obținut prin sinteză independentă, sau (3) obținut dintr-un material de înaltă puritate existent, sau (4) obținut prin purificarea ulterioară a unui material existent.

**Standard de referință secundar**

O substanță de calitate și puritate stabilite, prin comparație cu un standard de referință primar, folosit ca standard de referință pentru analizele de laborator de rutină.

**Substanță medicamentoasă**

De văzut Ingredient farmaceutic activ.

**Unitatea/unitățile de calitate (control)**

O unitate organizațională independentă de producție care îndeplinește atât responsabilitățile de asigurarea calității (AC), cât și pe cele ale controlului calității (CC). Aceasta poate fi sub forma unor unități separate de AC și CC sau un singur individ sau grup, în funcție de mărimea și structura organizației.

**Validare**

Un program documentat care conferă un grad ridicat de asigurare că un proces specific, o metodă sau sistem vor produce în mod constant un rezultat care să îndeplinească criteriile de acceptabilitate pre-determinate.

**PARTEA I****CERINȚE DE BAZĂ PENTRU MEDICAMENTE****GHID PENTRU ÎNTOCMIREA DOSARULUI STANDARD AL LOCULUI DE FABRICAȚIE****I. INTRODUCERE**

- 1.1. Dosarul Standard al Locului de Fabricație (DSLFL) este întocmit de fabricant și trebuie să conțină informații specifice cu privire la politicile sistemului calității și la activitățile de asigurarea calității, la operațiile de fabricație și/sau control al calității efectuate la acel loc și orice operații integrate efectuate în clădirile adiacente sau din apropiere. Dacă la locul respectiv se efectuează numai o parte a operațiilor de fabricație, în DSLFL trebuie descrise doar acele operații, de ex. testare, ambalare, etc.

- 1.2. Atunci când DSLF este transmis Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, el trebuie să furnizeze informații clare cu privire la activitățile fabricantului în conexiune cu buna practică de fabricație (BPF) care să fie utile în supravegherea generală și în planificarea eficientă și efectuarea inspecției BPF.
- 1.3. Un DSLF trebuie să fie suficient de detaliat dar, pe cât posibil, să nu depășească aproximativ 25-30 de pagini format A4, plus anexele. De câte ori este posibil, în loc de narațiune trebuie folosite planuri simple, schițe sau planuri generale schematice. Acestea trebuie să se încadreze pe o coală format A4.
- 1.4. DSLF trebuie să facă parte din sistemul oficial de documentație a fabricantului și trebuie actualizat permanent. DSLF trebuie să aibă un număr al versiunii, data la care intră în vigoare și data la care va trebui revizuit. Trebuie să fie revizuit periodic pentru a se asigura că este permanent la zi și reprezentativ pentru activitățile curente. Fiecare Anexă poate avea o dată de intrare în vigoare individuală, permițând actualizarea sa independentă.

## **II. SCOP**

Scopul acestui Ghid este de a ajuta fabricantul de medicamente în pregătirea DSLF astfel încât acesta să fie util Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pentru planificarea și efectuarea inspecțiilor BPF.

## **III. CONȚINUTUL DOSARULUI STANDARD AL LOCULUI DE FABRICAȚIE**

### **1. INFORMAȚII GENERALE CU PRIVIRE LA COMPANIE**

#### **1.1. Detalii de contact ale firmei**

- Numele și adresa oficială a companiei;
- Numele și adresa locului de fabricație, a clădirilor și unităților de producție;
- Informații de contact ale companiei, incluzând numele și numărul de telefon pentru contact permanent în cazul existenței unor produse neconforme sau în caz de retragere;
- Numărul de identificare al locului de fabricație, ca de exemplu detalii GPS sau orice alt sistem de localizare geografică, numărul D-U-N-S (Data Universal Numbering System – un număr unic de identificare furnizat de Dun & Bradstreet) al locului de fabricație<sup>3</sup>

#### **1.2. Activități de fabricație farmaceutică, așa cum au fost ele autorizate de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale sau Autoritatea competentă din țara terță**

- O copie în Anexa 1 a autorizației de fabricație valide emisă de către autoritatea competentă, sau când este aplicabil, referința la EudraGMP. Dacă autoritatea competentă nu emite autorizații, acest lucru trebuie precizat.
- Scurtă descriere a activităților de fabricație, import, export, distribuție și alte activități așa cum au fost ele autorizate de Autoritatea Competentă (inclusiv autoritățile din țări terțe), incluzând formele dozate/activitățile autorizate;
- Tipul de produse fabricate la locul de fabricație (listate în Anexa 2) tunci când nu sunt incluse în Anexa 1 sau în EudraGMP;
- Lista inspecțiilor BPF la locul de fabricație în ultimii 5 ani, inclusiv numele/țara autorității competente care a efectuat inspecția. Dacă este disponibil, în Anexa 3 trebuie inclus certificatul BPF sau o referință la EudraGMP.

<sup>3</sup> Un număr D-U-N-S de referință este necesar pentru DSLF pentru locuri de fabricație din afara UE/SEE.

**1.3. Orice alte activități de fabricație efectuate la locul de fabricație**

- Dacă este cazul, descrieți activitățile ne-farmaceutice efectuate la locul de fabricație.

**2. SISTEMUL COMPANIEI DE MANAGEMENT AL CALITĂȚII****2.1. Descrierea sistemului calității al companiei**

- Informații cu privire la sistemul calității din companie cu referire la standardele relevante;
- Responsabilitățile legate de menținerea unui sistem al calității, inclusiv managementul la cel mai înalt nivel;
- Informații privind activitățile acreditate și certificate ale companiei, scopul acreditărilor, data și numele autorităților de notificare.

**2.2. Procedura de eliberare a produselor finite**

- Descriere detaliată a cerințelor privind calificarea (educație și experiență) a Persoanei Autorizate/Persoanei Calificate responsabile de certificarea seriei și procedurile de eliberare;
- Descriere generală a certificării seriei și procedurilor de eliberare;
- Rolul Persoanei Autorizate/Persoanei Calificate privind carantina și eliberarea produselor finite și în evaluarea conformității cu autorizația de punere pe piață;
- Aranjamentele dintre Persoanele Autorizate/Persoanele Calificate atunci când sunt implicate mai multe Persoane Autorizate/Persoane Calificate;
- Declarație referitoare la utilizarea ca strategie de control a Tehnologiei Analitice de Proces și/sau Eliberarea în timp real sau eliberarea parametrică.

**2.3. Managementul furnizorilor și al celor angajați sub contract**

- Un scurt rezumat al stabilirii/cunoașterii lanțului de distribuție și a programului de audit extern;
- O scurtă descriere a sistemului de calificare al celor care lucrează sub contract, fabricanților de substanțe farmaceutice active și al oricărui alți furnizori de materiale critice;
- Măsurile luate pentru a asigura că produsele sunt conforme cu ghidurile TSE (Transmitting animal spongiform encephalopathy);
- Măsurile luate atunci când se suspectează sau au fost identificate produse contrafăcute/falsificate, produse vrac (de ex. comprimate neambalate), substanțe farmaceutice active sau excipienți;
- Utilizarea asistenței tehnice științifice, analitice sau tehnice pentru fabricație sau analiză;
- Lista fabricanților și laboratoarelor sub contract incluzând adresele și informațiile de contact și diagrama de flux a lanțului de furnizare de servicii pentru activitățile de fabricație și control al calității; de ex. sterilizarea ambalajelor primare pentru procesele aseptice, testarea materiilor prime etc. Trebuie prezentate în Anexa 4;
- Scurtă descriere a responsabilităților dintre furnizorul și beneficiarul de contract cu privire la conformitatea cu autorizația de punere pe piață (atunci când nu sunt incluse la 2.2).

**2.4. Politica companiei de Management al Riscului privind Calitatea (MRC)**

- Scurtă descriere a politicii de MRC a fabricantului;
- Scopul MRC incluzând o scurtă descriere a oricărui activități efectuate la nivel de companie și la nivel local; trebuie menționată orice aplicare a sistemului de MRC la evaluarea continuității furnizorilor;



## **2.5. Analiza Calității Produsului**

- Scurtă descriere a metodologiei utilizate

## **3. PERSONAL**

- Organigrama (în Anexa 5) care să includă pozițiile/titlurile pentru managementul calității, producție și controlul calității, inclusiv managementul la cel mai înalt nivel și Persoana(Persoanele) Calificată(Calificate);
- Numărul de angajați care lucrează pentru managementul calității, producție, controlul calității, depozitare și distribuție;

## **4. LOCALURI ȘI ECHIPAMENTE**

### **4.1. LOCALURI**

- Scurtă descriere a fabricii; dimensiunea locului, lista clădirilor, adică dacă fabricația pentru piața locală, din UE, SUA are loc în clădiri diferite, acestea trebuie listate iar piața de destinație marcată (dacă nu au fost identificate la 1.1);
- Plan simplu sau descriere a zonelor de fabricație, indicând scara (nu sunt necesare scheme profesioniste);
- Planul general al zonei de producție (în Anexa 6), incluzând clasificarea încăperilor și diferențele de presiune între zonele adiacente, indicând activitățile de producție din încăperi (de ex. compactare, umplere, ambalare etc.);
- Planurile depozitelor și zonelor de depozitare, indicând zonele speciale pentru manipularea materialelor puternic toxice, periculoase și sensibilizante dacă este cazul.
- Scurtă descriere a condițiilor speciale de depozitare dacă este cazul și nu s-a indicat în planuri.

#### **4.1.1. Scurtă descriere a sistemelor de ventilație**

- Principii pentru definirea volumului de aer furnizat, temperaturii, umidității, diferențele de presiune și schimburile de aer, recircularea (%);

#### **4.1.2. Scurtă descriere a sistemelor de apă**

- Referințe privind calitatea apei produse;
- Schițe ale sistemelor în Anexa 7

#### **4.1.3. Scurtă descriere a altor utilități relevante cum ar fi abur, aer comprimat, azot etc.**

## **4.2. Echipamente**

### **4.2.1. În Anexa 8 trebuie furnizată lista echipamentelor majore de fabricație și control, cu identificarea pieselor critice de echipament.**

### **4.2.2. Curățare și igienizare**

- Scurtă descriere a metodelor de curățare și igienizare pentru suprafețele de contact cu produsul (de ex. curățare manuală, curățare automată pe loc etc.)

### **4.2.3. Sisteme computerizate critice pentru BPF**

- Descrierea sistemelor computerizate critice pentru BPF (incluzând Controalele Logice Programabile PLC)

## **5. DOCUMENTAȚIA**

- Descrierea sistemului de documentație al companiei (de ex. electronic, manual);
- Atunci când documentele și înregistrările sunt depozitate și arhivate în afara locului de fabricație (inclusiv datele privind farmacovigilența dacă este aplicabil), trebuie listate tipurile de documente/înregistrări, numele și adresa locului de depozitare și o estimare a timpului necesar pentru obținerea documentelor din arhiva externă.

## **6. FABRICAȚIA**

### **6.1. Tipul produselor fabricate** (se poate face referire la Anexele 1 sau 2):

- Tipul produselor fabricate, incluzând:
  - Lista formelor dozate atât pentru medicamente de uz uman cât și de uz veterinar care sunt fabricate la locul de fabricație;
  - Lista formelor dozate de medicamente pentru investigație clinică fabricate pentru orice studiu clinic, și atunci când sunt diferite de cele pentru fabricația comercială, informații despre zonele de producție și personal
- Substanțele toxice și periculoase manipulate (de ex. cu activitate farmacologică ridicată și/sau proprietăți sensibilizante);
- Tipuri de produse fabricate în facilități dedicate sau în campanie, dacă este cazul;
- Aplicații ale Tehnologiilor Analitice de Proces, dacă este cazul: descriere generală a tehnologiilor relevante și a sistemelor computerizate asociate;

### **6.2. Validarea de proces**

- Scurtă descriere a politicii generale de validare a proceselor;
- Politica privind reprocessarea sau reprelucrarea.

### **6.3. Managementul materialelor**

- Aranjamente privind manipularea materiilor prime, materialelor de ambalare, produselor vrac și finite, incluzând prelevarea, carantina, eliberarea și depozitarea;
- Aranjamente pentru manipularea materialelor respinse și a produselor

## **7. CONTROLUL CALITĂȚII**

- Descrierea activităților de Controlul calității efectuate la locul de fabricație, în ceea ce privește testarea fizică, chimică, microbiologică și biologică

## **8. DISTRIBUȚIA, RECLAMAȚIILE, PRODUSE NECONFORME ȘI RETRAGEREA PRODUSELOR**

### **8.1. Distribuția** (care este sub responsabilitatea fabricantului)

- Tipul (deținători de autorizații de distribuție angro, deținători de autorizații de fabricație etc.) și localizarea (UE/SEE, SUA etc.) companiilor către care produsele sunt transmise de la locul de fabricație;
- Descrierea sistemului utilizat pentru a verifica că fiecare client este autorizat legal pentru a primi medicamente de la fabricant;
- Scurtă descriere a sistemului de asigurare a condițiilor de mediu adecvate în timpul transportului, de ex. monitorizarea/controlul temperaturii;
- Aranjamente privind distribuția produselor și metode de a menține trasabilitatea produsului;
- Măsuri luate pentru a preveni produsele fabricantului să ajungă în lanțul ilegal de distribuție.

### **8.2. Reclamații, produse neconforme și retragerea produselor**

Scurtă descriere a sistemului pentru tratarea reclamațiilor, produselor neconforme și retrageri

## **9. AUTOINSPECȚIILE**

- Scurtă descriere a sistemului de autoinspecție, criteriile utilizate pentru selectarea zonelor care vor fi acoperite în inspecțiile planificate, mijloacele practice de realizare și activități de urmărire.

Anexa 1	Copia autorizației de fabricație în vigoare
Anexa 2	Lista medicamentelor fabricate, inclusiv DCI - ul substanțelor active folosite
Anexa 3	Copia Certificatului BPF în vigoare
Anexa 4	Lista fabricanților și laboratoarelor sub contract, incluzând adresele și informații de contact și diagrama de flux a lanțului de furnizare de servicii pentru activitățile de fabricație și control al calității
Anexa 5	Organigrame
Anexa 6	Planurile zonelor de fabricație, incluzând fluxurile de materiale și personal și fluxul general de fabricație pentru fiecare tip de produs (formă dozată)
Anexa 7	Schița sistemelor de apă
Anexa 8	Lista echipamentelor de fabricație și control majore

## **MANAGEMENTUL RISCULUI ÎN DOMENIUL CALITĂȚII**

### **1. Cuvânt înainte**

Managementul riscului în domeniul calității poate fi aplicat nu numai mediului de fabricație ci și în conexiune cu dezvoltarea farmaceutică și pregătirea părții privind calitatea din dosarul de autorizare de punere pe piață. Acest ghid se aplică și autorităților de reglementare în domeniul evaluării părții privind calitatea din dosarul de autorizare de punere pe piață, inspecțiilor de bună practică de fabricație și tratarea neconformităților de calitate suspectate.

Totuși, pentru coerență, textul a fost inclus în Ghidul BPF ca Anexa 20 în anul 2010. De la crearea Părții a III-a a Ghidului de bună practică de fabricație s-a ajuns la concluzia că Partea II este mai potrivită pentru publicarea sa.

Ca parte a implementării în UE a ghidului ICH Q9, în 2010 a fost introdus un amendament al Capitolului 1 a ghidului BPF. Acest amendament a încorporat principiile managementului riscului în domeniul calității în acest capitol.

Textul acestui document, fosta Anexă 20, rămâne opțional și furnizează exemple de procese și aplicații ale Managementului Riscului în Domeniul Calității.

### **Introducere**

Principiile de *management al riscului* sunt folosite eficient în multe domenii de afaceri și de stat, incluzând domeniul financiar, cel de asigurări, securitatea muncii, sănătate publică, farmacovigilență precum și de către autoritățile de reglementare în aceste domenii economice.

Deși există câteva exemple de utilizare a *managementului riscului în domeniul calității* în industria farmaceutică de astăzi, acestea sunt limitate și nu reflectă integral avantajele pe care le poate oferi managementul riscului. În plus, importanța sistemului calității a fost recunoscută în industria farmaceutică și devine evident că managementul riscului în domeniul calității este o componentă valoroasă a unui sistem eficient al calității.

În mod obișnuit, termenul de *risc* se definește ca o combinație între probabilitatea apariției unui *fenomen nociv* și *gravitatea* acestuia. Cu toate acestea, realizarea unei înțelegeri comune a aplicării conceptului de management al riscului între diferitele *părți interesate* este dificilă, deoarece fiecare parte interesată percepe posibilitatea apariției altor aspecte nocive, percepe altfel probabilitatea de apariție a fiecărui fenomen nociv și poate atribui gravități diferite fiecărui astfel de fenomen nociv.

În ceea ce privește medicamentele, în ciuda diversității părților interesate, de la pacienți și medici până la stat și industrie, protecția pacientului prin managementul riscului în domeniul calității trebuie considerată ca fiind de cea mai mare importanță.

Fabricarea și utilizarea unui medicament, inclusiv a componentelor acestuia, implică în mod inevitabil un anumit grad de risc. Riscul cu care se confruntă calitatea acestuia este doar una dintre componentele riscului global. Este important de înțeles că, în cazul medicamentului, *calitatea* acestuia trebuie menținută pe toată *durata sa de viață*, astfel încât caracteristicile

importante pentru calitatea acestuia să nu difere de cele utilizate în studiile clinice. O abordare eficientă de management al riscului în domeniul calității poate asigura ulterior calitatea superioară a medicamentului pentru pacient, prin asigurarea de mijloace proactive de identificare și control al problemelor de calitate care pot apărea în timpul dezvoltării și fabricației. În plus, utilizarea managementului riscului în domeniul calității poate îmbunătăți procesul de luare a deciziilor în cazul apariției problemelor de calitate. Un management eficient al riscului în domeniul calității poate facilita luarea de decizii precum și îmbunătăți calitatea acestora, poate spori încrederea autorităților de reglementare în capacitatea companiei de soluționare a riscurilor potențiale și poate influența pozitiv amploarea și nivelul de supraveghere din partea autorității de reglementare.

Scopul acestui document este acela de a oferi o abordare sistematică a managementului riscului în domeniul calității. Acesta este utilizat ca document de bază sau resursă independentă de documentele de calitate ICH, pe care le sprijină totuși și vine în completarea practicilor, standardelor și ghidurilor privitoare la calitate din industria farmaceutică și mediul de reglementare. Documentul oferă în special îndrumări cu privire la principiile și câteva dintre instrumentele de management al riscului în domeniul calității care pot permite atât autorităților de reglementare cât și industriei să ia decizii mai eficiente și bazate pe risc în ceea ce privește calitatea substanțelor și medicamentelor pe toată durata acestora de viață. Documentul nu este destinat instituirii de noi cerințe din partea autorităților de reglementare în afara celor curente.

Utilizarea unui proces formalizat de management al riscului (care să folosească instrumente recunoscute și/sau proceduri interne, ca de ex. proceduri standard de operare) nu este întotdeauna adecvată și nici necesară, fiind acceptabilă și punerea în practică a unor procese informale de management al riscului (care să folosească instrumente empirice și/sau proceduri interne). Utilizarea adecvată a managementului riscului în domeniul calității poate ușura îndeplinirea obligațiilor industriei de a se conforma cerințelor de reglementare, dar nu clarifică și nu se substituie unei comunicări adecvate între industrie și autoritățile de reglementare.

## **2. Domeniu de aplicare**

Acest ghid prezintă principii și exemple de instrumente de management al riscului în domeniul calității, care pot fi aplicate diferitelor aspecte ale calității în domeniul farmaceutic. Astfel de aspecte includ dezvoltarea, fabricația, distribuția și procesele de inspecție și depunere spre evaluare/evaluare pe toată durata de viață a unei substanțe, medicament, produs biologic și produs obținut prin biotehnologie (inclusiv utilizarea de materii prime, solvenți, excipienți, materiale de ambalare și etichetare pentru medicamente, produse biologice și produse obținute prin biotehnologie).

## **3. Principiile Managementului riscului în domeniul calității**

Următoarele sunt două dintre principiile fundamentale ale managementului riscului în domeniul calității:

- Evaluarea riscului în domeniul calității trebuie să se bazeze pe cunoaștere științifică și să se raporteze în final la protecția pacientului; și
- Nivelul de efort, formalizare și documentare a procesului de management al riscului în domeniul calității trebuie să fie proporțional cu nivelul de risc.

## **4. Procesul general de management al riscului în domeniul calității**

Managementul riscului în domeniul calității este un proces sistematic de evaluare, control, comunicare și evaluare a riscurilor în domeniul calității medicamentului pe parcursul duratei de viață a acestuia. În diagrama de mai jos (Figura 1) se prezintă un model de management al riscului în domeniul calității, putându-se utiliza și alte modele. Accentul pus pe fiecare componentă din cadrul respectiv poate diferi de la caz la caz, dar un proces sănătos are în vedere toate elementele și la un nivel de detaliu proporțional cu riscul specific.

Figura 1: Prezentare generală a unui proces tipic de management al riscului în domeniul calității

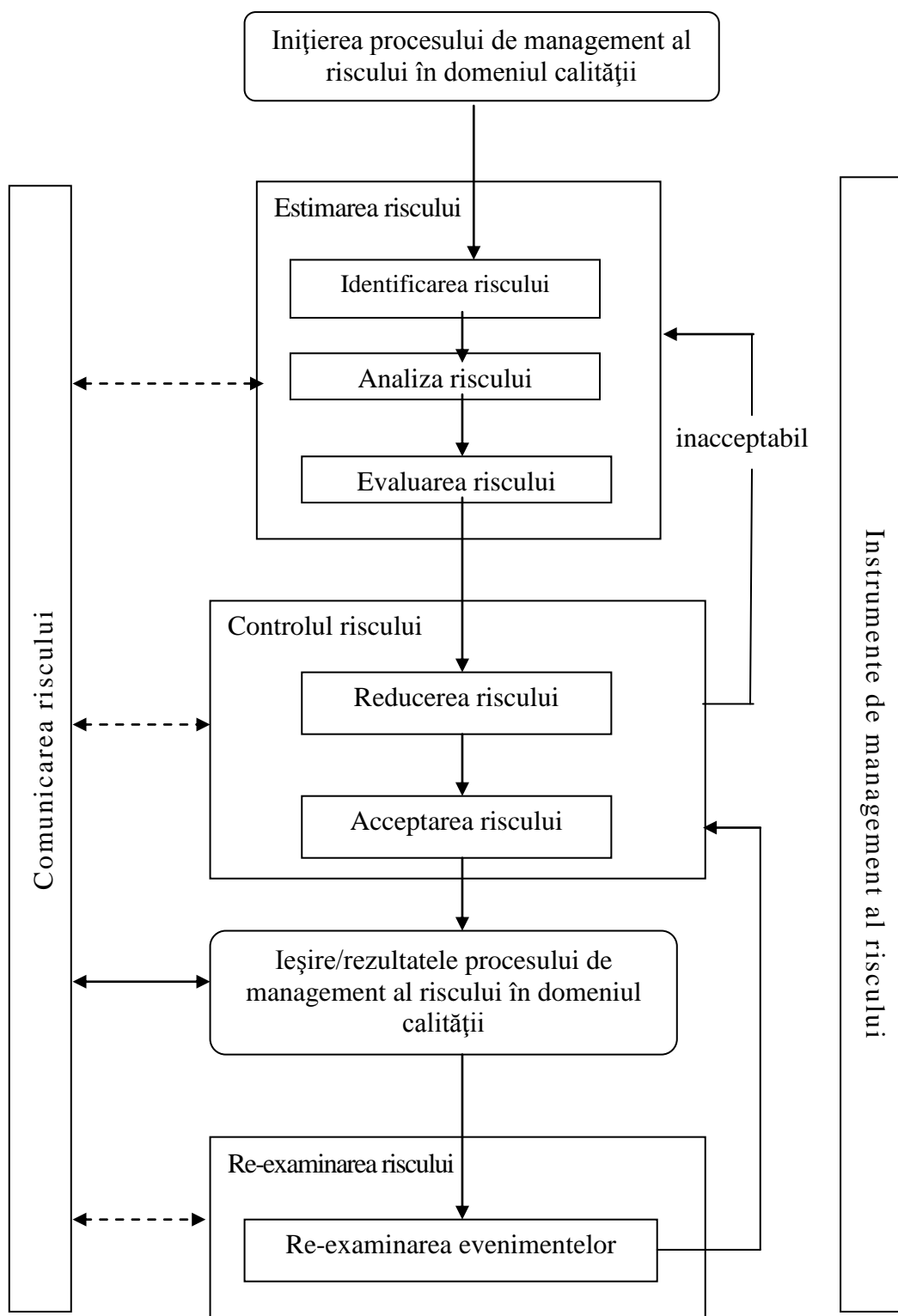


Diagrama de mai sus nu înfățișează și nodurile de decizie deoarece acestea se pot lua în orice punct al procesului. Exemple de astfel de decizii pot fi revenirea la pasul anterior și strângerea de informații suplimentare pentru ajustarea modelelor de risc sau chiar stoparea procesului de management al riscului pe baza informațiilor care susțin o astfel de decizie.

Notă: Mențiunea „inacceptabil” din diagramă nu se referă numai la cerințe statutare, legislative sau de reglementare ci și la nevoia de revenire la procesul de măsurare a riscului.

#### **4.1. Responsabilități**

De obicei, dar nu invariabil, activitățile de management al riscului în domeniul calității se desfășoară în cadrul unor echipe multidisciplinare. Atunci când se formează echipele, acestea trebuie să includă experți din domeniile corespunzătoare (de ex. din departamentul pentru calitate, cel de dezvoltare, mecanică, de reglementare, operații de producție, vânzări și marketing, juridic, statistic și clinic) în afară de persoanele care cunosc procesul de management al riscului în domeniul calității.

Decidenții trebuie:

- Să își asume responsabilitatea pentru coordonarea managementului riscului în domeniul calității transversal prin diferite funcțiuni și departamente ale organizației; și
- Să se asigure de definirea, implementarea și evaluarea procesului de management al riscului în domeniul calității precum și de disponibilitatea resurselor adecvate.

#### **4.2. Declanșarea procesului de management al riscului în domeniul calității**

Managementul riscului în domeniul calității trebuie să cuprindă procese sistematice proiectate în vederea coordonării, facilitării și îmbunătățirii calității științifice a deciziilor referitoare la risc. Printre etapele posibile ale demersului de inițiere și proiectare a unui proces de management al riscului în domeniul calității sunt următoarele:

- definirea problemei și/sau a riscului, precum și formularea de ipoteze pertinente pentru identificarea potențialului de risc;
- strângerea de informații de bază și/sau de date cu privire la potențialul pericol, risc sau impact asupra sănătății publice relevante pentru estimarea riscului;
- identificarea unui lider și a resurselor necesare;
- specificarea unor termene, a tipului de rezultate așteptate și a nivelului adecvat de luare a deciziilor pentru procesul de management al riscului.

#### **4.3. Estimarea riscului**

Estimarea riscului constă din identificarea pericolelor și analiza și evaluarea riscurilor asociate cu expunerea la aceste pericole (vezi definiția de mai sus).

Estimarea riscului în domeniul calității debutează cu descrierea unei probleme bine definite sau a unui aspect de risc. Dacă riscul este bine definit, este mai ușor de identificat un instrument adecvat de management al riscului (vezi exemplele din secțiunea 5) și tipurile de informații necesare pentru abordarea problemei de risc. Următoarele trei întrebări fundamentale sunt adesea utile pentru definirea clară a riscului/riscurilor) în scopul estimării riscului:

1. Ce ar putea să nu se desfășoare cum trebuie?
2. Ce probabilitate există ca lucrurile să nu se desfășoare cum trebuie?
3. Care sunt consecințele (gravitatea)?

**Identificarea riscului** constă din utilizarea sistematică a informațiilor pentru identificarea pericolelor care se pot atribui problemei de risc sau caracterizarea problemei. Informațiile pot include date istorice, analize teoretice, opinii informate și temeri ale părților interesate. Identificarea riscului se referă la întrebarea „Ce ar putea să nu se desfășoare cum trebuie?”, și include identificarea posibilelor consecințe. Aceasta constituie baza pentru următoarele etape ale procesului de management al riscului în domeniul calității.

**Analiza riscului** înseamnă aprecierea riscului asociat cu pericolele identificate, procesul calitativ sau cantitativ de stabilire a legăturii dintre probabilitatea apariției aspectului nociv și gravitatea acestuia. În cadrul anumitor instrumente de management al riscului, capacitatea de depistare a aspectelor nocive reprezintă și un factor de apreciere a riscului.

**Evaluarea riscului** realizează o comparație între riscul identificat și analizat și unele criterii de risc date. Evaluarea riscului ia în considerare ponderea răspunsurilor la toate cele trei întrebări fundamentale.

Pentru o estimare eficientă a riscului, soliditatea setului de date este importantă deoarece determină calitatea rezultatului. Formularea ipotezelor și precizarea unor surse logice de incertitudine sporesc încrederea în rezultat și/sau ajută la identificarea limitărilor acestuia. Incertitudinea este rezultatul combinației dintre cunoașterea incompletă a unui proces și variabilitatea prevăzută sau neprevăzută a acestuia. Printre sursele tipice de incertitudine sunt lacunele cunoașterii științifice, ale științei farmaceutice și de înțelegere a procesului, sursele generatoare de inconveniente (de ex. modurile în care poate eșua un proces, sursele de variabilitate) și probabilitatea depistării problemelor.

Rezultatul estimării riscului este fie o apreciere cantitativă, fie o **descriere** calitativă a unui domeniu de risc. Atunci când riscul este exprimat cantitativ, se utilizează o probabilitate numerică. În mod alternativ, riscul poate fi exprimat folosind descriptori calitativi, precum „superior”, „mediu” sau „inferior”, care trebuie definiți cât se poate de detaliat. Câteodată se utilizează o „scară de risc” pentru a defini în continuare descriptori de ierarhizare a riscului. În estimarea cantitativă a riscului, o estimare a riscului dezvăluie probabilitatea unei consecințe specifice, pornind de la un set de condiții generatoare de risc. Estimarea cantitativă a riscului este deci utilă pentru câte o consecință luată separat. În mod alternativ, unele instrumente de management al riscului utilizează o măsură de risc relativ pentru combinarea mai multor nivele de gravitate și probabilitate și obținerea unei estimări generale a riscului relativ. Etapele intermediare din cadrul unui proces de ierarhizare pot uneori folosi estimarea cantitativă a riscului.

#### 4.4. Controlul riscului

Controlul riscului constă în luarea deciziilor în vederea reducerii și/sau acceptării riscurilor. Scopul controlului riscului este de a **reduce** riscul la un nivel acceptabil. Pentru a înțelege nivelul optim de control al riscului, decidenții pot utiliza procese diferite, printre care și analiza beneficiu-cost.

Controlul riscului s-ar putea concentra pe următoarele întrebări:

- Riscul se situează deasupra unui nivel acceptabil?
- Ce se poate face pentru reducerea sau eliminarea riscurilor?
- Care este echilibrul corespunzător între beneficii, riscuri și resurse?
- Controlul riscurilor identificate generează noi riscuri?

**Reducerea riscului** se concentrează pe procesele de micșorare sau evitare a riscului în domeniul calității atunci când acesta depășește un nivel specificat (acceptabil) (vezi Figura 1). Reducerea riscului poate consta din acțiuni de reducere și probabilității de apariție a aspectului nociv. Procesele care îmbunătățesc posibilitatea de depistare a pericolelor și riscurilor în domeniul calității pot fi utilizate și în cadrul strategiei de control al riscului. Punerea în practică a măsurilor de reducere a riscului poate genera noi riscuri în sistem sau accentua importanța altor riscuri deja existente. De aici rezultă că, după punerea în practică a unui proces de reducere a riscului, poate fi indicat să se reia estimarea riscului pentru a se putea identifica și evalua posibilele modificări ale riscului.

**Acceptarea riscului** reprezintă o decizie de a accepta riscul. Acceptarea riscului poate fi o decizie oficială de a accepta riscurile reziduale sau o decizie pasivă, în care riscurile reziduale nu sunt specificate. În cazul anumitor tipuri de aspecte nocive, este posibil ca și cele mai bune

practici de management al riscului în domeniul calității să nu elimine în totalitate riscul. În astfel de condiții, se poate conveni că s-a aplicat o strategie adecvată de management al riscului în domeniul calității și că riscul în domeniul calității este redus la un nivel specificat (acceptabil). Acest nivel acceptabil (specificat) depinde de mulți parametri și trebuie decis de la caz la caz.

#### **4.5. Comunicarea riscului**

Comunicarea riscului reprezintă schimbul de informații cu privire la risc și gestionarea acestuia între decidenți și alții. Părțile pot comunica în orice etapă a procesului de management al riscului (vezi săgețile punctate din Figura 1). Rezultatul procesului de management al riscului în domeniul calității trebuie comunicat și documentat adecvat (vezi săgețile cu linie neîntreruptă din Figura 1). Comunicările se pot referi la schimburile dintre părțile interesate; de ex. autorități de reglementare și industrie, industrie și pacient, cele din cadrul unei companii, industrie sau autoritate de reglementare etc. Informațiile incluse pot avea legătură cu existența, natura, forma, probabilitatea, gravitatea, acceptabilitatea, controlul, tratarea, caracterul depistabil sau alte aspecte ale riscului în domeniul calității. Acceptarea riscului nu necesită întotdeauna realizarea unei comunicări. Între industrie și autoritățile de reglementare, comunicarea care implică decizii referitoare la managementul riscului în domeniul calității se poate realiza prin canalele existente conform specificărilor din reglementări și ghiduri.

#### **4.6. Re-examinarea riscului**

Managementul riscului trebuie să fie un demers permanent al procesului de management al calității. Trebuie implementat un mecanism care să re-examineze sau să monitorizeze evenimentele. Rezultatele procesului de management al riscului trebuie re-examinate pentru a introduce în ecuație noile cunoștințe și experiențe. După declanșarea procesului de management al riscului, acesta trebuie să fie aplicat în continuare asupra unor evenimente cu posibil impact asupra deciziei inițiale de management al riscului, indiferent dacă aceste evenimente sunt planificate (de ex. rezultate ale evaluării produsului, ale inspecțiilor, auditurilor și controlului schimbărilor) sau neplanificate (de ex. cauza primară descoperită în urmare a investigării eșecurilor, retrageri). Frecvența oricărei re-examinări trebuie să se bazeze pe nivelul de risc. Re-examinarea riscului poate presupune reconsiderarea deciziilor de acceptare a riscului (secțiunea 4.4).

#### **5. Metodologia de management al riscului**

Managementul riscului în domeniul calității asigură un suport științific și practic pentru luarea deciziilor. Acesta asigură metode documentate, transparente și reproductibile pentru realizarea etapelor procesului de management al riscului în domeniul calității pe baza cunoștințelor curente despre evaluarea probabilității, gravității și uneori a caracterului depistabil al riscului.

În mod tradițional, riscurile din domeniul calității au fost evaluate și gestionate într-o gamă diversă de modalități neoficiale (proceduri empirice și/sau interne) bazate de exemplu pe compilația de observații, tendințe și alte informații. Astfel de abordări continuă să furnizeze informații utile care ar putea fi de folos în rezolvarea de reclamații, neconformități de calitate, deviații și alocarea resurselor.

În plus, industria farmaceutică și autoritățile de reglementare pot evalua și gestiona riscul folosind instrumente recunoscute de management al riscului și/sau proceduri interne (de ex. proceduri standard de operare). În cele ce urmează se prezintă o listă neexhaustivă a unor astfel de instrumente (mai multe detalii se găsesc în Anexa 1 și capitolul 8):

- metode de facilitare a managementului riscului de bază (diagrame de flux, foi de verificare etc.);
- analiza efectelor modalităților de eșec (FMEA);
- analiza efectelor și caracterului critic al modalităților de eșec (FMECA);
- analiza arborelui eșecului (FTA);



- analiza pericolelor și punctele critice de control (HACCP);
- analiza operabilității eșecului (HAZOP)
- analiza pericolelor preliminare (PHA);
- ierarhizarea și filtrarea riscurilor;
- instrumente statistice de sprijin.

Poate fi indicată adaptarea acestor instrumente în vederea utilizării în anumite arii relevante pentru calitatea substanțelor active și medicamentelor. Metodele de management al riscului în domeniul calității și instrumentele statistice ajutoare pot fi utilizate în combinație (de ex. Evaluarea Probabilistică a Riscului). Utilizarea combinată asigură flexibilitatea care poate facilita aplicarea principiilor de management al riscului în domeniul calității.

Gradul de rigurozitate și formalizare ale managementului riscului în domeniul calității trebuie să reflecte cunoștințele disponibile și trebuie să fie proporționale cu complexitatea și/sau nivelul critic al problemei cărora li se adresează.

## **6. Integrarea managementului riscului în domeniul calității în industrie și operații de reglementare**

### ***Operații***

Managementul riscului în domeniul calității este un proces care sprijină deciziile luate pe baze științifice și practice atunci când este integrat în sistemul calității (vezi Anexa II). Așa cum s-a subliniat în introducere, utilizarea corectă a managementului în domeniul calității nu anulează obligația industriei de a respecta cerințele de reglementare. Totuși, un management eficient al riscului în domeniul calității poate facilita luarea unor decizii mai bune și mai informate, poate asigura în mai mare măsură autoritățile de reglementare în ceea ce privește capacitatea companiei de a rezolva riscurile posibile și poate influența pozitiv amploarea și nivelul de supraveghere directă din partea autorității de reglementare. În plus, managementul riscului în domeniul calității poate ușura utilizarea mai eficientă a resurselor de către toate părțile.

Instruirea personalului angajat atât în industrie cât și în cadrul autorităților de reglementare cu privire la procesele de management al riscului în domeniul calității asigură o mai bună înțelegere a proceselor decizionale și dă încredere în rezultatele managementului riscului în domeniul calității.

Managementul riscului în domeniul calității trebuie integrat în operațiile existente și trebuie documentat adecvat. Anexa II oferă exemple de situații în care utilizarea procesului de management al riscului în domeniul calității poate asigura informații care pot fi utilizate apoi într-o gamă diversă de operații farmaceutice. Aceste exemple au exclusiv scop ilustrativ iar lista nu trebuie considerată definitivă sau exhaustivă. Exemplele nu au scopul de a institui noi cerințe față de cerințele reglementărilor actuale.

Exemple pentru industrie și operații de reglementare (vezi Anexa II):

- managementul calității

Exemple pentru operații și activități din industrie (vezi Anexa II):

- dezvoltare
- loc de producție, echipament și utilități
- gestionarea materialelor
- producție
- control de laborator și testarea stabilității
- ambalare și etichetare

Exemple pentru operațiile de reglementare (vezi Anexa II)

- activități de inspecție și evaluare

În timp ce deciziile de reglementare vor continua să se ia pe baze regionale, înțelegerea și aplicarea comună a principiilor de management al riscului în domeniul calității pot duce la o mai mare încredere reciprocă și pot promova luarea unor decizii mai unitare între autoritățile de

reglementare pe baza aceluiași informații. Această colaborare poate fi importantă în dezvoltarea de politici și ghiduri care să integreze și să sprijine practicile de management al riscului în domeniul calității.

### **7. Definiții**

Decident/Decidenți – persoană/persoane care dispune/dispun de competență și autoritate pentru luarea de decizii corecte și la timp în domeniul managementului riscului

Caracter depistabil – capacitatea de a descoperi sau determina existența, prezența sau realitatea unui pericol

Fenomen nociv – deteriorarea sănătății, inclusiv cea determinată de pierderea calității sau disponibilității medicamentului

Pericol – potențiala sursă a aspectului nociv (ISO/IEC Ghidul 51)

Ciclul de viață al medicamentului – toate fazele din viața unui medicament, de la dezvoltarea inițială, trecând prin punerea pe piață și până la încetarea fabricației medicamentului

Calitate – nivelul la care un set intrinsec de proprietăți ale produsului, sistemului sau procesului se conformează cerințelor (vezi definiția ICH Q6a în special în ceea ce privește „calitatea” unei substanțe active sau a unui medicament)

Managementul riscului în domeniul calității – un proces sistematic de evaluare, control, comunicare și re-examinare a riscurilor cu privire la calitatea medicamentului pe parcursul ciclului său de viață

Sistem de calitate – suma tuturor aspectelor unui sistem care implementează politica de calitate și asigură realizarea obiectivelor calității

Cerințe – necesitățile implicite sau explicite sau așteptările pacienților sau ale reprezentanților acestora (de ex. profesioniști din domeniul sănătății, autorități de reglementare și legiuitori). În acest document, termenul de „cerință” se referă nu numai la cele statutare, legislative sau de reglementare dar și la nevoi și așteptări.

Risc – combinația dintre probabilitatea de apariție a fenomenului nociv și gravitatea acestuia (ISO/IEC Ghidul 51)

Acceptarea riscului – decizia de a accepta riscul (Ghidul ISO 73)

Analiza riscului – aprecierea riscului asociat cu pericolele identificate

Estimarea riscului – un proces sistematic de organizare a informației pentru a sprijini luarea deciziei de risc în cadrul procesului de management al riscului. Constă în identificarea pericolelor și analiza și evaluarea riscurilor asociate cu expunerea la aceste pericole.

Comunicarea riscului – împărtășirea informației referitoare la risc și management al riscului între decident și alte părți interesate

Controlul riscului – acțiuni de implementare a deciziilor de management al riscului (Ghidul ISO 73)

Evaluarea riscului – compararea riscului estimat cu criteriile de risc date prin intermediul unei scale cantitative sau calitative pentru determinarea importanței riscului

Identificarea riscului – utilizarea sistematică a informației pentru identificarea surselor potențiale de fenomene nocive (pericole) referitoare la aspectul de risc în sine sau la descrierea acestuia

Managementul riscului – aplicarea sistematică a politicilor, procedurilor și practicilor de management al riscului pentru sarcinile de estimare, control, comunicare și re-examinare a riscului

Reducerea riscului – acțiunile întreprinse pentru reducerea probabilității de apariție a fenomenului nociv și gravitatea acestuia

Re-examinarea riscului – re-examinarea sau monitorizarea rezultatelor procesului de management al riscului luând în calcul (dacă este cazul) noi cunoștințe și experiențe privitoare la risc

Gravitate – o măsură a consecințelor posibile ale pericolului

Parte interesată – orice individ, grup sau organizație care pot influența, suferi influența sau se pot percepe ei însuși ca fiind afectați de risc. Decidenții pot fi și părți interesate. În scopul acestui ghid, principalele părți interesate sunt pacienții, profesioniștii din domeniul sănătății, autoritățile de reglementare și industria

Tendență – un termen statistic care se referă la direcția sau frecvența de modificare a variabilei/variabilelor

## **8. Bibliografie**

ICH Q8 Pharmaceutical development

ISO/IEC Guide 73:2002 - Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards

ISO/IEC Guide 51:1999 - Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center 2002, ISBN 1928593739

IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA)

IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability—Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209

WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.

IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP)

ISO 14971:2000 - Application of Risk Management to Medical Devices

ISO 7870:1993 - Control Charts

ISO 7871:1997 - Cumulative Sum Charts

ISO 7966:1993 - Acceptance Control Charts

ISO 8258:1991 - Shewhart Control Charts

What is Total *Quality Control?*; *The Japanese Way*, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339

## **Anexa I: Metode și instrumente de management al riscului**

Această anexă a fost elaborată pentru a oferi o prezentare generală și documente de referință cu privire la unele dintre instrumentele principale pe care industria sau autoritățile de reglementare să le poată utiliza în managementul riscului în domeniul calității. Documentele de referință au fost incluse pentru a sprijini acumularea cât mai multor cunoștințe și detalii despre un anumit instrument. Aceasta nu este o listă exhaustivă. Important este de observat faptul că nu există instrumente sau seturi de instrumente specifice care să se aplice în situații anume care necesită o procedură de management al riscului în domeniul calității.

### **I.1 Metodele de facilitare a managementului riscului**

Unele dintre cele mai simple tehnici utilizate de obicei pentru a structura managementul riscului prin organizarea datelor și facilitarea deciziilor sunt:

- diagramele de flux
- foile de verificare
- schematizarea procesului
- diagrame cauză-efect (denumite și diagrama Ishikawa sau diagrama os de pește)

## **I.2 Analiza efectelor modalităților de eșec (FMEA)**

FMEA (vezi IEC 60812) asigură evaluarea potențialelor eșecuri ale proceselor precum și posibilul efect al acestora asupra rezultatelor și/sau performanței medicamentului. Odată stabilite modalitățile de eșec, se poate recurge la căi de reducere a riscului pentru eliminarea, limitarea, reducerea sau controlul eșecurilor potențiale. FMEA se bazează pe înțelegerea medicamentului și a procesului. FMEA constă din divizarea metodică a analizei unor procese complexe în pași care pot fi gestionați. Este un instrument eficace de sintetizare a celor mai importante modalități de eșec, a factorilor care produc astfel de eșecuri precum și a efectelor probabile ale unor astfel de eșecuri.

### **Domenii posibile de utilizare**

FMEA poate fi utilizată în scopul prioritizării riscurilor și al monitorizării eficacității activităților de control al riscului.

FMEA se poate aplica la echipamente și facilități și se poate utiliza în scopul analizării unei operații de fabricație și a efectelor acesteia asupra produsului sau procesului. Prin aceasta se identifică elementele/operațiile din cadrul sistemului care îl fac vulnerabil. Rezultatele FMEA pot fi utilizate ca bază pentru proiectare sau în realizarea unor analize ulterioare ori pentru orientare în repartizarea resurselor.

## **I.3 Analiza efectelor și a nivelului critic al modalităților de eșec (FMECA)**

FMEA poate fi extinsă astfel încât să încorporeze o analiză a gradului de gravitate a consecințelor, probabilitatea apariției acestora și caracterul lor depistabil, transformându-se astfel într-o Analiză a efectelor și nivelului critic al modalităților de eșec (FMECA; vezi IEC 60812). Pentru efectuarea unei astfel de analize, trebuie stabilite specificațiile medicamentului sau procesului. FMECA poate identifica în ce loc poate fi nevoie de acțiune preventivă suplimentară pentru micșorarea riscurilor.

### **Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare**

În industria farmaceutică, FMECA trebuie în mod special aplicată în cazul eșecurilor și riscurilor asociate cu procesele de fabricație, fără a se limita însă la acestea. În urma aplicării FMECA rezultă o „scară” relativă de risc pentru fiecare modalitate de eșec, utilizată pentru clasificarea acestor modalități pe baza riscului relativ.

## **1.4 Analiza arborelui de eșec (FTA)**

Instrumentul FTA (vezi IEC 61025) este o abordare care presupune eșec în funcționarea unui produs sau proces. Acest instrument evaluează pe rând eșecurile sistemului (sau subsistemului), putând în același timp și combina cauze multiple de eșec prin identificarea lanțurilor cauzale. Rezultatele sunt reprezentate sub forma unui arbore al modalităților de eșec. La fiecare nivel al arborelui, combinațiile de modalități de eșec sunt descrise cu ajutorul operatorilor logici (ȘI, SAU etc.). FTA se bazează pe înțelegerea de către experți a procesului în vederea identificării factorilor cauzali.

### **Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare**

FTA poate fi utilizată pentru a stabili calea către cauza de bază a eșecului. FTA poate fi utilizată în investigarea reclamațiilor sau a deviațiilor pentru a înțelege pe deplin cauza de bază a acestora și pentru a se asigura faptul că îmbunătățirile prevăzute vor rezolva în totalitate problema și nu vor crea altă problemă (de ex. rezolvarea unei probleme provoacă o altă problemă). Analiza arborelui de eșec este un instrument eficient pentru evaluarea modalității în care mai mulți factori afectează problema dată. Rezultatul FTA include o reprezentare vizuală a modalităților de eșec. Metoda este utilă atât pentru evaluarea riscului cât și pentru dezvoltarea de programe de monitorizare.

### **I.5. Analiza pericolelor și punctelor critice de control (HACCP)**

HACCP este un instrument sistematic, proactiv și preventiv care asigură calitatea, temeinicia și siguranța produsului (vezi Seria de Rapoarte Tehnice OMS nr. 908, 2003 Anexa 7). Este o abordare structurată care aplică principii tehnice și științifice pentru analizarea, evaluarea, prevenirea și controlul riscurilor sau consecinței/consecințelor nedorite ale pericolului determinat/pericolelor determinate de proiectarea, dezvoltarea, producerea și utilizarea medicamentelor.

HACCP constă din următoarele șapte etape:

- (1) efectuarea unei analize a pericolelor și identificarea măsurilor preventive pentru fiecare etapă a procesului;
- (2) determinarea punctelor critice de control;
- (3) stabilirea limitelor critice;
- (4) stabilirea unui sistem de monitorizare a punctelor critice de control;
- (5) stabilirea acțiunilor corective care trebuie efectuate atunci când monitorizarea indică faptul că punctele critice de control nu sunt controlate;
- (6) stabilirea sistemului care verifică funcționarea eficientă a sistemului HACCP;
- (7) stabilirea unui sistem de păstrare a înregistrărilor.

#### **Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare**

HACCP poate fi utilizată pentru a identifica și gestiona riscurile asociate cu pericolele fizice, chimice și biologice (inclusiv contaminarea microbiologică).

HACCP este foarte utilă în situațiile în care înțelegerea medicamentului sau a procesului sunt suficient de cuprinzătoare pentru a sprijini identificarea punctelor critice de control. Analiza HACCP are ca rezultat informație de management al riscului care ușurează monitorizarea punctelor critice nu numai în procesul de fabricație dar și în alte faze ale ciclului de viață.

### **I.6 Analiza operabilității pericolelor (HAZOP)**

HAZOP (vezi IEC 61882) se bazează pe o teorie conform căreia evenimentele de risc sunt cauzate de deviații de la intențiile proiectului sau scopurile de operare. Este o tehnică sistematică de brainstorming în vederea identificării pericolelor, prin folosirea așa-numitelor „cuvinte-ghid”. „Cuvintele – ghid” (de ex. „Nu”, „Mai mult”, „Altul decât”, „Parte din” etc.) sunt aplicate parametrilor relevanți (de ex. contaminare, temperatură) pentru a ajuta la identificarea potențialelor deviații de la utilizarea normală sau intențiile proiectului. Adeseori se lucrează cu o echipă de persoane cu experiență care acoperă domeniul de proiectare a procesului sau medicamentului și pe cel al aplicării acestuia.

#### **Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare**

HAZOP se poate aplica proceselor de fabricație, inclusiv fabricării și formulării pe bază de contract cât și furnizorilor, echipamentelor și facilităților din amonte aflați în legătură cu substanța activă și cu medicamentul. În industria farmaceutică a fost utilizată în principal și pentru evaluarea pericolelor privind siguranța procesului. Ca și în cazul HACCP, rezultatul analizei HAZOP este o listă de operații critice pentru managementul riscului. Aceasta ușurează monitorizarea regulată a punctelor critice în procesul de fabricație.

### **I.7 Analiza preliminară a pericolului (PHA)**

PHA este un instrument de analiză care se bazează pe aplicarea experiențelor și cunoștințelor anterioare deținute cu privire la un pericol sau eșec în vederea identificării unor pericole viitoare, a situațiilor periculoase și a evenimentelor posibil nocive, precum și pentru estimarea probabilității de apariție a acestora raportat la o anumită activitate, facilitate, medicament sau sistem. Instrumentul constă din următoarele: 1) identificarea posibilităților de apariție a evenimentului de risc, 2) analiza calitativă a nivelului posibilei afectări sau deteriorări a sănătății care ar putea rezulta și 3) o clasificare relativă a pericolelor prin utilizarea unei

combinații între gravitate și probabilitatea de apariție și 4) identificarea posibilelor măsuri de remediere.

### **Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare**

PHA poate fi utilă în cazul analizei sistemelor existente sau al stabilirii priorităților în situația în care condițiile împiedică utilizarea altor tehnici de mai mare amploare. Metoda poate fi utilizată totodată la proiectarea medicamentului, a procesului sau a fabricii precum și pentru evaluarea tipurilor de pericole privitoare la tipul general de medicament produs, apoi pentru clasa de medicamente și în final pentru medicamentul în cauză. PHA se folosește cel mai adesea pe parcursul primelor etape ale dezvoltării unui proiect, când există puține informații cu privire la detaliile proiectului sau la procedurile de operare; de aceea, metoda se folosește frecvent ca precursor al unor studii ulterioare. În mod tipic, pericolele identificate prin PHA sunt evaluate ulterior cu alte instrumente de management al riscului cum sunt cele prezentate în această secțiune.

### **I.8 Clasificarea și filtrarea riscurilor**

Clasificarea și filtrarea riscurilor este o metodă pentru compararea și clasificarea riscurilor. Clasificarea riscurilor care privesc sistemele complexe necesită în mod tipic evaluarea unor factori cantitativi și calitativi multipli care diferă de la un risc la altul. Instrumentul implică fragmentarea unei întrebări privind riscul în cât de multe componente este necesar pentru identificarea factorilor implicați în riscul respectiv. Acești factori sunt combinați într-o scară unică de risc relativ care poate fi utilizată pentru clasificarea riscurilor. „Filtrele”, care iau forma unor factori de ponderare sau reducere a nivelului de risc, pot fi utilizate pentru măsurarea sau adaptarea ierarhizării riscului la obiectivele managementului sau politicii.

### **Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare**

Metoda de clasificare și filtrare a riscului poate fi utilizată de autoritățile de reglementare sau de industrie pentru prioritizarea locurilor de fabricație în vederea efectuării inspecțiilor/auditurilor. Metodele de clasificare a riscurilor sunt în special utile în situațiile în care portofoliul de riscuri și al consecințelor care trebuie gestionate sunt diverse și dificil de comparat folosind un singur instrument. Clasificarea riscurilor este utilă când managementul dorește o evaluare atât calitativă cât și cantitativă a riscurilor în cadrul aceluiași cadru organizațional.

### **I.9 Instrumente statistice ajutătoare**

Instrumentele statistice pot sprijini și facilita managementul riscului în domeniul calității. Acestea pot permite evaluarea eficientă a datelor, ajută la stabilirea importanței setului/seturilor de date și ușurează luarea unor decizii temeinice. Mai jos se prezintă o listă a principalelor instrumente statistice utilizate în mod obișnuit de către industria farmaceutică:

- (i) Grafice de control, de exemplu:
  - grafice de acceptare a controlului (vezi ISO 7966)
  - grafice de control cu medie aritmetică și limite de avertizare (vezi ISO 7873)
  - grafice de sume cumulative (vezi ISO 7871)
  - grafice de control shewhart (vezi ISO 8258)
  - medie dinamică ponderată
- (ii) proiectarea de experimente (DOE)
- (iii) histograme
- (iv) diagrame Pareto
- (v) analiza de capacitate a procesului

## **Anexa II: Posibile aplicații ale managementului riscului în domeniul calității**

Scopul acestei Anexe este să identifice posibilele utilizări ale principiilor și instrumentelor de management al riscului în domeniul calității de către industrie și autoritățile de reglementare. Cu toate acestea, selecția anumitor instrumente de management al riscului depinde complet de fapte și condiții specifice. Exemplele care urmează au scop ilustrativ și sugerează doar posibile utilizări ale managementului riscului în domeniul calității. Această Anexă nu este destinată instituirii altor cerințe, mai exigente, pe lângă reglementările actuale

### **II.1 Managementul riscului în domeniul calității ca parte componentă a managementului integrat al calității**

#### **Justificare**

În vederea revizuirii interpretărilor și aplicării curente a cerințelor autorității de reglementare

În vederea stabilirii necesității *PSO* și/sau a elaborării de conținutul *PSO*, al ghidurilor etc.

#### **Instruire și educație**

Pentru a stabili dacă sesiunile de instruire inițială și/sau continuă sunt adecvate și se bazează atât pe educația, experiența și practicile de lucru ale personalului cât și pe evaluarea periodică a instruirilor anterioare (de ex. eficacitatea sa).

Pentru a identifica tipul de instruire, experiență, calificare precum și capacitățile fizice care permit personalului să efectueze o operație în condiții de siguranță a realizării și fără un impact advers asupra calității produsului.

#### **Neconformități de calitate**

Pentru a asigura baza de identificare, evaluare și comunicare a posibilului impact asupra calității al unei neconformități suspectate de calitate, a unei reclamații, tendințe, deviații, investigații, rezultat în afara specificației etc.

Pentru a facilita comunicarea riscului și a stabili acțiunea adecvată de remediere a unei neconformități importante a medicamentului, împreună cu autoritățile de reglementare (de ex. retragere).

#### **Auditare/inspecție**

Pentru a defini frecvența și scopul auditurilor, atât interne cât și externe, ținând cont de factori precum:

- cerințele legale existente;
- statutul general privind conformitatea și istoricul companiei sau facilității
- soliditatea activităților companiei în domeniul managementului riscului
- complexitatea locului de fabricație
- complexitatea procesului de fabricație;
- complexitatea medicamentului și importanța sa terapeutică
- numărul și importanța neconformităților de calitate (de ex. retragere)
- rezultatele auditurilor/inspecțiilor anterioare;
- modificări majore operate la clădiri, echipamente, procese, personalul cheie
- experiența în fabricarea medicamentului (de ex. frecvența, volumul, numărul de serii)
- rezultatele testărilor efectuate de laboratoarele oficiale de control

#### **Re-examinarea periodică**

Pentru selectarea, evaluarea și interpretarea tendințelor rezultate din datele care privesc analiza calității produsului

Pentru interpretarea datelor de monitorizare (de ex. în sprijinul unei evaluări a necesității revalidării sau schimbării modului de prelevare)

**Managementul schimbării/controlul schimbării**

Pentru gestionarea schimbărilor pe baza cunoștințelor și informațiilor acumulate în timpul dezvoltării farmaceutice și în timpul fabricației

Pentru evaluarea impactului schimbărilor asupra disponibilității medicamentului finit

Pentru evaluarea impactului asupra calității produsului cauzat de schimbările operate la facilități, de modificarea echipamentului, materialului, procesului de fabricație sau al transferului tehnic.

Pentru a stabili acțiunile adecvate înainte de operarea unei schimbări, de ex. testarea suplimentară, (re)calificarea, (re)validarea sau comunicarea cu autoritățile de reglementare

**Perfecționarea continuă**

Pentru a sprijini perfecționarea continuă în cadrul proceselor pe tot parcursul duratei de viață a produsului

**II.2 Managementul riscului în domeniul calității în cadrul operațiilor autorității de reglementare****Activități de inspecție și evaluare**

Pentru a sprijini alocarea de resurse, inclusiv, de ex., în domeniul planificării și frecvenței inspecției precum și în sprijinul stabilirii nivelului inspecției și evaluării (vezi secțiunea „Audit” din Anexa II.1)

Pentru a evalua importanța, de exemplu, a neconformităților de calitate, a potențialelor retrageri și a deficiențelor constatate de inspector

Pentru a stabili necesitatea unei inspecții de urmărire din partea autorității de reglementare precum și tipul acesteia

Pentru evaluarea informațiilor transmise de industrie, inclusiv a informațiilor privind dezvoltarea farmaceutică

Pentru evaluarea impactului variațiilor sau al schimbărilor propuse

Pentru identificarea riscurilor care trebuie comunicate între inspectorii și evaluatorii pentru facilitarea unei mai bune înțelegeri a felului în care riscurile sunt sau pot fi controlate (de ex. eliberare parametrică, tehnologia analitică de proces (PAT)).

**II.3 Managementul riscului în domeniul calității ca parte componentă a dezvoltării**

Pentru proiectarea unui produs de calitate și a unui proces de fabricație care să conducă în mod constant la realizarea performanței dorite a medicamentului (vezi ICH Q8)

Pentru perfecționarea cunoștințelor cu privire la performanța medicamentului raportat la o sferă largă de caracteristici ale materialului (de ex. distribuția mărimii particulelor, conținutul în umiditate, proprietățile de curgere), opțiunile de prelucrare și parametrii de proces.

Pentru evaluarea caracteristicilor esențiale ale materiilor prime, solvenților, substanțelor farmaceutice active (SFA), excipienților sau materialelor de ambalare

Pentru stabilirea specificațiilor adecvate, identificarea parametrilor critici de proces și stabilirea controalelor din timpul procesului (folosind de ex. informații obținute pe parcursul studiilor de dezvoltare farmaceutică referitoare la semnificația clinică a caracteristicilor de calitate și la capacitatea de controlare a acestora în timpul prelucrării)

Pentru reducerea variabilității caracteristicilor de calitate:

- reducerea neconformităților produsului și materialelor
- reducerea deficiențelor de fabricație

Pentru evaluarea necesității unor studii suplimentare (de ex. bioechivalență, stabilitate) în legătură cu actualizarea și transferul tehnologic.

Pentru utilizarea conceptului de „spațiu de proiectare” (vezi ICH Q8)



## **II.4 Managementul riscului în domeniul calității pentru facilități, echipamente și utilități**

### **Proiectarea facilităților/echipamentului**

Pentru stabilirea zonelor adecvate în momentul proiectării de clădiri și facilități, de ex.

- flux de materiale și personal
- reducerea contaminării
- măsuri de control al dăunătorilor;
- prevenirea amestecărilor;
- echipament deschis sau închis;
- camere curate sau tehnologia izolatorului;
- facilități/echipamente dedicate sau separate;

Pentru stabilirea materialelor adecvate pentru echipamentele și recipientele care intră în contact cu produsul (de ex. selectarea gradului de oțel inoxidabil, a garniturilor, lubrifianților)

Pentru a stabili care sunt utilitățile adecvate (de ex. abur, gaze, sursă de electricitate, aer comprimat, încălzire, ventilație și aer condiționat (IVAC), apă)

Pentru stabilirea întreținerii preventive adecvată pentru echipamente (de ex. inventarul pieselor de rezervă)

### **Aspecte privind igiena facilităților**

Pentru protejarea medicamentului de pericolele din mediul înconjurător, inclusiv de pericole chimice, microbiologice și fizice (de ex. stabilirea echipamentului adecvat pentru echiparea personalului, aspecte privind igiena)

Pentru protejarea mediului (de ex. personal, potențial de contaminare încrucișată) de pericolele legate de medicamentul fabricat

### **Calificarea facilităților/echipamentului/utilităților**

Pentru stabilirea scopului și amplorii calificării facilităților, clădirilor și echipamentului de fabricație și/sau a instrumentelor de laborator (inclusiv metodele adecvate de calibrare)

### **Curățarea echipamentului și controlul mediului înconjurător**

Pentru diferențierea eforturilor și deciziilor în funcție de scopul utilizării (de ex. de unică folosință spre deosebire de folosință multiplă, producția pe serii sau continuă)

Pentru stabilirea limitelor acceptabile (specificate) ale validării curățeniei

### **Calibrare/întreținere preventivă**

Pentru stabilirea de programe adecvate de calibrare și întreținere

### **Sisteme computerizate și echipamente controlate de computer**

Pentru selectarea proiectului de hardware și software (de ex. modular, structurat, toleranța la defecte)

Pentru stabilirea nivelului de validare, de ex.

- identificarea parametrilor critici pentru performanță
- selectarea cerințelor și proiectului
- revizuirea codurilor
- extinderea testărilor și metodele de testare
- încrederea în înregistrările și semnăturile electronice

## **II.5 Managementul riscului în domeniul calității ca parte componentă a managementului materialelor**

### **Repartizarea și evaluarea furnizorilor și fabricanților sub contract**

Pentru asigurarea unei evaluări cuprinzătoare a furnizorilor și fabricanților sub contract (de ex. auditare, acorduri cu furnizorii cu privire la aspectele de calitate)

**Materie primă**

Pentru evaluarea diferențelor și posibilelor riscuri în domeniul calității asociate cu variabilitatea materiilor prime (de ex., vechime, calea de sinteză)

**Utilizarea materialelor**

Pentru stabilirea oportunității utilizării unui material în carantină (de ex. pentru continuarea prelucrării interne)

Pentru stabilirea caracterului adecvat al reprocesării, reprelucrării, utilizării bunurilor returnate sunt adecvate

**Condiții de depozitare, logistică și distribuție**

Pentru evaluarea gradului de adecvare a măsurilor luate pentru asigurarea întreținerii condițiilor adecvate de depozitare și transport (de ex. temperatură, umiditate, modelul recipientului)

Pentru a stabili ce efect au discrepanțele în condițiile de depozitare și transport asupra calității produsului (de ex. managementului lanțului rece) în legătură cu alte ghiduri ICH

Pentru a menține infrastructura (de ex. capacitatea de a asigura condiții de expediere adecvate, depozitare intermediară, manipularea materialelor periculoase și a substanțelor controlate, trecerea prin vamă)

Pentru a furniza informații care să asigure disponibilitatea medicamentelor (de ex. clasificarea riscurilor lanțului de distribuție)

**II.6 Managementul riscului în domeniul calității ca parte componentă a producției****Validare**

Pentru identificarea scopului și a amplitudinii activităților de verificare, calificare și validare (de ex. metode analitice, procese, echipamente și metode de curățare)

Pentru stabilirea amplitudinii activităților de urmărire (de ex. prelevare, monitorizare și revalidare)

Pentru a face distincția între etapele critice sau necritice de proces, în vederea facilitării proiectării studiului de validare

**Prelevarea și testarea pe parcursul procesului**

Pentru evaluarea frecvenței și amplitudinii testării pe parcursul procesului (de ex. pentru a justifica testarea redusă în condiții controlate dovedite)

Pentru evaluarea și justificarea utilizării de tehnologii analitice de proces (PAT) în legătură cu eliberarea parametrică și în timp real

**Planificarea producției**

Pentru stabilirea unei planificări adecvate a producției (de ex. secvențe de proces de fabricație dedicate, în campanie sau concurente)

**II.7 Managementul riscului în domeniul calității ca parte componentă a controlului de laborator și a studiilor de stabilitate****Rezultate în afara specificației**

Pentru identificarea cauzelor potențiale și a acțiunilor corective în timpul investigației rezultatelor în afara specificației

**Perioadă de retestare/dată de expirare**

Pentru evaluarea caracterului adecvat al condițiilor de depozitare și testare a produselor intermediare, excipienților și materiilor prime

**II.8 Managementul riscului în domeniul calității ca parte componentă a ambalării și etichetării****Designul ambalajelor**

Pentru proiectarea unui ambalaj secundar care să protejeze medicamentul primar ambalat (de ex. pentru a asigura autenticitatea medicamentului, vizibilitatea etichetei)

### **Selectarea sistemului de închidere a recipientului**

Pentru stabilirea parametrilor critici ai sistemului de închidere a recipientului

### **Controlul etichetelor**

Pentru elaborarea procedurilor de control al etichetelor pe baza potențialului de amestecare între etichete de medicamente diferite, inclusiv între versiuni diferite ale aceleiași etichete.

### **Sistemul Calității în Domeniul Farmaceutic (ICH Q10)**

Ghidul tripartit armonizat al Conferinței Internaționale de Armonizare (ICH)

### **Cuprins**

<b>1. Sistemul calității în domeniul farmaceutic</b> .....	
1.1. Introducere .....	
1.2. Domeniu de aplicare .....	
1.3. Relația ICH Q10 cu cerințele BPF regionale, standardele ISO și ICH Q7 .....	
1.4. Relația ICH Q10 cu modalitățile de reglementare .....	
1.5. Obiectivele ICH Q10 .....	
1.6. Facilitatori: managementul cunoașterii și managementul riscului în domeniul calității ..	
1.7. Considerații privind proiectarea și conținutul .....	
1.8. Manualul Calității .....	
<b>2. Responsabilitatea conducerii</b> .....	
2.1. Angajamentul conducerii .....	
2.2. Politica de calitate .....	
2.3. Planificarea calității .....	
2.4. Gestionarea resurselor .....	
2.5. Comunicarea internă .....	
2.6. Analiza realizată de conducere .....	
2.7. Managementul activităților contractate și a materialelor achiziționate .....	
2.8. Managementul schimbării dreptului de proprietate asupra produsului .....	
<b>3. Îmbunătățirea continuă a performanței procesului și calității produsului</b> .....	
3.1. Obiectivele etapelor ciclului de viață .....	
3.2. Elementele sistemului calității în domeniul farmaceutic .....	
<b>4. Continua îmbunătățire a sistemului calității în domeniul farmaceutic</b> .....	
4.1. Analiza realizată de conducere asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic .....	
4.2. Monitorizarea factorilor interni și externi cu impact asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic .....	
4.3. Rezultatele analizei și monitorizării realizate de conducere .....	
<b>5. Glosar</b> .....	
<b>Anexa 1</b> .....	
<b>Anexa 2</b> .....	

## 1. Sistemul calității în domeniul farmaceutic

### 1.1. Introducere

Acest document stabilește un nou ghid tripartit ICH, care prezintă un model de sistem eficient de management al calității în industria farmaceutică, așa numitul Sistem al Calității în Domeniul Farmaceutic. Pe parcursul acestui ghid, termenul „sistem al calității în domeniul farmaceutic” se referă la modelul prezentat în ICH Q10.

ICH Q10 descrie un model cuprinzător de sistem eficace al calității în domeniul farmaceutic, care se bazează pe conceptele Organizației Internaționale de Standardizare (ISO) privind calitatea, include reglementările privind Buna Practică de Fabricație (BPF) aplicabile și completează ICH Q8 „Dezvoltarea Farmaceutică” și ICH Q9 „Managementul riscului în domeniul calității”. ICH Q10 este un model de sistem al calității în domeniul farmaceutic, care poate fi implementat în cursul diferitelor etape ale ciclului de viață a produsului. Cea mai mare parte a conținutului documentului ICH Q10 aplicabil locurilor de fabricație este specificată în mod curent în cerințele BPF aplicabile la nivel regional. ICH Q10 nu este menit intenționat să creeze noi așteptări față de cerințele de reglementare actuale și, în consecință, conținutul ICH Q10 suplimentar cerințelor regionale BPF curente este opțional.

ICH Q10 demonstrează sprijinirea de către industrie și autoritățile de reglementare a unui sistem eficace al calității în domeniul farmaceutic, în vederea sporirii calității și disponibilității globale a medicamentelor în interesul sănătății publice. Implementarea ICH Q10 pe parcursul ciclului de viață a produsului trebuie să ușureze inovarea și continua optimizare și să consolideze legătura dintre dezvoltarea farmaceutică și activitățile de fabricație.

### 1.2. Domeniu de aplicare

Acest ghid se aplică sistemelor care sprijină dezvoltarea și fabricația substanțelor farmaceutice (cu alte cuvinte, a substanțelor farmaceutice active) și medicamentelor, inclusiv a produselor de biotehnologie și biologice, pe întregul parcurs al ciclului de viață a produsului.

Elementele documentului ICH Q10 trebuie aplicate într-un manieră adecvată și proporțională fiecărei etape în parte din ciclul de viață a unui produs, recunoscând diferențele dintre acestea și diferitele obiective ale fiecărei etape (a se vedea Secțiunea 3).

În scopul acestui ghid, ciclul de viață a produsului include următoarele activități tehnice referitoare la produsele noi și cele existente:

- Dezvoltarea farmaceutică;
  - Dezvoltarea substanței active;
  - Dezvoltarea medicamentului finit (inclusiv recipientul/sistemul de închidere);
  - Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică;
  - Dezvoltarea sistemului de livrare (unde este relevant);
  - Dezvoltarea procesului de fabricație și extinderea;
  - Dezvoltarea metodei analitice.
- Transferul tehnologic
  - Transferuri ale unui produs nou de la etapa de dezvoltare până la fabricație;
  - Transferuri în cadrul sau între locuri de fabricație și testare pentru produsele puse pe piață.
- Fabricația comercială
  - Achiziția de materiale și controlul acestora;
  - Prevederi privind facilitățile, utilitățile și echipamentele;
  - Producție (inclusiv ambalare și etichetare);
  - Controlul calității și asigurarea calității;
  - Eliberare;
  - Depozitare;
  - Distribuție (inclusiv activități de distribuție angro).

- Întreruperea producției
  - Păstrarea documentelor;
  - Păstrarea probelor;
  - Evaluarea continuă a produsului și raportarea.

### **1.3. Relația ICH Q10 cu cerințele BPF regionale, standardele ISO și ICH Q7**

Documentul ICH Q10 se bazează pe cerințele BPF de la nivel regional, ghidul ICH Q7 „Buna practică de fabricație pentru substanțe farmaceutice active” și ghidurile ISO privind sistemul de management al calității. Pentru atingerea obiectivelor descrise mai jos, ghidul ICH Q10 dezvoltă BPF prin descrierea unor elemente specifice ale sistemului calității și responsabilități ale conducerii. ICH Q10 furnizează un model armonizat de sistem al calității în domeniul farmaceutic pe parcursul ciclului de viață a produsului, destinat utilizării împreună cu cerințele BPF de la nivel regional.

Cerințele BPF de la nivel regional nu se adresează explicit tuturor etapelor din ciclul de viață a produsului (de ex. Dezvoltarea). Elementele sistemului calității și responsabilitățile conducerii descrise în acest ghid sunt menite să încurajeze utilizarea abordărilor științifice și bazate pe risc pentru fiecare etapă din ciclul de viață a produsului, promovând în acest fel continuă optimizare pe parcursul întregului ciclu de viață a produsului.

### **1.4. Relația ICH Q10 cu modalitățile de reglementare**

Modalitățile de reglementare referitoare la un anumit produs sau unitate de fabricație trebuie să fie proporționale cu nivelul de înțelegere a produsului și procesului, cu rezultatele managementului riscului în domeniul calității și cu eficacitatea sistemului calității în domeniul farmaceutic. Atunci când este implementat, eficacitatea sistemului calității în domeniul farmaceutic poate fi în mod normal evaluată în cadrul unei inspecții de reglementare la locul de fabricație. În Anexa 1 se prezintă eventualele oportunități de îmbunătățire a modalităților de reglementare bazate pe cunoștințele științifice și pe risc. Procesele de reglementare se stabilesc la nivel de regiune.

### **1.5. Obiectivele ICH Q10**

Implementarea modelului Q10 trebuie să conducă la realizarea a trei obiective principale, care completează sau îmbunătățesc cerințele BPF de la nivel regional.

#### **1.5.1. Realizarea produsului**

În vederea stabilirii, implementării și menținerii unui sistem care să permită livrarea de produse cu caracteristici de calitate adecvate cerințelor de îngrijire a pacienților, necesităților profesioniștilor în domeniul sănătății, ale autorității de reglementare (inclusiv conformitatea cu dosarul aprobat) și ale altor clienți interni și externi.

#### **1.5.2. Stabilirea și ținerea sub control**

În vederea dezvoltării și utilizării unor sisteme eficiente de monitorizare și control ale performanței procesului și calității produsului, asigurând astfel caracterul în permanență adecvat și capacitatea proceselor. Managementul riscului în domeniul calității poate fi util pentru identificarea sistemelor de monitorizare și control.

#### **1.5.3. Înlănțuirea optimizării permanente**

În vederea identificării și implementării unor acțiuni adecvate de optimizare a calității produsului, proceselor, reducerea variabilității, inovarea și îmbunătățirea sistemului calității în domeniul farmaceutic, crescând în acest fel capacitatea de îndeplinire constantă a cerințelor. Managementul riscului în domeniul calității poate fi util pentru identificarea și stabilirea priorității zonelor de îmbunătățire continuă.

### **1.6. Facilitatori: managementul cunoașterii și managementul riscului în domeniul calității**

Utilizarea unui management al cunoașterii și a unui management al riscului în domeniul calității va permite unei companii să implementeze ICH Q10 în mod eficace și cu succes. Acești facilitatori vor ușura atingerea obiectivelor descrise în Secțiunea 1.5 de mai sus, punând la dispoziție mijloacele necesare unor decizii referitoare la calitatea produsului, care să se bazeze pe cunoștințele științifice și pe risc.

#### **1.6.1. Managementul cunoașterii**

Cunoașterea produsului și procesului trebuie gestionată de la etapa de dezvoltare, în cursul vieții comerciale a produsului și până la, inclusiv, întreruperea produsului. De exemplu, activitățile de dezvoltare care folosesc metode științifice asigură cunoașterea produsului și înțelegerea procesului. Managementul cunoașterii constituie o metoda sistematică de achiziționare, analiza, depozitare și diseminare a informațiilor referitoare la produse, procese de fabricație și componente. Printre sursele de cunoaștere se pot enumera, fără a se limita însă la acestea, cunoștințele anterioare (din domeniul public sau documentate intern); studiile de dezvoltare farmaceutică; activitățile de transfer tehnologic; studiile de validare de proces efectuate pe parcursul ciclului de viață a produsului; experiența de fabricație; inovarea; optimizarea continuă; și activitățile privitoare la managementul schimbării.

#### **1.6.2. Managementul riscului în domeniul calității**

Managementul riscului în domeniul calității constituie parte integrantă a unui sistem eficient al calității în domeniul farmaceutic. Acesta poate furniza o modalitate proactivă de identificare, evaluare științifică și control al riscurilor posibile privitoare la calitate. Acesta ușurează îmbunătățirea continuă a performanței procesului și calității produsului pe parcursul ciclului sau de viață. Documentul ICH Q9 furnizează principii și exemple de instrumente de gestionare a riscului în domeniul calității, care pot fi aplicate diferitelor aspecte ale calității farmaceutice.

### **1.7. Considerații privind proiectarea și conținutul**

(a) Proiectarea, organizarea și documentarea unui sistem al calității în domeniul farmaceutic trebuie să fie bine structurate și clare, astfel încât să ușureze realizarea unei înțelegeri comune și aplicarea consecventă.

(b) Elementele ICH Q10 trebuie aplicate în manieră adecvată și proporționată fiecărei etape a ciclului de viață a produsului, recunoscând diferitele obiective și cunoștințe disponibile pentru fiecare etapă.

(c) La dezvoltarea unui nou sistem al calității în domeniul farmaceutic sau la modificarea unui sistem existent, trebuie să se aibă în vedere mărimea și complexitatea activităților companiei. Proiectul sistemului calității în domeniul farmaceutic trebuie să includă principii adecvate de management al riscului. În timp ce unele aspecte ale sistemului calității în domeniul farmaceutic pot fi specifice la nivel de companie, iar altele la nivel de loc de fabricație, eficacitatea sistemului calității în domeniul farmaceutic se demonstrează în mod normal la nivelul locului de fabricație.

(d) Sistemul calității în domeniul farmaceutic trebuie să includă procese, resurse și responsabilități corespunzătoare care să asigure calitatea activităților contractate în exterior și a materialelor achiziționate, conform prezentării din Secțiunea 2.7.

(e) Așa cum se prezintă în Secțiunea 2, în cadrul sistemului calității în domeniul farmaceutic trebuie identificate responsabilitățile care revin conducerii.

(f) conform prezentării din Secțiunea 3, sistemul calității în domeniul farmaceutic trebuie să cuprindă următoarele elemente: monitorizarea performanței procesului și a calității produsului, acțiuni corective și preventive, managementul schimbărilor și analiza efectuată de conducere.

(g) În vederea monitorizării eficacității proceselor în cadrul sistemului calității în domeniul farmaceutic, trebuie identificați și utilizați indicatori de performanță, așa cum sunt descriși aceștia în Secțiunea 4.

### **1.8. Manualul calității**

Trebuie stabilit un manual al calității sau o modalitate echivalentă de documentare, care să conțină descrierea sistemului calității în domeniul farmaceutic. Descrierea respectivă trebuie să includă:

- (a) Politica de calitate (a se vedea Secțiunea 2);
- (b) Domeniul de aplicare a sistemului calității în domeniul farmaceutic;
- (c) Identificarea proceselor sistemului calității în domeniul farmaceutic precum și succesiunea, legăturile și interdependențele acestora. Hărțile de proces și diagramele de flux pot constitui instrumente utile de facilitare a descrierii în manieră vizuală a proceselor sistemului calității în domeniul farmaceutic;
- (d) Responsabilitățile conducerii în cadrul sistemului calității în domeniul farmaceutic (a se vedea Secțiunea 2).

## **2. Responsabilitatea conducerii**

Conducerea este esențială pentru stabilirea și menținerea angajării întregii companii cu privire la calitate precum și pentru performanța sistemului calității în domeniul farmaceutic.

### **2.1. Angajamentul conducerii**

(a) Conducerii de la cel mai înalt nivel îi revine responsabilitatea finală de asigurare a punerii în practică a unui sistem eficient al calității în domeniul farmaceutic, în vederea atingerii obiectivelor și definirii, comunicării și implementării la nivel de companie a rolurilor, responsabilităților și autorităților.

(b) Conducerea trebuie:

- (1) să participe la proiectarea, implementarea, monitorizarea și menținerea unui sistem eficace al calității în domeniul farmaceutic;
- (2) să dea dovadă de sprijin puternic și vizibil pentru sistemul calității în domeniul farmaceutic și să asigure implementarea acestuia în cadrul organizațiilor respective;
- (3) să asigure o comunicare promptă și eficace precum și existența unui proces de extindere, care să asigure transmiterea problemelor de calitate către nivelul corespunzător de management;
- (4) să definească rolurile, responsabilitățile, autoritățile și relațiile interne individuale și colective ale tuturor unităților organizaționale legate de sistemul calității în domeniul farmaceutic. Să asigure comunicarea acestor interacțiuni către toate nivelele organizației și înțelese de acestea. Reglementările de la nivel regional impun existența unei unități/structuri independente de calitate, cu autoritate pentru îndeplinirea anumitor responsabilități ale sistemului calității în domeniul farmaceutic;
- (5) să efectueze analize ale conducerii cu privire la performanța procesului, calitatea produsului precum și la sistemul calității în domeniul farmaceutic;
- (6) să sprijine îmbunătățirea continuă;
- (7) să angajeze resurse adecvate.

### **2.2. Politica de calitate**

(a) Managementul de la cel mai înalt nivel trebuie să stabilească o politică de calitate, care să descrie intențiile generale și direcția companiei în ceea ce privește calitatea.

(b) Politica de calitate trebuie să includă intenția de conformitate cu cerințele de reglementare aplicabile și să faciliteze optimizarea continuă a sistemului calității în domeniul farmaceutic.

(c) Politica de calitate trebuie comunicată personalului și înțeleasă de acesta la toate nivelele companiei.

(d) Politica de calitate trebuie analizată periodic pentru verificarea eficacității sale continue.

### **2.3. Planificarea calității**

(a) Managementul la cel mai înalt nivel trebuie să asigure obiectivele calității necesare în vederea definirii și comunicării politicii de calitate.

(b) Obiectivele calității trebuie sprijinite de toate nivelele relevante ale companiei.

(c) Obiectivele calității trebuie să se alinieze strategiilor companiei și să fie consecvente cu politica de calitate.

(d) Managementul trebuie să furnizeze resursele și instruirea necesare în vederea realizării obiectivelor calității.

(e) Conform prezentării din secțiunea 4.1 a acestui document, trebuie stabiliți indicatorii de performanță care să măsoare progresul comparativ cu obiectivele calității și care să fie monitorizați, comunicați regulat și utilizați corespunzător.

### **2.4. Gestionarea resurselor**

(a) Managementul trebuie să stabilească și să furnizeze resurse (umane, financiare, materiale, facilități și echipamente) adecvate în vederea implementării și menținerii unui sistem al calității în domeniul farmaceutic și a îmbunătățirii sale continue.

(b) Managementul trebuie să asigure aplicarea adecvată a resurselor la un anumit produs, proces sau loc de fabricație.

### **2.5. Comunicarea internă**

(a) Managementul trebuie să asigure stabilirea și implementarea în cadrul organizației a unor procese adecvate de comunicare.

(b) Procesele de comunicare trebuie să asigure fluxul adecvat de informații între toate nivelele companiei.

(c) Procesele de comunicare trebuie să asigure optimizarea adecvată și la timp a calității anumitor produse și a unor aspecte ale sistemului calității în domeniul farmaceutic.

### **2.6. Analiza realizată de conducere**

(a) În vederea asigurării continuității caracterului corespunzător și a eficacității sistemului calității în domeniul farmaceutic, managementul de la cel mai înalt nivel trebuie să răspundă de administrarea acestuia prin intermediul analizei realizate de conducere.

(b) Așa cum se descrie în Secțiunile 3 și 4, managementul trebuie să evalueze concluziile analizelor periodice ale performanței procesului, calității produsului și a sistemului calității în domeniul farmaceutic.

### **2.7. Managementul activităților contractate și a materialelor achiziționate**

Sistemul calității în domeniul farmaceutic, inclusiv responsabilitățile managementului descrise în această secțiune, se aplică și controlului și verificării oricăror activități contractate și calității materialelor achiziționate. Compania farmaceutică deține responsabilitatea finală în ceea ce privește asigurarea unor procese care să asigure controlul activităților contractate și al calității materialelor achiziționate. Aceste procese trebuie să încorporeze gestionarea riscului în domeniul calității și constau din:

(a) Evaluarea, anterior contractării operațiilor sau a selectării furnizorilor de materiale, a caracterului corespunzător și a competenței celeilalte părți de a efectua activitatea respectivă sau de a furniza materialul în cadrul unui lanț de distribuție definit (de ex. audituri, evaluări ale materialelor, calificare);



- (b) Definirea responsabilităților și a proceselor de comunicare privind activitățile referitoare la calitate ale părților implicate. În cazul activităților contractate, acestea trebuie incluse într-un acord scris între furnizorul și beneficiarul de contract;
- (c) Monitorizarea și analiza performanței beneficiarului de contract sau a calității materialelor de la furnizor, precum și identificarea și implementarea oricăror îmbunătățiri necesare;
- (d) Monitorizarea ingredientelor și materialelor intrate pentru a se asigura proveniența acestora de la surse aprobate, prin intermediul lanțului de distribuție aprobat.

### **2.8. Managementul schimbării dreptului de proprietate asupra produsului**

În situația schimbării dreptului de proprietate asupra produsului (de ex. prin intermediul achizițiilor), managementul trebuie să țină seama de complexitatea acesteia și să se asigure că:

- (a) Există responsabilități permanente stabilite la nivelul fiecărei companii;
- (b) Informația necesară este transferată.

### **3. Îmbunătățirea continuă a performanței procesului și calității produsului**

Această secțiune prezintă obiectivele etapelor ciclului de viață și cele patru elemente specifice ale sistemului calității în domeniul farmaceutic, care dezvoltă cerințele regionale în vederea atingerii obiectivelor ICH Q10, așa cum se descrie în secțiunea 1.5. Acesta nu reia toate cerințele BPF de la nivel regional.

#### **3.1 Obiectivele etapelor ciclului de viață**

În cele ce urmează, se prezintă obiectivele fiecărei etape a ciclului de viață a produsului:

##### **3.1.1. Dezvoltarea farmaceutică**

Scopul activităților de dezvoltare farmaceutică îl constituie proiectarea unui produs și a procesului său de fabricație, în vederea realizării constante a performanțelor dorite și a satisfacerii cerințelor pacienților, profesioniștilor în domeniul sănătății, ale autorităților de reglementare și clienților interni. Metodele de dezvoltare farmaceutică sunt descrise în ICH Q8. Deși sunt în afara domeniului acestui ghid, rezultatele studiilor exploratorii și de dezvoltare clinică constituie elemente de intrare pentru dezvoltarea farmaceutică.

##### **3.1.2. Transferul tehnologic**

Scopul activităților de transfer tehnologic este acela de transferare a cunoștințelor referitoare la produs și proces între dezvoltare și fabricație și în cadrul aceluiași loc sau între diferite locuri de fabricație pentru realizarea produsului. Aceste cunoștințe formează baza procesului de fabricație, a strategiei de control, metodei de validare a procesului și îmbunătățirii continue.

##### **3.1.3. Fabricația comercială**

Printre obiectivele activităților de fabricație se pot enumera realizarea produsului, stabilirea și menținerea unei stări de control și înlesnirea optimizării permanente. Sistemul calității în domeniul farmaceutic trebuie să asigure atingerea în mod constant a standardelor de calitate a produsului, performanța adecvată a procesului, caracterul corespunzător al setului de controale, identificarea și evaluarea oportunităților de îmbunătățire precum și extinderea continuă a cunoștințelor.

##### **3.1.4. Întreruperea produsului**

Obiectivul activităților de oprire a produsului îl constituie gestionarea eficace a etapelor finale ale ciclului de viață a produsului. În vederea opririi produsului, trebuie utilizată o metoda pre-definită de gestionare a unor activități precum păstrarea documentelor și probelor, evaluarea continuă a produsului (de ex. soluționarea reclamațiilor și studiile de stabilitate) și raportarea în acord cu cerințele de reglementare.

### **3.2. Elementele sistemului calității în domeniul farmaceutic**

Elementele descrise mai jos pot constitui cerințe parțiale ale reglementărilor BPF de la nivel regional. Totuși, modelul Q10 își propune optimizarea acestor elemente în vederea promovării perspectivei ciclului de viață în ceea ce privește calitatea produsului. Aceste elemente sunt:

- Sistem de monitorizare a performanței procesului și calității produsului;
- Sistem de acțiuni corective și preventive (ACAP);
- Sistem de management al schimbării;
- Analiza de către conducere a performanței procesului și calității produsului.

Aceste elemente trebuie aplicate în mod corespunzător și proporțional cu fiecare dintre etapele ciclului de viață a produsului, recunoscând diferențele dintre etape precum și obiectivele diferite ale fiecărei etape. Pe întreg parcursul ciclului de viață a produsului, companiile sunt încurajate să evalueze oportunitățile inovatoare de abordare în vederea îmbunătățirii calității produsului.

Fiecare element este urmat de un tabel de exemple de aplicare a elementelor la etapele ciclului de viață a produsului.

#### **3.2.1. Sistemul de monitorizare a performanței procesului și calității produsului**

Pentru asigurarea menținerii unei stări de control, companiile farmaceutice trebuie să planifice și să execute un sistem de monitorizare a performanței și calității produselor. Un sistem eficace de monitorizare asigură permanenta capacitate a proceselor și controalelor de a produce un produs de calitate dorită și de a identifica domeniile de îmbunătățire continuă. Sistemul de monitorizare a performanței procesului și calității produsului trebuie:

(a) Să folosească managementul riscului în domeniul calității în vederea stabilirii strategiei de control, ceea ce poate include parametri și atribute referitoare la substanța activă, materialele și componentele medicamentului, unitățile și condițiile de operare a echipamentelor, controale în proces, specificațiile produsului finit și metodele asociate și frecvența de monitorizare și control. Strategia de control trebuie să ușureze reacția la timp și acțiunile corective și preventive adecvate;

(b) Să furnizeze instrumentele de măsurare și analiză a parametrilor și atributelor identificate în strategia de control (de ex. managementul datelor și instrumente statistice);

(c) Să analizeze parametrii și atributele identificate în strategia de control în vederea verificării operării permanente în stare de control;

(d) Să identifice sursele de variabilitate care afectează performanța procesului și calitatea produsului pentru eventuala îmbunătățire continuă a activităților de reducere a variabilității controlului;

(e) Să includă un răspuns referitor la calitatea produsului din surse atât externe cât și interne, de ex. reclamații, respingerea produsului, neconformități, retrageri, deviații, audituri, inspecții ale autorităților și observațiile acestora;

(f) Să furnizeze cunoștințe care să determine o înțelegere superioară a procesului, îmbogățirea spațiului de proiectare (unde există) și să permită metode inovatoare referitoare la validarea de proces.

**Tabel I: Aplicarea sistemului de monitorizare a performanței procesului și calității produsului pe parcursul ciclului de viață a produsului**

<b>Dezvoltare farmaceutică</b>	<b>Transfer tehnologic</b>	<b>Fabricație comercială</b>	<b>Înteruperea produsului</b>
Pentru stabilirea unei strategii de control pentru fabricație, se pot utiliza generarea de cunoștințe privitoare la proces și produs și monitorizarea procesului și produsului în cursul dezvoltării.	Monitorizarea în timpul activităților de extindere poate furniza o indicație preliminară a performanței procesului și integrării sale cu succes în fabricație. Cunoștințele obținute în timpul activităților de transfer și extindere pot fi utile în dezvoltarea ulterioară a strategiei de control.	În vederea asigurării performanței într-o stare de control și a identificării unor domenii de optimizare, trebuie aplicat un sistem bine definit de monitorizare a performanței procesului și calității produsului.	După încetarea fabricației, activitățile de monitorizare precum studiile de stabilitate trebuie să continue până la finalizarea studiilor. Luarea de măsuri adecvate cu privire la produsele puse pe piață trebuie să continue conform reglementărilor de la nivel regional.

### 3.2.2. Sistemul acțiunilor corective și acțiunilor preventive (ACAP)

Compania farmaceutică trebuie să dispună de un sistem de implementare a unor acțiuni corective și preventive rezultate din investigarea reclamațiilor, respingerea produselor, neconformități, retrageri, deviații, audituri, inspecții ale autorităților de reglementare și deficiențe precum și din tendințele reieșite din monitorizarea performanței procesului și calității produsului. Trebuie utilizată o metodă structurată a procesului de investigare, al cărei obiectiv să fie identificarea cauzei. Conform ICH Q9, nivelul de efort, de caracter oficial și documentare a investigației trebuie să fie proporțional cu nivelul de risc. Metodologia ACAP trebuie să conducă la îmbunătățirea produsului și înțelegerea procesului.

**Tabel II: Aplicarea sistemului de acțiuni corective și acțiuni preventive pe parcursul ciclului de viață a produsului**

<b>Dezvoltare farmaceutică</b>	<b>Transfer tehnologic</b>	<b>Fabricație comercială</b>	<b>Înteruperea produsului</b>
Se explorează variabilitatea produsului și procesului. În situația înglobării acțiunilor corective și acțiunilor preventive în procesul reiterat de proiectare și de dezvoltare este utilă metodologia ACAP.	ACAP pot fi utilizate ca sistem eficace de răspuns, înaintare de informații și îmbunătățire continuă.	Trebuie utilizate ACAP, eficacitatea acțiunilor trebuind evaluată.	ACAP trebuie să continue după încetarea produsului. Trebuie avut în vedere impactul asupra produsului rămas pe piață precum și alte produse care pot fi influențate.

### 3.2.3. Sistemul de management al schimbării

Inovarea, îmbunătățirea continuă, rezultatele monitorizării performanței procesului și calității produsului și ACAP conduc la schimbări. În vederea evaluării, aprobării și implementării acestor schimbări, o companie trebuie să dispună de un sistem eficace de management al schimbărilor. În situația în care cerințele de la nivel regional impun schimbări la dosarul depus, există în general o deosebire în ceea ce privește caracterul oficial al procesului de management al schimbării înainte de momentul primei solicitări la autoritatea de reglementare și după solicitarea respectivă.

Sistemul de management al schimbării asigură aplicarea promptă și eficace a optimizării permanente. Acesta trebuie să ofere un grad ridicat de asigurare a lipsei oricăror consecințe nedorite ale schimbării.

Sistemul de management al schimbării trebuie să includă următoarele, în funcție de etapa din ciclul de viață:

- (a) Pentru evaluarea schimbării propuse, trebuie utilizat managementul riscului în domeniul calității. Nivelul de efort și caracter oficial al evaluării trebuie să fie proporțional cu nivelul de risc;
- (b) Schimbarea propusă trebuie evaluată în raport cu dosarul de autorizare pentru punere pe piață, inclusiv spațiul de proiectare, unde există, și/sau înțelegerea produsului actual și a procesului. Trebuie să existe o evaluare care să stabilească necesitatea schimbării dosarului de reglementare depus conform cerințelor de la nivel regional. Așa cum se precizează în ICH Q8, activitatea din cadrul spațiului de proiectare nu este considerată o schimbare (din punct de vedere al autorității de reglementare). Totuși, din punctul de vedere al sistemului farmaceutic, toate schimbările trebuie evaluate de către sistemul companiei privitor la managementul schimbării;
- (c) Schimbările propuse trebuie evaluate de echipe de experți, care să contribuie cu expertiză relevantă și cunoștințe din domeniile relevante (de ex. Dezvoltare Farmaceutică, Fabricație, Calitate, Afaceri de Reglementare și Medical), pentru asigurarea caracterului justificat al schimbării din punct de vedere tehnic. Pentru schimbarea propusă, trebuie stabilite criteriile prospective de evaluare;
- (d) După implementare, trebuie efectuată o evaluare a schimbării, prin care să se confirme că obiectivele schimbării au fost atinse și că nu există un impact dăunător asupra calității produsului.

#### *3.2.4. Analiza realizată de conducere a performanței procesului și calității produsului*

Analiza realizată de conducere trebuie să asigure gestionarea performanței procesului și calității produsului pe parcursul întregului ciclu de viață. În funcție de mărimea și complexitatea companiei, analiza realizată de conducere poate constitui o serie de analize ale diverselor nivele de management și trebuie să includă o comunicare și un proces de extindere, prompte și eficiente, care să aducă la cunoștința managementului de la cel mai înalt, spre analiza, problemele de calitate care se impun.

- (a) Sistemul de analiza realizată de conducere trebuie să includă:
  - (1) Rezultatele inspecțiilor și constatările autorităților de reglementare, auditurilor și ale altor evaluări, și angajamentele față de autoritățile de reglementare;
  - (2) Analize periodice ale calității, care pot cuprinde:
    - i. Indicatori ai satisfacției clientului, precum reclamațiile privind calitatea și retragerile;
    - ii. Concluzii ale monitorizării performanței procesului și calității produsului;
    - iii. Eficacitatea schimbărilor procesului și produsului, inclusiv cele apărute în urma acțiunilor corective și acțiunilor preventive.
  - (3) Orice acțiuni rezultate în urma analizelor anterioare realizate de conducere.
- (b) Sistemul de analiza realizată de conducere trebuie să identifice acțiuni adecvate, precum:
  - (1) Optimizarea procesului de fabricație și produselor;
  - (2) Prevederi, instruire și/sau reajustare a resurselor;
  - (3) Identificarea și diseminarea cunoștințelor.

**Tabel IV: Aplicarea analizei de către conducere asupra performanței procesului și calității produsului pe parcursul ciclului de viață a produsului**

<b>Dezvoltare farmaceutică</b>	<b>Transfer tehnologic</b>	<b>Fabricație comercială</b>	<b>Oprirea produsului</b>
Pentru asigurarea caracterului adecvat al proiectării procesului, se pot aplica părți ale analizei realizate de conducere.	Pentru asigurarea posibilității de fabricare la scară comercială a produsului și procesului dezvoltate, trebuie aplicate părți ale analizei realizate de conducere.	Conform prezentării de mai sus, analiza realizată de conducere trebuie să fie un sistem structurat și să susțină îmbunătățirea continuă.	Analiza realizată de conducere trebuie să includă aspecte precum stabilitatea produsului și reclamațiile privind calitatea produselor.

#### **4. Îmbunătățirea continuă a sistemului calității în domeniul farmaceutic**

Această secțiune descrie activități necesare în vederea administrării și îmbunătățirii continue a sistemului calității în domeniul farmaceutic.

##### **4.1. Analiza realizată de conducere asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic**

Managementul trebuie să dispună de un proces oficial de analiză periodică a sistemului calității în domeniul farmaceutic. Aceasta analiză trebuie să privească:

- (a) Măsurarea realizării obiectivelor sistemului calității în domeniul farmaceutic;
- (b) Evaluarea indicatorilor de performanță utilizabili în vederea monitorizării eficacității proceselor în cadrul sistemului calității în domeniul farmaceutic, precum:
  - (1) Procese de gestionare a reclamațiilor, deviației, ACAP și schimbării;
  - (2) Răspuns cu privire la activitățile contractate;
  - (3) Procese de auto-evaluare, inclusiv evaluarea riscului, tendințe și audituri;
  - (4) Evaluări externe precum inspecții ale autorităților de reglementare și deficiențele constatate și audituri efectuate de clienți.

##### **4.2. Monitorizarea factorilor interni și externi cu impact asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic**

Printre factorii monitorizați de management se pot enumera:

- (a) Reglementări nou apărute, ghiduri și aspecte privind calitatea cu posibil impact asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic;
- (b) Inovări care pot îmbunătăți sistemul calității în domeniul farmaceutic;
- (c) Schimbări în ceea ce privește dreptul de proprietate asupra produsului.

##### **4.3. Rezultate ale analizei și monitorizării efectuate de management**

Rezultatul analizei realizate de management asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic și al monitorizării factorilor interni și externi poate consta din:

- (a) Îmbunătățirea sistemului calității în domeniul farmaceutic și a proceselor aferente;
- (b) Alocarea și realocarea resurselor și/sau instruirea personalului;
- (c) Analiza politicii de calitate și a obiectivelor de calitate;
- (d) Documentarea și comunicarea promptă și eficace a rezultatelor analizei realizate de conducere și a acțiunii acesteia, inclusiv înaintarea către managementul de la cel mai înalt nivel a problemelor care o impun.

#### **5. Glosar**

Atunci când există, ICH Q10 utilizează definițiile ICH și ISO . În scopul ICH Q10, acolo unde, într-o definiție ISO, apar termenii „cerință”, „cerințe” sau „necesar”, aceste nu reflectă în mod

necesar o cerință de reglementare. Sursa definiției este indicată în paranteze, la finalul definiției. Acolo unde nu au existat definiții ICH sau ISO, s-a elaborat o definiție ICH Q10.

**Capabilitatea procesului:**

Capacitatea unui proces de realizare a unui produs care să respecte cerințele produsului respectiv. Conceptul de capabilitate a procesului poate fi definit și în termeni statistici. (ISO 9000:2005).

**Managementul schimbării:**

O abordare sistematică de propunere, evaluare, aprobare, implementare și revizuire a schimbărilor. (ICH Q10)

**Îmbunătățire continuă:**

Activitate recurentă în vederea creșterii capacității de îndeplinire a cerințelor. (ISO 9000:2005)

**Strategie de control**

Un set planificat de controale, derivate din înțelegerea curentă a procesului sau produsului, care asigură performanța procesului și calitatea produsului. Controalele pot consta din parametri și atribute referitoare la substanța activă și la materialele și componentele produsului, la unitate și condițiile de funcționare a echipamentului, la controalele din cursul procesului, specificațiile produsului finit și metodele asociate și frecvența monitorizării și controlului. (ICH Q10)

**Acțiune corectivă:**

Acțiune care elimină cauza unei neconformități identificate sau altă situație nedorită. Notă: Acțiunea corectivă se întreprinde în vederea prevenirii repetării acestora, în timp ce acțiunea preventivă se întreprinde în scopul prevenirii apariției unei astfel de situații. (ISO 9000:2005)

**Spațiul de proiectare:**

Combinăția și interacțiunea multidimensională a variabilelor de intrare (de ex. atributele materialelor) și parametrilor de proces cu capacitate demonstrată de asigurare a calității. (ICHQ8)

**Facilitatori:**

Un instrument sau proces care asigură mijloacele de atingere a unui obiectiv. (ICH Q10)

**Răspuns/Reacție în avans:**

Răspuns: Modificarea controlului unui proces sau sistem de către rezultatele sau efectele acestuia

Reacție în avans: Modificarea sau controlul unui proces prin intermediul rezultatelor sau efectelor sale anticipate (Dicționarul Oxford al limbii engleze, Oxford University Press, 2003)

Răspunsul/Reacția în avans se poate aplica din punct de vedere tehnic la strategia de control în cursul procesului și din punct de vedere conceptual în managementul calității. (ICH Q10)

**Inovare:**

Introducerea de noi tehnologii și metodologii. (ICH Q10)

**Managementul cunoașterii:**

Abordare sistematică în vederea achiziționării, analizei, depozitării și diseminării informațiilor referitoare la produse, procese de fabricație și componente. (ICH Q10)

**Activități contractate:**

Activități efectuate de un beneficiar de contract conform unui contract scris cu un furnizor de contract. (ICH Q10)

**Indicatori de performanță:**

Valori măsurabile utilizate pentru cuantificarea obiectivelor de calitate în vederea reflectării performanței unei organizații, unui proces sau sistem, cunoscut sub denumirea de „matrice a performanțelor” în anumite regiuni. (ICH Q10)

**Sistem al calității în domeniul farmaceutic (SCF):**

Sistem de management care direcționează și controlează o companie farmaceutică în ceea ce privește calitatea (ICH Q10 bazat pe ISO 9000:2005)

**Acțiune preventivă:**

Acțiune care elimină cauza unei posibile neconformități sau situații nedorite. Notă: Acțiunea preventivă se întreprinde în vederea prevenirii apariției, în timp ce acțiunea corectivă se efectuează este efectuată pentru prevenirea repetării. (ISO 9000:2005)

**Realizarea produsului:**

Obținerea unui produs cu atribute de calitate adecvate pentru îndeplinirea cerințelor pacienților, ale profesioniștilor în domeniul sănătății și autorităților de reglementare (inclusiv conformitatea cu autorizația de punere pe piață) și cerințelor clienților interni. (ICH Q10)

**Calitate:**

Gradul în care un set de proprietăți inerente unui produs, sistem sau proces îndeplinesc cerințele. (ICH Q9)

**Manualul calității:**

Document care specifică sistemul de management al calității din cadrul unei organizații. (ISO 9000:2005)

**Obiectivele calității:**

O modalitate de traducere a politicii și strategiilor de calitate în activități măsurabile. (ICH Q10)

**Planificarea calității:**

Componentă a managementului de calitate, care se concentrează asupra stabilirii obiectivelor calității și specificării proceselor operaționale necesare și a resurselor legate de acestea în vederea îndeplinirii obiectivelor calității. (ISO 9000:2005)

**Politica de calitate:**

Intențiile și direcția generale ale unei organizații cu privire la calitate, conform formulării oficiale de către managementul de la cel mai înalt nivel. (ISO 9000:2005)

**Managementul riscului în domeniul calității:**

Un proces sistematic de evaluare, control, comunicare și analiză a riscurilor referitoare la calitatea unui medicament pe parcursul ciclului său de viață. (ICH Q9)

**Management de la cel mai înalt nivel:**

Persoană aflată/Persoane aflate în poziție de conducere la cel mai înalt nivel a unei companii sau loc de fabricație, care dispune de autoritatea și responsabilitatea de mobilizare a resurselor în cadrul companiei sau locului de fabricație (ICH Q10 parțial bazat pe ISO 9000:2005)

**Stare de control:**

O situație prin care un set de controale asigură în mod constant funcționarea continuă a procesului și calitatea produsului. (ICH Q10)

## ANEXA 1

**Posibile oportunități de extindere a perspectivelor de reglementare bazate pe cunoștințe științifice și risc\***

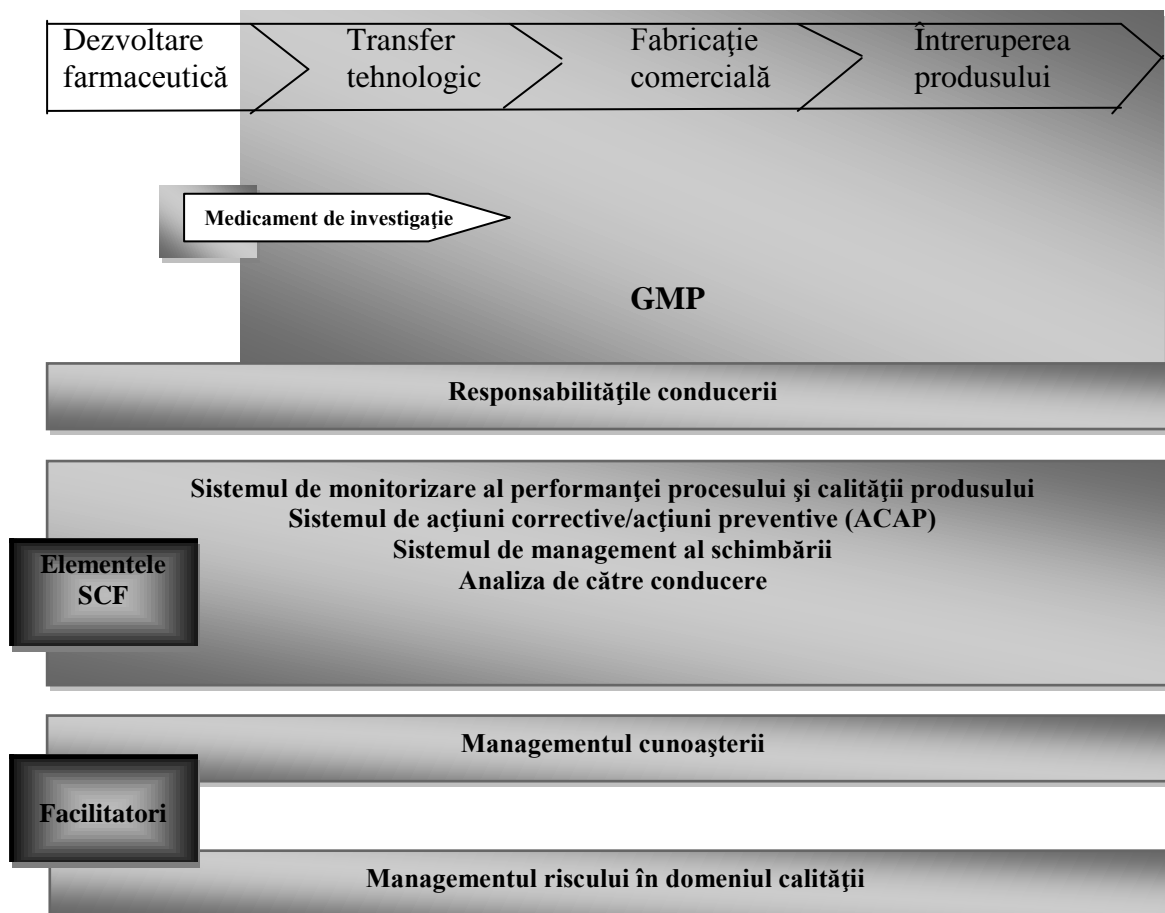
Notă: Această anexă reflectă eventualele oportunități de extindere a perspectivelor de reglementare. Procesul actual de reglementare se stabilește la nivel regional

<b>Scenariu</b>	<b>Posibilă oportunitate</b>
1. Conform cu BPF	Conformitate – statu-quo
2. Demonstrarea unui sistem eficace de calitate în domeniul farmaceutic, inclusiv a utilizării eficace a principiilor de gestionare a riscului în domeniul calității (de ex. ICH Q9 și ICH Q10).	Oportunitate de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• intensificare a utilizării metodei bazate pe risc pentru inspecțiile autorității de reglementare.</li> </ul>
3. Demonstrarea înțelegerii produsului și procesului, inclusiv a utilizării eficace a principiilor managementului riscului în domeniul calității (de ex. ICH Q8 și ICH Q9)	Oportunitate de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• facilitare a evaluării calității farmaceutice pe baze științifice;</li> <li>• adoptare a unor abordări inovatoare pentru validarea de proces;</li> <li>• stabilire a unor mecanisme de eliberare în timp real</li> </ul>
4. Demonstrarea unui sistem eficace de calitate în domeniul farmaceutic și înțelegerea produsului și procesului, inclusiv a utilizării eficace a principiilor managementului riscului în domeniul calității (de ex. ICH Q8, ICH Q9 și ICH Q10).	Oportunitate de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• intensificare a utilizării metodei bazate pe risc pentru inspecțiile autorității de reglementare;</li> <li>• facilitare a evaluării calității farmaceutice pe baze științifice;</li> <li>• optimizare a procesului post-autorizare de aprobare a schimbărilor pe baze științifice și de risc, în vederea maximizării beneficiilor ca urmare a inovării și îmbunătățirii continue;</li> <li>• adoptare a unor abordări inovatoare pentru validarea de proces;</li> <li>• stabilire a unor mecanisme de eliberare în timp real.</li> </ul>



ANEXA 2

**Diagrama modelului ICH Q10 a Sistemului Calității în Domeniul Farmaceutic**



Această diagramă ilustrează caracteristicile majore ale modelului ICH Q10 pentru Sistemul calității în domeniul farmaceutic (SCF). SCF acoperă întreg ciclul de viață a produsului incluzând dezvoltarea farmaceutică, transferul tehnologic, fabricația comercială și întreruperea produsului așa cum este ilustrat în partea superioară a diagramei. SCF dezvoltă BPF de la nivel regional așa cum se ilustrează în diagramă. De asemenea, diagramă ilustrează și faptul că BPF de la nivel regional se aplică fabricației de medicamente de investigație clinică.

Următoarea bară orizontală ilustrează importanța responsabilității managementul pentru toate etapele ciclului de viață a produsului, așa cum au fost explicate în Secțiunea 2. Următoarea bară orizontală listează elementele SCF care reprezintă principalii stâlpi ai modelului SCF. Aceste elemente trebuie aplicate adecvat și proporțional pentru fiecare etapă a ciclului de viață recunoscând oportunitățile de identificare a zonelor pentru îmbunătățire continuă.

Setul de jos de bare orizontale ilustrează facilitatorii: managementul cunoașterii și managementul riscului în domeniul calității, aplicabile pe parcursul etapelor ciclului de viață. Acești facilitatori sprijină scopurile SCF de a obține produsul stabilind și păstrând o stare de control și ușurând îmbunătățirea continuă.

**Conținutul certificatului seriei de fabricație a unui medicament exportat de fabricant  
într-o țară în baza unui acord de recunoaștere mutuală  
(Mutual Recognition Agreement = MRA)**

În cadrul Acordurilor de Recunoaștere Mutuală (ARM), Anexa Bunei Practici de Fabricație prevede o schemă de certificare a seriei de medicamente incluse în anexa farmaceutică. Certificarea seriei este de asemenea necesară în Acordurile pentru Conformitatea Evaluării și Acceptarea Produselor Industriale (ACAA) și alte aranjamente BPF între țări terțe și Uniunea Europeană.

Cerințele internaționale armonizate sunt incluse privind conținutul certificatului seriei de medicament sunt incluse în acest document.

Fiecare serie transferată între țări care au un MRA în vigoare, trebuie să fie însoțită de certificatul seriei emis de fabricant în țara exportatoare. În cadrul ARM toate locurile de fabricație trebuie să fie localizate în țara care emite certificatul sau într-o altă țară ARM, dacă există aranjamente reciproce. În cadrul acordului ACAA al Uniunii Europene cu Israel (după intrarea sa în vigoare) toate locurile de control trebuie să fie în Israel sau UE.

Acest certificat va fi emis în urma unei analize complete calitative și cantitative a tuturor componentelor active și a altor componente relevante pentru a asigura calitatea produsului conform cerințelor autorizației de punere pe piață din țara importatoare. Acest certificat va atesta că seria îndeplinește specificațiile, a fost fabricată în acord cu autorizația de punere pe piață din țara importatoare, detaliind specificațiile produsului, metodele de analiză, rezultatele analitice obținute și conținând o declarație că înregistrările controalelor calității fabricării și ambalării seriei au fost verificate și găsite a fi în conformitate cu BPF. Certificatul seriei va fi semnat de persoana responsabilă cu eliberarea seriei de fabricație pentru piață sau pentru export de la locul de fabricație.

Importatorul/locul de eliberare al seriei trebuie să primească și să păstreze certificatul seriei emis de fabricant. Certificatul seriei emis de fabricant trebuie să fie disponibil la cerere, pentru autoritatea de reglementare din țara importatoare. Această certificare de către fabricant a conformității fiecărei serii este esențială pentru a-l scuti pe importator de re-control (a se vedea art. 760 alin. 2 din Legea nr. 95/2006 Titlul XVII).

Atunci când este aplicabil, certificatul seriei trebuie utilizat pentru medicamente care nu sunt finite, cum ar fi cele vrac sau parțial ambalate.

Acest certificat poate fi utilizat pentru substanțe farmaceutice active și medicamente de investigație clinică utilizare în autorizații de studii clinice. Terminologia ar putea fi necesar a fi adaptată conform Glosarului.

Aceste cerințe armonizate au fost agreate bilateral de către Uniunea Europeană cu autoritățile de reglementare din următoarele țări: Australia, Canada, Israel, Japonia, Elveția și Noua Zeelandă.

**CONȚINUTUL CERTIFICATULUI SERIEI DE FABRICAȚIE A UNUI MEDICAMENT  
EXPORTAT DE FABRICANT ÎNTR-O ȚARĂ ÎN BAZA UNUI ACORD DE  
RECUNOAȘTERE MUTUALĂ (MRA)**

[Antetul fabricantului care exportă]

**1. Numele produsului.**

Denumirea comercială în țara importatoare.

**2. Țara importatoare.**

**3. Numărul autorizației de punere pe piață.**

Trebuie furnizat numărul autorizației de punere pe piață a produsului în țara importatoare.

**4. Concentrație/activitate.**

Identitatea (numele) și cantitatea pe unitate dozată cerută pentru toate ingredientele/componentele active.

**5. Forma dozată** (forma farmaceutică).

**6. Mărimea ambalajului** (conținutul recipientului) și **tipul** (de exemplu flacoane, sticle, blistere).

**7. Numărul seriei/lotului.**

Pentru fiecare produs în parte.

**8. Data de fabricație.**

În acord cu cerințele naționale (locale).

**9. Data de expirare.**

Data imprimată pe recipien/eticheta produsului și care desemnează timpul în care produsul se așteaptă a rămâne în cadrul duratei de valabilitate autorizată de țara importatoare, dacă este depozitat în condițiile definite și după care nu mai trebuie utilizat.

**10. Numele și adresa fabricantului(fabricanților) – locul(locurile) de fabricație.**

Trebuie listate cu nume și adresă toate locurile implicate în fabricație, incluzând ambalarea și controlul calității seriei. Numele și adresa trebuie să corespundă cu informațiile din autorizația de fabricație.

**11. Numărul autorizației de fabricație/certificatului BPF a/al fabricantului.**

Numărul trebuie furnizat pentru fiecare loc listat la punctul 10.

**12. Rezultatele analizelor.**

Trebuie să includă specificațiile autorizate, toate rezultatele obținute și referințe la metodele utilizate (poate face referire la un certificat de analiză separat care trebuie datat, semnat și atașat).

**13. Comentarii/remarci.**

Orice informație suplimentară care poate fi de folos importatorului și/sau inspectorului care verifică conformitatea certificatului seriei (de exemplu condiții specifice de depozitare sau transport).

**14. Declarația de certificare.**

Această declarație trebuie să acopere fabricația, incluzând ambalarea și controlul calității. Trebuie utilizat următorul text: "Prin prezenta certific că informațiile de mai sus sunt autentice și corecte. Această serie de produs a fost fabricată, incluzând ambalarea și

controlul calității la locul(locurile) menționat(e) mai sus în conformitate cu cerințele BPF ale autorității din țara exportatoare și cu specificațiile autorizației de punere pe piață din țara importatoare. Procesarea, ambalarea și înregistrările analitice ale seriei au fost verificate și găsite în conformitate cu BPF”.

**15. Numele și poziția/titlul persoanei autorizate să elibereze seria.**

Incluzând numele și adresa locului companiei, dacă la punctul 10 se menționează mai mult de o companie.

**16. Semnătura persoanei autorizate să elibereze seria.**

**17. Data semnăturii.**

## ANEXA 1

### FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR STERILE

#### Principiu

Fabricația medicamentelor sterile impune cerințe speciale în vederea reducerii la minim a riscurilor de contaminare microbiană, de contaminare cu particule și cu pirogene. Calitatea depinde în mare măsură de priceperea, instruirea și comportamentul personalului implicat. Asigurarea calității are o importanță deosebită și acest tip de fabricație trebuie să urmeze strict metode de fabricație și proceduri rigurose stabilite și validate. Sterilitatea sau alte aspecte privind calitatea nu trebuie să se bazeze exclusiv pe un proces terminal sau pe un test al produsului finit.

*Notă: Prezenta anexă nu conține metode detaliate pentru determinarea clasei de curățenie din punct de vedere microbiologic și al numărului de particule din aer, de pe suprafețe etc.*

*Aceste metode se regăsesc în alte documente, precum Standardele EN/ISO.*

#### Generalități

1. Fabricația medicamentelor sterile trebuie să se efectueze în zone curate, accesul în aceste zone realizându-se prin sas-uri pentru personal și/sau pentru echipamente și materiale. Zonele curate trebuie să fie menținute la un standard de curățenie corespunzător și alimentate cu aer care este trecut prin filtre de eficiență corespunzătoare.
2. Diferitele operații de pregătire a componentelor, de preparare a produsului și umplere trebuie să se efectueze în arii separate, în zona curată. Operațiile de fabricație se împart în două categorii; din prima categorie fac parte cele în care produsul este sterilizat în recipientul final, iar din a doua categorie cele care sunt efectuate aseptice în anumite sau în toate etapele.
3. Zonele curate pentru fabricația medicamentelor sterile sunt clasificate conform caracteristicilor cerute mediului. Pentru fiecare operație de fabricație este necesar un anumit nivel de curățenie a mediului în „stare de operare”, în vederea reducerii la minim a riscurilor de contaminare cu particule sau microbiană a produsului sau a materialelor care sunt manipulate.

În vederea îndeplinirii condițiilor în „stare de operare” aceste zone trebuie să fie astfel proiectate încât să atingă anumite nivele de curățenie a aerului specificate pentru „starea de repaus”. Prin „stare de repaus” se înțelege situația în care instalația este montată și

funcționează, echipamentul de producție este complet, dar personalul nu este prezent. Prin „stare de operare” se înțelege situația în care instalația funcționează în modul de operare definit, cu numărul specificat de personal în activitate.

„Starea de repaus” și „starea de operare” trebuie definite pentru fiecare încăpăre curată sau grup de încăperi curate.

Pentru fabricația de medicamente sterile pot fi diferențiate patru clase de curățenie.

**Clasa A:** Punct de lucru pentru operații cu înalt grad de risc, ca de exemplu zona de umplere, zona de aplicare a dopurilor, fiole și flacoane deschise, realizarea conexiunilor aseptice. În mod normal, aceste condiții sunt asigurate printr-o boxă cu flux de aer laminar. Sistemele cu flux de aer laminar trebuie să asigure o viteză omogenă a aerului de 0,36 - 0,54 m/s (valoare orientativă) la punctul de lucru, într-o cameră curată deschisă.

Menținerea laminarității trebuie demonstrată și validată.

Pot fi folosite un flux de aer unidirecțional și viteze mai mici în cazul izolatoarelor închise și al izolatoarelor cu mănuși.

**Clasa B:** Pentru prepararea și umplerea aseptică, clasa B reprezintă mediul înconjurător pentru zona de clasă A.

**Clasa C/D:** Zone curate pentru efectuarea etapelor mai puțin critice, în fabricația produselor sterile.

**Clasificarea claselor de curățenie și a dispozitivelor pentru aer curat**

4. Camerele curate și dispozitivele pentru aer curat trebuie clasificate în acord cu EN ISO 14644 – 1. Clasificarea trebuie clar diferențiată de monitorizarea mediului în timpul desfășurării procesului. Numărul maxim permis de particule pentru fiecare clasă este prezentat în tabelul următor.

Clasa	Număr maxim admis de particule/m <sup>3</sup> egal cu sau mai mare			
	Stare de repaus		Stare de operare	
	0,5 μm	5 μm	0,5 μm	5 μm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	nedefinit	nedefinit

5. Pentru clasificarea zonelor de clasă A, pentru fiecare loc de prelevare trebuie luată o probă de aer cu un volum de minim 1 m<sup>3</sup>. Pentru clasa A, clasificarea particulelor este ISO 4.8 determinată de limita particulelor ≥ 5,0 μm. Pentru clasa B (în stare de repaus), clasificarea particulelor este ISO 5 pentru ambele mărimi de particule luate în considerare. Pentru clasa C (în stare de repaus și de operare), clasificarea particulelor este ISO 7 și respectiv ISO 8. Pentru clasa D (în stare de repaus), clasificarea particulelor este ISO 8. În scopul clasificării, metodologia EN ISO 14644-1 definește atât numărul minim de locuri de prelevare cât și mărimea probei pe baza limitei clasei pentru cea mai mare dimensiune a particulelor luate în considerare și pe baza metodei de evaluare a datelor colectate.
6. Pentru clasificare, trebuie utilizate numărătoare de particule portabile cu un braț scurt al tubului de prelevare din cauza ratei relativ mari de precipitare a particulelor ≥ 5,0 μm în sisteme de prelevare cu lungime mare a tubulaturii. Pentru sisteme cu flux de aer unidirecțional, trebuie utilizate capete de prelevare izocinetică.
7. Clasificarea „în stare de operare” poate fi demonstrată în timpul operațiilor normale, operațiilor simulate sau în timpul umplerii cu mediu, deoarece pentru acest lucru este

necesară simularea cazului cel mai rău. EN ISO 14644-2 dă informații cu privire la testarea necesară pentru demonstrarea continuă a conformității cu clasificarea stabilită a clasei de curățenie.

Monitorizarea claselor de curățenie și a dispozitivelor pentru aer curat

8. Camerele curate și dispozitivele pentru aer curat trebuie monitorizate de rutină în operare iar locurile pentru monitorizare trebuie alese pe baza unui studiu de analiză de risc și pe baza rezultatelor obținute în timpul clasificării camerelor și/sau dispozitivelor de aer curat.
9. Pentru zonele de clasă A, numărătoarea de particule trebuie făcută pe toată durata procesării critice, incluzând montarea echipamentului, cu excepția situațiilor justificate de contaminanți în proces care ar putea defecta numărătorul de particule sau în cazul prezenței de pericole, de ex. organisme vii și pericole radiologice. În aceste cazuri, monitorizarea trebuie făcută în timpul operațiilor de rutină de montare a echipamentului, înaintea expunerii la risc. De asemenea, trebuie efectuată monitorizarea și în timpul operațiilor simulate. Zona de clasă A trebuie monitorizată cu o asemenea frecvență și pe probe de mărime adecvată astfel încât toate intervențiile, evenimentele tranzitorii și orice deteriorare a sistemului să fie detectate și să declanșeze alarma dacă limitele de alertă sunt depășite. Este acceptabil că nu este posibil întotdeauna să se demonstreze un nivel scăzut al numărului de particule  $\geq 5\mu\text{m}$  la punctul de umplere atunci când se desfășoară umplerea, din cauza generării de particule sau picături de produs.
10. Se recomandă ca să fie folosit un sistem similar și pentru zonele de clasă B, deși frecvența prelevărilor poate fi mai scăzută. Importanța sistemului de monitorizare a particulelor trebuie determinată de eficacitatea separării dintre zonele de clasă A și B adiacente. Zonele de clasă B trebuie să fie monitorizate cu o asemenea frecvență și pe probe de mărime adecvată astfel încât schimbările în nivelul de contaminare și orice deteriorare a sistemului să fie detectate și să declanșeze alarma dacă limitele de alertă sunt depășite.
11. Sistemul de monitorizare a particulelor poate fi format din numărătoare de particule independente; o rețea de puncte de prelevare accesate secvențial conectate la un singur numărător de particule sau o combinație a celor două. Sistemul ales trebuie să fie adecvat pentru mărimea de particule luată în considerare. Atunci când se utilizează sisteme de prelevare la distanță, lungimea tubulaturii și raza oricărui cot a tubului trebuie luate în considerare în contextul pierderii de particule în tubulatură. Selecția sistemului de monitorizare trebuie să țină seama de orice risc pe care îl prezintă materialele utilizate în procesul de fabricație, de exemplu acelea care implică organisme vii sau radiofarmaceutice.
12. Mărimea probei luate pentru monitorizare utilizând sisteme automate va fi în mod obișnuit în relație cu viteza de prelevare a sistemului utilizat. Nu este necesar ca volumul probei luate să fie la fel cu cel utilizat pentru clasificarea formală a camerelor curate și dispozitivelor de aer curat.
13. În zonele de clasă A și B monitorizarea concentrației de particule  $\geq 5\mu\text{m}$  are o importanță deosebită deoarece este un instrument de detectare timpurie a eșecurilor. Indicarea ocazională a numărului de particule  $\geq 5\mu\text{m}$  poate fi falsă din cauza zgomotului electronic, a luminii parazite, a coincidențelor etc. Totuși, numărarea consecutivă și regulată a unor nivele scăzute este un indicator al unei posibile contaminări și trebuie investigat. Astfel de evenimente pot indica timpuriu un eșec al sistemului IVAC, al echipamentului de umplere sau poate de asemenea să fie un diagnostic pentru practici necorespunzătoare în timpul montării echipamentului și al operației de rutină.

14. Condițiile prezentate în tabel privind numărul de particule pentru „starea de repaus” trebuie să fie realizate după o scurtă perioadă de „epurare” de 15-20 minute (valoare orientativă) fără personal, după terminarea operațiilor.
15. Monitorizarea zonelor de clasă C și D în operare trebuie efectuată în acord cu principiile managementului riscului calității. Cerințele și limitele de alertă/acțiune vor depinde de natura operațiilor efectuate, dar perioada recomandată pentru „epurare” trebuie menținută.
16. Alte caracteristici, cum ar fi temperatura și umiditatea relativă, depind de produs și de natura operațiilor efectuate. Acești parametri nu trebuie să interfereze cu standardele de curățenie definite.
17. În tabelul de mai jos sunt prezentate exemple de operații care trebuie efectuate în diferite clase de curățenie (de văzut, de asemenea, punctele 28 până la 35):

Clasa	Exemple de operații pentru produsele sterilizate în recipientul final (de văzut punctele 28-30)
A	Umplerea produsului, dacă există riscuri neobișnuite
C	Prepararea soluțiilor, dacă există riscuri neobișnuite. Umplerea produselor
D	Prepararea soluțiilor și componentelor pentru umplere ulterioară

Clasa	Exemple de operații pentru preparatele aseptice (de văzut punctele 31-35)
A	Prepararea și umplerea aseptică
C	Prepararea soluțiilor care vor fi filtrate
D	Manipularea componentelor după spălare

18. Acolo unde sunt efectuate operații aseptice, monitorizarea trebuie să fie frecventă, folosind metode cum ar fi metoda plăcilor de sedimentare, prelevarea volumetrică de probe de aer și prelevarea de probe de pe suprafețe (de exemplu, metoda tampoanelor și a plăcilor de contact). Metodele folosite pentru prelevarea probelor în timpul operării nu trebuie să interfereze cu protecția zonei. Atunci când se revizuieste documentația seriei în vederea eliberării produsului finit, trebuie să se țină seama de rezultatele înregistrate în timpul monitorizării. Suprafețele și personalul trebuie să fie monitorizate după fiecare operație critică.  
Suplimentar, monitorizarea din punct de vedere microbiologic este de asemenea cerută în afara operațiilor de producție, de exemplu, după validarea sistemelor, curățare și igienizare.
19. Limitele recomandate pentru monitorizarea contaminării microbiene din zonele curate în timpul operării sunt:

Limite recomandate pentru contaminare microbiană <sup>(a)</sup>				
Clasa	Proba de aer u.f.c./m <sup>3</sup>	Plăci de sedimentare (diametru 90 mm) u.f.c./4 ore <sup>(b)</sup>	Plăci de contact (diametru 55 mm) u.f.c./placă	Amprenta mânășii cu 5 degete u.f.c./mânășă
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

\*u.f.c.= unități formatoare de colonii

Note: <sup>(a)</sup> Acestea sunt valori medii;

<sup>(b)</sup> Plăci de sedimentare individuale pot să fie expuse pentru mai puțin de 4 ore.

20. Trebuie să fie stabilite limitele de alertă și acțiune pentru rezultatele monitorizării numărului de particule și pentru monitorizarea din punct de vedere microbiologic. Dacă aceste limite sunt depășite, se vor aplica măsurile corective prevăzute în procedurile standard de operare.

### ***Tehnologia izolatorului***

21. Folosirea tehnologiei izolatorului în vederea reducerii la minim a intervențiilor umane în zonele de procesare poate conduce la o scădere semnificativă a riscului de contaminare microbiană din mediul înconjurător a medicamentelor fabricate pe cale aseptică. Există multe proiecte posibile de izolatoare și dispozitive de transfer. Izolatorul și mediul înconjurător adiacent trebuie astfel proiectate încât să se îndeplinească cerința referitoare la calitatea aerului din zonele respective. Izolatoarele sunt construite din materiale diferite, mai mult sau mai puțin predispuse la perforare și pierderi prin scurgere. Dispozitivele de transfer pot să varieze de la dispozitive cu ușa simplă sau dublă, până la sisteme etanșe, ce încorporează mecanisme de sterilizare.
22. Transferul de materiale în și din izolator este una dintre cele mai mari surse de contaminare posibile. În general, aria din interiorul izolatorului este zona pentru manipulările cu cel mai mare risc, deși este recunoscut faptul că fluxul de aer laminar poate să nu existe în zona de lucru a tuturor dispozitivelor de acest fel.
23. Clasa de curățenie a aerului necesară pentru mediul înconjurător al izolatorului depinde de proiectarea izolatorului și de folosirea lui. Clasa de curățenie trebuie să fie controlată și, pentru prelucrări aseptice, să fie de cel puțin clasă D.
24. Izolatoarele trebuie să fie instalate numai după o validare corespunzătoare. Validarea trebuie să ia în considerare toți factorii critici pentru tehnologia izolatorului, de exemplu calitatea aerului din interiorul și exteriorul izolatorului (mediul înconjurător), igienizarea izolatorului, procesul de transfer și integritatea izolatorului.
25. Monitorizarea trebuie să se efectueze în mod regulat și să includă frecvent testarea pierderii prin scurgere și testarea sistemului mânușilor/mânețelor de manipulare.

### ***Tehnologia de suflare/umplere/închidere etanșă***

26. Unitățile de suflare/umplere/închidere etanșă sunt mașini concepute special pentru formarea de recipiente dintr-un granulat termoplastice, umplerea și închiderea etanșă a acestora, toate operațiile efectuându-se într-un proces continuu și într-o singură mașină automată. Echipamentul de suflare/umplere/închidere etanșă folosit pentru fabricația pe cale aseptică, care este dotat cu un duș de aer de clasă A, eficient, poate fi instalat într-un mediu de cel puțin clasă C, cu condiția ca echipamentul de protecție folosit să fie de cel puțin clasă A/B. Condițiile de mediu trebuie să se încadreze în limitele de particule viabile și ne-viabile în starea “de repaus” și numai în limita de particule viabile în timpul operării. Echipamentul de suflare/umplere/închidere etanșă pentru fabricația de medicamente destinate să fie sterilizate în recipientul final, trebuie să fie instalat într-un mediu înconjurător de cel puțin clasă D.
27. Datorită acestei tehnologii speciale, o atenție deosebită trebuie să se acorde cel puțin următoarelor aspecte:
  - a. proiectarea și calificarea echipamentului
  - b. validarea și reproductibilitatea operațiilor de curățare și de sterilizare la locul de amplasare
  - c. mediul înconjurător în care este amplasat echipamentul
  - d. instruirea și echiparea operatorului
  - e. intervențiile în zona critică a echipamentului, incluzând orice asamblare aseptică dinaintea începerii umplerii.



***Produse sterilizate în recipientul final***

28. Prepararea componentelor și a celor mai multe produse trebuie să se efectueze într-un mediu de cel puțin clasă D, pentru reducerea riscului de contaminare microbiană și cu particule până la un nivel adecvat pentru filtrare și sterilizare. Acolo unde există un risc mare sau neobișnuit ca un produs să fie contaminat sub aspect microbiologic (de exemplu, deoarece produsul reprezintă suport activ de creștere microbiană sau trebuie păstrat pentru o lungă perioadă de timp înainte de sterilizare sau este necesară procesarea în vase deschise), prepararea trebuie să se efectueze într-un mediu de clasă C.
29. Umplerea produselor pentru sterilizare în recipientul final trebuie să se efectueze într-un mediu de cel puțin clasă C.
30. Acolo unde există un risc neobișnuit de contaminare a produsului din mediul înconjurător, de exemplu deoarece operația de umplere este lentă sau recipientele au gâtul larg sau sunt expuse pentru mai mult decât câteva secunde înaintea închiderii etanșe, umplerea trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A situată într-un mediu de cel puțin clasă C. Prepararea și umplerea unguentelor, cremelor, suspensiilor și emulsiilor trebuie să se efectueze în general într-un mediu de clasă C înainte de sterilizarea finală.

***Prepararea aseptică***

31. După spălare, componentele trebuie să fie manipulate într-un mediu de cel puțin clasă D. Manipularea materiilor prime sterile și a componentelor, mai puțin a celor care vor fi sterilizate sau filtrate printr-un filtru care reține microorganismele, trebuie efectuată într-o zonă de clasă A situată într-un mediu de clasă B.
32. Prepararea soluțiilor care vor fi filtrate steril în timpul procesului de fabricație trebuie să se efectueze într-un mediu de clasă C; prepararea materialelor și produselor care nu vor fi filtrate trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B.
33. Manipularea și umplerea produselor preparate aseptice trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B.
34. Înainte de închiderea completă prin aplicarea dopului de cauciuc, transferul de recipiente parțial închise, cum este cazul celor folosite în liofilizare, trebuie să se facă fie într-o zonă de clasă A situată într-un mediu de clasă B, fie în tăvi de transfer închise etanș într-o zonă de clasă B.
35. Prepararea și umplerea unguentelor, cremelor, suspensiilor și emulsiilor sterile trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B, când produsul este expus și nu este filtrat ulterior.

***Personal***

36. În zonele curate trebuie să fie prezent numai numărul minim de personal necesar. Acest aspect este deosebit de important în timpul procesării aseptice. Inspecțiile și controalele trebuie să se realizeze din afara zonelor curate ori de câte ori este posibil.
37. Întreg personalul (inclusiv cel responsabil de curățenie și întreținere) angajat pentru aceste zone trebuie să fie instruit regulat în domeniile relevante pentru fabricația corectă a produselor sterile. Această instruire trebuie să includă referiri la igienă și la elementele de bază de microbiologie. Când personalul din afara unității de producție, care nu a primit o astfel de instruire (de exemplu: contractorii de construcții sau întreținere), trebuie să fie adus în interiorul zonei curate, este necesar să se ia măsuri speciale pentru instruirea și supravegherea lor.

38. Personalul care este angajat pentru procesarea de materiale din țesuturi animale sau de culturi de microorganisme, altele decât cele folosite în mod curent în procesul de fabricație, nu trebuie să intre în zonele de fabricație a produselor sterile, până când nu au fost urmate proceduri de acces riguroase și clar definite.
39. Sunt esențiale standarde înalte de igienă personală și curățenie.  
Personalul implicat în fabricația produselor sterile trebuie să fie instruit să raporteze despre orice situație care ar putea conduce la cedarea unui număr sau a unor tipuri anormale de contaminanți; este recomandat să se facă verificări periodice ale stării de sănătate pentru asemenea situații. Acțiunile care trebuie întreprinse în legătură cu personalul care ar putea să inducă o contaminare microbiologică excesivă trebuie să fie decise de o persoană competentă desemnată.
40. Ceasurile de mână, fardurile și bijuteriile nu sunt acceptate în zona curată.
41. Schimbarea hainelor și spălarea trebuie să urmeze proceduri scrise care să reducă la minim contaminarea echipamentului de protecție pentru zona curată sau transportul contaminanților către zona curată.
42. Echipamentul de protecție și calitatea acestuia trebuie să fie corespunzătoare tipului de proces și gradului de curățenie al zonei de lucru. Trebuie să fie folosit de așa manieră încât să protejeze produsul de contaminare.
43. Descrierea echipamentului cerut pentru fiecare clasă este dată mai jos:  
Clasă D: Părul și, unde este cazul, barba trebuie să fie acoperite. Trebuie să fie folosit un costum de protecție generală și încălțăminte corespunzătoare. Trebuie luate măsuri corespunzătoare pentru a preveni orice contaminare provenită din afara zonei curate.  
Clasă C: Părul și, unde este cazul, barba și mustața trebuie să fie acoperite. Trebuie să fie folosit un costum cu pantalon dintr-o singură piesă sau din două piese, strâns la încheieturile mâinilor și cu guler înalt și încălțăminte corespunzătoare sau echipament protector pentru încălțăminte. Ele nu trebuie să cedeze nici o fibră sau particulă materială.  
Clasă A/B: Părul și, unde este cazul, barba și mustața, trebuie să fie acoperite complet cu o bonetă; aceasta trebuie să fie introdusă în gulerul costumului; trebuie să se poarte o mască de față pentru a preveni căderea de picături de transpirație. Trebuie purtate mănuși, corespunzător sterilizate, din cauciuc sau din material plastic, nepudrate și încălțăminte sterilizată sau dezinfectată. Partea inferioară a pantalonului trebuie să fie introdusă în interiorul încălțăminte și mânecile în mănuși. Echipamentul nu trebuie să cedeze nici o fibră sau particulă materială și trebuie să rețină particulele cedate de corp.
44. Îmbrăcămintea de exterior nu trebuie să fie adusă în vestiarele care conduc în zonele de clasă B și C. Fiecărui operator dintr-o zonă de clasă A/B, trebuie să i se dea, pentru fiecare ciclu de activitate, echipament de protecție curat și steril (sterilizat sau igienizat corespunzător). Mănușile trebuie să fie dezinfectate regulat în timpul operațiilor. Măștile și mănușile trebuie schimbate cel puțin pentru fiecare ciclu de activitate.
45. Echipamentul de protecție pentru zona curată trebuie să fie astfel curățat și manipulat încât să nu se încarce cu contaminanți suplimentari care pot fi cedați ulterior. Aceste operații trebuie să urmeze proceduri scrise. Este de dorit să existe facilități separate de spălare pentru astfel de îmbrăcăminte. Un tratament necorespunzător al echipamentului va deteriora fibrele și poate mări riscul cedării de particule.

### Localuri

46. În zonele curate, toate suprafețele expuse trebuie să fie netede, impermeabile și fără fisuri în vederea reducerii la minim a cedării sau acumulării de particule sau microorganisme și trebuie să permită aplicarea repetată a agenților de spălare și, după caz, a dezinfectanților.

47. Pentru a reduce acumularea prafului și pentru a ușura curățenia trebuie să nu existe colțuri greu de curățat și să existe cât mai puține margini, rafturi, dulapuri și echipamente. Ușile trebuie să fie astfel proiectate încât să nu prezinte locuri greu de curățat; din acest motiv nu sunt recomandate ușile glisante.
48. Plafoanele false trebuie să fie montate etanș pentru a preveni contaminarea din spațiul de deasupra lor.
49. Conductele, țevile și alte utilități trebuie să fie astfel instalate încât să nu creeze colțuri, deschideri neetanșizate și suprafețe care să fie dificil de curățat.
50. Chiuvetele și canalele de scurgere trebuie să fie interzise în zonele de clasă A/B folosite pentru fabricația aseptică. În alte zone gurile de aer trebuie să fie montate între echipament sau chiuvetă și conductele de scurgere. Canalele de scurgere din camerele cu clasă de curățenie scăzută trebuie să aibă montate trape sau refluxuri pentru a preveni refularea.
51. Vestiarele trebuie să fie proiectate ca sas-uri și folosite în vederea separării fizice a diferitelor etape ale echipării și pentru a diminua astfel contaminarea microbiană și cu particule a echipamentelor de protecție. Aceste zone trebuie să fie spălate eficient cu jet de aer filtrat. Ultima parte a vestiarului trebuie să fie, în stare de repaus, de aceeași clasă de curățenie ca și zona în care se intră. Este preferabilă uneori folosirea de vestiare distincte pentru intrarea și ieșirea din zonele curate. În general, facilitățile pentru spălarea mâinilor trebuie să fie instalate numai în prima parte a vestiarelor.
52. Cele două uși ale sas-ului nu trebuie să fie deschise simultan. Trebuie să existe un sistem de blocare alternativă sau un sistem de avertizare vizuală și/sau sonoră pentru a preveni deschiderea a mai mult de o ușă la un moment dat.
53. O sursă de aer filtrat trebuie să mențină o presiune pozitivă pentru toate condițiile de operare, care să “spele” în mod eficient zona și un flux de aer de un grad de curățenie inferior pentru zonele înconjurătoare. Între camerele adiacente cu clase diferite de curățenie trebuie să existe o presiune diferențială de 10-15 pascali (valori orientative). O atenție deosebită trebuie acordată protecției zonei cu cel mai mare risc, care este cea în care un produs și componentele curate care vin în contact cu produsul sunt expuse. Diversele recomandări privind sursele de aer și presiunile diferențiale pot fi modificate când este necesară reținerea unor materiale, de exemplu: materiale sau produse patogene, de înaltă toxicitate, radioactive, virale vii sau bacteriene. Pentru unele operații poate fi necesară decontaminarea facilităților și tratarea aerului care părăsește o zonă curată.
54. Trebuie să se demonstreze că direcția de circulație a aerului nu prezintă un risc de contaminare, de exemplu, trebuie avut în vedere ca fluxurile de aer să nu determine transferul particulelor de la o persoană, operație sau mașină generatoare de particule, către o zonă de risc înalt pentru produs.
55. Trebuie să existe un sistem de avertizare pentru a indica orice defecțiune a sursei de aer. Între zonele unde diferențele de presiune sunt importante trebuie montați indicatori de presiune. Aceste diferențe de presiune trebuie să fie înregistrate cu regularitate sau consemnate într-un alt mod.

### ***Echipamente***

56. O bandă transportoare nu trebuie să treacă printr-o porțiune dintre o zonă de clasă A sau B și o zonă de procesare cu clasă inferioară de curățenie a aerului, decât dacă banda transportoare însăși nu este continuu sterilizată (de exemplu: într-un tunel sterilizant).
57. În măsura în care este posibil, echipamentele, accesoriile și punctele de intervenție pentru întreținere trebuie să fie astfel proiectate și instalate încât operațiile, întreținerea și reparațiile să poată fi efectuate în afara zonei curate. Dacă este necesară sterilizarea, aceasta trebuie să se efectueze ori de câte ori este posibil, după reasamblarea completă.

58. Când întreținerea echipamentului s-a efectuat în interiorul zonei curate, zona trebuie să fie curățată, dezinfectată și/sau sterilizată când este cazul, înainte reluării etapelor de procesare, dacă nu au fost menținute în timpul lucrului standardele de curățenie și/sau asepsie cerute.
59. Instalațiile de tratare a apei și sistemele de distribuție trebuie să fie astfel proiectate, construite și întreținute încât să asigure o sursă de încredere care să furnizeze apă de o calitate corespunzătoare. Acestea nu trebuie să fie folosite peste capacitatea lor proiectată. Apa pentru preparatele injectabile trebuie să fie produsă, păstrată și distribuită într-o manieră care să prevină creșterea microbiană, de exemplu printr-o circulație constantă la o temperatură mai mare de 70° C.
60. Toate echipamentele cum ar fi sterilizatoarele, sistemele de tratare și filtrare a aerului, ventilele de aer și filtrele de gaz, sistemele de tratare, generare, păstrare și distribuție a apei trebuie să fie subiect de validare și întreținere planificată; re folosirea lor trebuie să fie aprobată.

### **Igienizarea**

61. Igienizarea zonelor curate are o importanță deosebită. Acestea trebuie să fie curățate minuțios, în concordanță cu un program scris. Când sunt folosiți dezinfectanți, aceștia trebuie să fie de mai multe tipuri. Monitorizarea trebuie să fie efectuată cu regularitate, în vederea detectării dezvoltării unor tulpini rezistente.
62. Dezinfectanții și detergenții trebuie să fie monitorizați cu regularitate din punct de vedere al contaminării microbiene; diluțiile lor trebuie să fie păstrate în recipiente curățate în prealabil și trebuie păstrate numai pe perioade limitate, dacă nu sunt sterilizate. Dezinfectanții și detergenții folosiți în zonele curate de clasă A și B trebuie să fie sterili înainte de folosire.
63. Fumigația zonelor curate poate fi de folos pentru reducerea contaminării microbiene în locurile inaccesibile.

### **Procesarea**

64. Trebuie luate precauții în timpul tuturor etapelor de procesare, inclusiv în etapele care preced sterilizarea, în vederea reducerii la minim a contaminării.
65. Preparatele de origine microbiană nu trebuie să fie realizate sau umplute în zonele folosite pentru procesarea altor medicamente; totuși, vaccinurile din organisme inactivate sau din extracte bacteriene pot fi umplute, după inactivare, în aceleași localuri cu alte medicamente sterile.
66. Validarea unei prelucrări aseptice trebuie să includă un test de simulare a procesului folosind un mediu nutritiv (umplere cu mediu). Selectarea mediului nutritiv trebuie să se facă în funcție de forma dozată a produsului și de selectivitatea, claritatea, concentrația și disponibilitatea pentru sterilizare a mediului nutritiv.
67. Testele de simulare a procesului trebuie să imite, cât mai fidel posibil, procesul de fabricație pe cale aseptică obișnuit și să includă toate etapele critice care urmează în fabricație. De asemenea, trebuie să țină cont de diferitele intervenții despre care se știe că se produc în timpul fabricației obișnuite, precum și de cazul cel mai rău posibil.
68. Testele de simulare a procesului trebuie efectuate ca validare inițială, prin trei determinări consecutive satisfăcătoare pe schimb, trebuie repetate la intervale definite și după orice modificare semnificativă a sistemului IVAC, a echipamentului, a procesului sau a numărului de schimburi. În mod normal, testele de simulare a procesului trebuie repetate de două ori pe an, pe schimb și pe proces.

69. Numărul de recipiente folosite pentru umplere cu mediu trebuie să fie suficient pentru a permite o evaluare corectă. Pentru seriile mici, numărul de recipiente pentru umplere cu mediu trebuie să fie cel puțin egal ca mărime cu seria de produs. Ținta trebuie să fie o creștere zero și trebuie să se aplice următoarele:
- când sunt umplute mai puțin de 5000 de unități, nu trebuie să se detecteze nici o unitate contaminată.
  - când sunt umplute între 5000 și 10000 de unități:
    - a) O (1) unitate contaminată trebuie să conducă la o investigație, inclusiv posibilitatea repetării umplerii cu mediu;
    - b) Două (2) unități contaminate sunt considerate motiv de revalidare, după efectuarea unei investigații.
  - când sunt umplute mai mult de 10000 de unități:
    - a) O (1) unitate contaminată trebuie să conducă la o investigație;
    - b) Două (2) unități contaminate sunt considerate motiv de revalidare, după efectuarea unei investigații.
70. Pentru orice mărime a seriei de testat, incidente intermitente de contaminare microbiană pot fi un indiciu al unui nivel scăzut de contaminare care trebuie să fie investigat. Investigația eșecurilor mari trebuie să includă impactul potențial asupra asigurării sterilității seriilor fabricate de la ultimul test de simulare efectuat cu succes.
71. Orice validare trebuie să fie făcută cu atenție, ca să nu compromită procesul de fabricație.
72. Sursele de apă, echipamentele de tratare a apei și apa tratată trebuie să fie monitorizate în mod regulat sub aspectul contaminării chimice și biologice și, dacă este necesar, sub aspectul prezenței endotoxinelor. Înregistrările rezultatelor monitorizării și ale oricărei măsuri luate trebuie să fie păstrate.
73. Activitățile trebuie să fie reduse la minim în zonele curate și în special când operațiile aseptice sunt în desfășurare, iar deplasarea personalului trebuie să fie controlată și ordonată, pentru a evita cedarea excesivă de particule și microorganisme datorate unei activități intense. Din cauza tipului de echipament de protecție, temperatura și umiditatea mediului ambiant nu trebuie să fie excesiv de ridicate.
74. Contaminarea microbiană a materiilor prime trebuie să fie minimă. Specificațiile trebuie să includă prevederi privind calitatea microbiologică, când această cerință a fost indicată în urma monitorizării.
75. Recipientele și materialele susceptibile de a genera fibre trebuie reduse la minim în zonele curate.
76. Când este oportun, trebuie luate măsuri de a reduce la minim contaminarea cu particule a produsului finit.
77. După procesul de curățare finală, componentele, recipientele și echipamentele trebuie să fie manipulate astfel încât să nu se recontamineze.
78. Intervalul dintre spălarea, uscarea și sterilizarea componentelor, recipientelor și echipamentelor, ca și cel dintre sterilizarea și folosirea lor, trebuie să fie redus la minim și să fie limitat ca timp, conform cu condițiile de depozitare.
79. Intervalul de timp dintre începerea preparării unei soluții și sterilizarea sa sau filtrarea printr-un filtru care reține microorganismele trebuie să fie redus la minim. Trebuie să fie stabilit un timp maxim admis pentru fiecare produs, care să țină cont de compoziția sa și de metoda de păstrare indicată.
80. Încărcătura microbiană trebuie să fie monitorizată înaintea sterilizării. Trebuie să existe limite de lucru privind contaminarea imediat înainte de sterilizare, limite care sunt corelate cu eficacitatea metodei care urmează a fi folosită. Testarea încărcăturii microbiene trebuie efectuată pentru fiecare serie, atât pentru produsele umplute aseptice cât și pentru cele sterilizate final. Atunci când parametrii de sterilizare pentru distrugere

excesivă sunt stabiliți pentru produsele sterilizate final, încărcătura microbiană poate fi monitorizată numai la intervale de timp programate adecvat. Pentru sistemele de eliberare parametrică, testarea încărcăturii microbiene trebuie efectuată pentru fiecare serie și considerată ca un test in proces. Când este necesar, trebuie să fie controlată absența pirogenelor. Toate soluțiile, și în special lichidele perfuzabile în volume mari, trebuie să fie trecute printr-un filtru care reține microorganismele, situat, dacă este posibil, imediat înaintea umplerii.

81. Componentele, recipientele, echipamentele și orice alt articol necesar într-o zonă curată unde are loc activitate în condiții aseptice, trebuie să fie sterilizate și transferate în zonă prin sterilizatoare cu sistem de deschidere la ambele capete montat etanș în perete, sau printr-un procedeu care să atingă același obiectiv de neinducere a contaminării. Gazele necombustibile trebuie să fie trecute prin filtre care rețin microorganisme.
82. Eficacitatea oricărei noi proceduri trebuie să fie validată și validarea verificată la intervale regulate, pe baza istoricului performanței sau când se efectuează o schimbare semnificativă în proces sau echipament.

### ***Sterilizarea***

83. Toate procesele de sterilizare trebuie să fie validate. O atenție deosebită trebuie să se acorde metodelor de sterilizare adoptate care nu sunt descrise în ediția în vigoare a Farmacopeii Europene sau atunci când metoda este folosită pentru un produs care nu este o soluție simplă apoasă sau uleioasă. Când este posibil, se alege metoda sterilizării prin căldură. În toate cazurile, procedeu de sterilizare trebuie să fie în concordanță cu autorizațiile de fabricație și de punere pe piață.
84. Înainte de adoptarea unui proces de sterilizare, trebuie să se demonstreze prin măsurători fizice și prin indicatori biologici dacă este cazul, că procesul este corespunzător pentru produs și este eficient în atingerea condițiilor de sterilizare dorite în toate punctele fiecărui tip de încărcătură care se va procesa. Validitatea procesului trebuie să fie verificată la intervale regulate, cel puțin o dată pe an și ori de câte ori sunt efectuate modificări semnificative ale echipamentului. Înregistrările rezultatelor trebuie păstrate.
85. Pentru o sterilizare eficientă, întreg materialul trebuie să fie supus tratamentului cerut și procesul trebuie să fie astfel conceput încât să asigure atingerea acestui scop.
86. Pentru toate procesele de sterilizare trebuie să fie stabilite modele de încărcare validate.
87. Indicatorii biologici trebuie să fie considerați o metodă suplimentară pentru monitorizarea sterilizării. Ei trebuie să fie păstrați și folosiți în concordanță cu instrucțiunile fabricantilor și calitatea lor trebuie verificată prin martori pozitivi. Dacă sunt folosiți indicatori biologici, trebuie luate precauții stricte pentru a evita transferul contaminării microbiene de la aceștia.
88. Trebuie să existe mijloace clare de diferențiere a produselor care nu au fost sterilizate, față de cele care au fost. Fiecare coș, tavă sau alt mijloc de transport al produselor sau componentelor trebuie să fie clar etichetat cu numele materialului, numărul de serie și o indicație dacă a fost sau nu sterilizat. Când este cazul, indicatori, cum ar fi banda pentru autoclav, pot fi folosiți pentru a indica dacă o serie (sau subserie) a trecut sau nu printr-un proces de sterilizare, dar ei nu dau o indicație sigură că acea serie este, de fapt, sterilă.
89. Pentru fiecare ciclu de sterilizare trebuie să fie disponibile înregistrările sterilizării. Ele trebuie să fie aprobate ca parte a procedurii de eliberare a seriei.

### ***Sterilizarea prin căldură***

90. Fiecare ciclu de sterilizare prin căldură trebuie să fie înregistrat pe o diagramă timp/temperatură cu o scală suficient de largă sau printr-un alt echipament corespunzător, cu acuratețe și precizie adecvate. Poziția sondelor folosite pentru controlul și/sau

înregistrarea temperaturii trebuie să fie determinată în timpul validării și, unde este posibil, trebuie verificată față de o a doua sondă de temperatură independentă plasată în aceeași poziție.

91. Pot fi folosiți, de asemenea, indicatori chimici sau biologici, dar aceștia nu trebuie să înlocuiască măsurătorile fizice.
92. Înainte de începerea măsurării timpului necesar sterilizării trebuie să se aloce timp suficient, pentru ca întreaga încărcătură să atingă temperatura cerută. Acest timp trebuie să fie determinat pentru fiecare tip de încărcătură care trebuie să fie procesată.
93. După faza de temperatură maximă a unui ciclu de sterilizare prin căldură, trebuie luate precauții împotriva contaminării încărcăturii sterilizate, în timpul răcirii. Orice lichid sau gaz de răcire care vine în contact cu produsul trebuie să fie sterilizat, dacă nu se poate demonstra că niciun recipient fisurat nu va fi acceptat pentru folosire.

### ***Căldură umedă***

94. Pentru monitorizarea procesului trebuie să se folosească atât temperatura, cât și presiunea. Instrumentele de control trebuie să fie, în mod normal, independente de instrumentele de monitorizare și de diagramele de înregistrare. Când pentru aceste aplicații se folosesc sisteme automate de control și monitorizare, ele trebuie să fie validate pentru a asigura că sunt îndeplinite cerințele critice ale procesului. Defecțiunile sistemului și ale ciclului trebuie să fie înregistrate de sistem și observate de operator. Citirea indicatorului de temperatură independent trebuie să fie verificată cu regularitate comparativ cu diagrama înregistrată în timpul perioadei de sterilizare. Pentru sterilizatoarele prevăzute cu o conductă de evacuare la baza camerei, poate fi, de asemenea, necesară înregistrarea temperaturii în această poziție, de-a lungul perioadei de sterilizare. Trebuie să fie efectuate frecvent teste de etanșeitate a camerei atunci când o fază de vid este parte a ciclului.
95. Articolele care trebuie sterilizate, altele decât produsele în recipiente etanșe, trebuie să fie înfășurate într-un material care permite ieșirea aerului și penetrarea vaporilor, dar care previne recontaminarea după sterilizare. Toate părțile încărcăturii trebuie să fie în contact cu agentul de sterilizare la temperatura prevăzută, pe perioada de timp necesară.
96. Trebuie luate măsuri pentru a se asigura că vaporii folosiți pentru sterilizare sunt de calitate corespunzătoare și nu conțin adjuvanți la un nivel care ar putea cauza contaminarea produsului sau a echipamentului.

### ***Căldura uscată***

97. Procesul folosit trebuie să includă circulația aerului în interiorul camerei și menținerea unei presiuni pozitive pentru a preveni intrarea aerului nesteril. Aerul admis trebuie să fie trecut printr-un filtru HEPA. Atunci când se intenționează ca procesul să îndepărteze și pirogenele, testele de provocare folosind endotoxine trebuie să fie folosite ca parte a validării.

### ***Sterilizarea prin iradiere***

98. Sterilizarea prin iradiere este folosită în principal pentru sterilizarea materialelor și produselor sensibile la căldură. Multe medicamente și anumite articole de ambalare sunt sensibile la radiații, astfel încât această metodă este permisă numai când absența efectelor distructive asupra produsului a fost confirmată experimental. Iradierea cu ultraviolete nu este acceptată în mod normal ca metodă de sterilizare.
99. În timpul procedurii de sterilizare trebuie măsurată doza de iradiere. În acest scop trebuie să se folosească indicatori dozimetrici care sunt independenți de doză, oferind o măsurare cantitativă a dozei primite de către produsul însuși. Dozimetrele trebuie să fie introduse în încărcătură în număr suficient și destul de aproape unul de celălalt pentru a asigura că

există întotdeauna un dozimetru în dispozitiv de iradiere. Când se folosesc dozimetre din plastic, acestea trebuie să fie folosite în intervalul de timp limită al calibrării lor. Absorbanțele dozimetrelor trebuie să fie citite într-un interval scurt de timp după expunerea la iradiere.

100. Pot fi folosiți indicatori biologici ca un control suplimentar.
101. Procedurile de validare trebuie să asigure că efectele variațiilor în densitate ale ambalajelor au fost luate în considerare.
102. Procedurile de manipulare a materialelor trebuie să prevină amestecarea materialelor iradiate cu cele neiradiate. De asemenea, trebuie să se folosească discuri colorate radiosensibile pe fiecare ambalaj, în vederea diferențierii ambalajelor care au fost de cele care nu au fost supuse iradierii.
103. Doza totală de iradiere trebuie să fie administrată pe parcursul unui interval de timp predeterminat.

### ***Sterilizarea cu oxid de etilen***

104. Această metodă trebuie să fie folosită numai când nici o altă metodă nu poate fi aplicată. În cursul procesului de validare trebuie să se demonstreze că nu există efecte negative asupra produsului și că, atât condițiile, cât și timpul prevăzute pentru degazare permit scăderea conținutului de gaz rezidual și de produși de reacție, până la limitele acceptabile, definite pentru tipul de produs sau material.
105. Contactul direct între gaz și celulele microbiene este esențial; trebuie luate precauții pentru a se evita prezența organismelor susceptibile să fie incluse în material, cum ar fi cristale sau proteine deshidratate. Natura și cantitatea materialelor de ambalare pot să influențeze procesul în mod semnificativ.
106. Înaintea expunerii la gaz, materialele trebuie să fie aduse la umiditatea și temperatura cerute de proces. Timpul cerut pentru aceasta trebuie să fie echilibrat cu nevoia de a micșora timpul de dinaintea sterilizării.
107. Fiecare ciclu de sterilizare trebuie să fie monitorizat cu indicatori biologici corespunzători, folosind un număr adecvat de piese test distribuite în întreaga încărcătură. Informațiile astfel obținute trebuie să facă parte din înregistrările seriei.
108. Pentru fiecare ciclu de sterilizare trebuie să se înregistreze timpul destinat efectuării unui ciclu complet, presiunea, temperatura și umiditatea din cameră în timpul procesului, concentrația gazului și cantitatea totală de gaz folosită. Presiunea și temperatura trebuie să fie înregistrate pe o diagramă, pe întreaga durată a ciclului. Înregistrarea/înregistrările trebuie să facă parte din înregistrările seriei.
109. După sterilizare, încărcătura trebuie să fie păstrată într-un mod controlat în condiții de ventilație, pentru a permite gazului rezidual și produșilor de reacție să scadă până la nivelul definit. Acest proces trebuie să fie validat.

### ***Filtrarea medicamentelor care nu pot fi sterilizate în recipientul final***

110. Filtrarea singură nu este considerată suficientă atunci când este posibilă sterilizarea în recipientul final. Dintre metodele disponibile în prezent este de preferat sterilizarea cu vapori de apă sub presiune. Dacă produsul nu poate fi sterilizat în recipientul final, soluțiile sau lichidele pot fi filtrate printr-un filtru steril cu mărimea nominală a porilor de 0,22 microni (sau mai puțin) sau cu proprietăți cel puțin echivalente de reținere a microorganismelor, filtratul fiind colectat într-un recipient sterilizat anterior. Astfel de filtre pot să rețină cele mai multe bacterii și fungi, dar nu toate virusurile sau micoplasmele. Trebuie să se acorde atenție completării procesului de filtrare cu un tratament termic la o anumită temperatură.



111. Din cauza posibilibilor factori de risc suplimentari pe care îi prezintă metoda filtrării față de alte procese de sterilizare, se recomandă o a doua filtrare printr-un filtru de reținere a microorganismelor, sterilizat, imediat înainte de umplere. Filtrarea sterilizantă finală trebuie să se efectueze cât mai aproape posibil de punctul de umplere.
112. Cedarea de fibre caracteristice filtrelor trebuie să fie minimă.
113. Integritatea filtrului sterilizat trebuie verificată înainte de folosire și trebuie confirmată imediat după folosire printr-o metodă adecvată cum ar fi „testul bulei”, testul fluxului difuzat sau testul reținerii presiunii. Timpul necesar filtrării unui volum cunoscut dintr-o soluție vrac și diferența de presiune care se va folosi la traversarea filtrului trebuie să fie determinate în timpul validării și orice diferență semnificativă față de valorile stabilite, observată în timpul fabricației de rutină trebuie să fie notată și investigată. Rezultatele acestor verificări trebuie să fie incluse în înregistrările seriei. Integritatea filtrelor pentru gazele critice și pentru ventilele de aer trebuie să fie confirmată după folosire. Integritatea altor filtre trebuie să fie confirmată la intervale corespunzătoare.
114. Același filtru nu trebuie să fie folosit mai mult de o zi de lucru, decât dacă o astfel de folosire a fost validată.
115. Filtrul nu trebuie să afecteze produsul prin îndepărtarea ingredientelor sale sau prin eliberarea de substanțe în produs.

#### ***Operațiile finale de fabricație a produselor sterile***

116. Flacoanele de liofilizat parțial închise trebuie menținute în condiții de clasă A tot timpul până când dopul este complet închis.
117. Recipientele trebuie să fie închise prin metode corespunzătoare, validate. Recipientele închise prin fuziune, de exemplu fiolele din sticlă sau plastic, trebuie să fie supuse în proporție de 100% testului de integritate. Probe din alte recipiente trebuie să fie verificate din punct de vedere al integrității conform unor proceduri corespunzătoare.
118. Sistemul de închidere a recipientelor pentru flacoane umplute aseptice nu este complet până când capacul din aluminiu nu a fost închis pe flaconul cu dop. Închiderea capacului din aluminiu trebuie să fie efectuată cât de repede posibil după inserarea dopului.
119. Deoarece echipamentul utilizat pentru închiderea capacului din aluminiu poate genera cantități mari de particule non-viabile, acesta trebuie poziționat într-un loc separat dotat cu un sistem de extragere a aerului adecvat.
120. Punerea capacului din aluminiu poate fi efectuată ca un proces aseptice când se utilizează capace sterilizate sau ca un proces curat în afara părții centrale aseptice. Atunci când se adoptă această a 2-a variantă, flacoanele trebuie protejate de condiții de clasă A până la momentul în care părăsesc zona de procesare aseptice iar apoi flacoanele închise trebuie protejate de un flux de aer de clasă A până când capacul din aluminiu este închis.
121. Flacoanele cu dopuri lipsă sau puse greșit trebuie respinse înainte de punerea capacului din aluminiu. Atunci când la locul de punere a capacului este necesară intervenția umană, trebuie utilizată o tehnologie adecvată pentru a preveni contactul direct cu flacoanele și pentru a micșora contaminarea microbiană.
122. Barierele pentru restricționarea accesului și izolatoarele pot fi benefice pentru a asigura condițiile necesare și pentru a micșora intervențiile umane directe în timpul operației de punere a capacului.
123. Recipientele închise etanș sub vid trebuie să fie testate pentru a demonstra păstrarea vidului după o perioadă corespunzătoare, predeterminată.
124. Recipientele umplute cu produse parenterale trebuie să fie verificate individual în ceea ce privește contaminarea exterioară sau alte defecte. Când verificarea se efectuează vizual, aceasta trebuie să se facă în condiții corespunzătoare, controlate, de iluminare și fond. Operatorii care efectuează verificarea trebuie să facă examene oftalmologice regulate, să

folosească ochelarii (dacă poartă) și să facă pauze frecvente în timpul verificării. Când sunt folosite alte metode de verificare, procesul trebuie să fie validat și performanța echipamentului să fie verificată la intervale determinate. Rezultatele trebuie să fie înregistrate.

### **Controlul calității**

125. Testul de sterilitate efectuat pe produsul finit trebuie privit numai ca ultimul test dintr-o serie de măsuri de control prin care este asigurată sterilitatea. Testul trebuie să fie validat pentru produsul/produsele implicat/implicate.
126. În cazurile în care a fost autorizată eliberarea parametrică, trebuie să se acorde o atenție specială validării și monitorizării întregului proces de fabricație.
127. Probele prelevate pentru controlul sterilității trebuie să fie reprezentative pentru întreaga serie, dar trebuie să includă în special probele prelevate din părți ale seriei considerate ca fiind cel mai mult supuse riscului contaminării, de exemplu:
  - a. pentru produsele care au fost umplute aseptice, probele prelevate trebuie să includă recipiente umplute la începutul și la sfârșitul seriei și după orice intervenție semnificativă;
  - b. pentru produsele care au fost sterilizate prin căldură în recipientul lor final, trebuie acordată atenție prelevării probelor din părțile cele mai reci posibile ale încărcăturii.

## **ANEXA 2**

### **FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR BIOLOGICE DE UZ UMAN**

#### **Domeniu**

Metodele folosite pentru fabricarea medicamentelor biologice constituie un factor critic în organizarea controlului corespunzător din partea autorității competente. Prin urmare, medicamentele biologice pot fi definite în mare măsură în raport cu metodele lor de fabricație. Medicamentele biologice preparate prin următoarele metode de fabricație fac obiectul prezentei Anexe<sup>4</sup>:

- a) culturi microbiene, excluzând pe cele obținute prin tehnici ale ADN-recombinant;
- b) culturi microbiene și celulare, inclusiv cele obținute prin tehnici ale ADN-recombinant sau hibridare;
- c) extracție din țesuturi biologice;
- d) propagarea agenților vii în embrioni sau animale.

(Nu toate aspectele din această anexă se pot aplica produselor din categoria a).

Notă: În elaborarea acestei Anexe s-a ținut cont de cerințele generale propuse de OMS pentru localurile de fabricație și laboratoarele de control.

Prezenta Anexă nu conține cerințe detaliate pentru clasele specifice de produse biologice și, în aceste cazuri, trebuie să se acorde atenție altor ghiduri elaborate de Comitetul pentru Medicamente Brevetate (Committee for Proprietary Medicinal Products = CPMP), de exemplu

---

<sup>4</sup> Medicamentele biologice fabricate prin aceste metode includ: vaccinuri, imunoseruri, antigene, hormoni, citokine, enzime și alte produse de fermentație, inclusiv anticorpi monoclonali și produse derivate din ADN recombinant

ghidul privind anticorpii monoclonali și ghidul privind produsele obținute prin tehnologia ADN-recombinant. (Regulile care guvernează medicamentele de uz uman în Comunitatea Europeană, volumul 3)

### **Principiu**

Fabricația medicamentelor biologice implică anumite considerații specifice provenite din natura produselor și proceselor. Modul în care medicamentele biologice sunt produse, controlate și administrate necesită unele precauții particulare.

Spre deosebire de fabricația medicamentelor convenționale, care folosește tehnici chimice și fizice capabile de un înalt grad de consecvență, fabricarea medicamentelor biologice implică procese și materiale biologice, cum ar fi cultivarea de celule sau extragerea materialului biologic din organisme vii. Aceste procese biologice pot să manifeste o variabilitate inerentă, astfel încât gama și natura produselor secundare este variabilă. Mai mult, materialele folosite în aceste procese de cultivare reprezintă substraturi adecvate pentru creșterea contaminanților microbieni.

Controlul medicamentelor biologice implică de obicei tehnici analitice biologice care au o variabilitate mai mare decât determinările fizico-chimice. Controalele în proces capătă, prin urmare, o importanță deosebită în fabricația medicamentelor biologice.

### **Personal**

1. Întregul personal (inclusiv cel destinat pentru curățenie, întreținere sau control al calității) folosit în zonele în care se fabrică medicamente biologice trebuie să primească suplimentar o instruire specifică produselor fabricate și activității lor. Personalul trebuie să fie informat și instruit în domeniul igienei și microbiologiei.
2. Persoanele responsabile cu fabricația și controlul calității trebuie să aibă o pregătire adecvată în discipline științifice relevante, cum ar fi bacteriologie, biologie, biometrie, chimie, medicină, farmacie, farmacologie, virologie, imunologie și suficientă experiență practică, care să le permită să-și exercite funcția de conducere a procesului respectiv.
3. Pentru siguranța produsului, poate fi luată în considerare starea imunologică a personalului. Întregul personal angajat în fabricație, întreținere, testare și îngrijirea animalelor (și inspectorii) trebuie să fie vaccinați dacă este necesar, cu vaccinuri specifice corespunzătoare și starea sănătății lor trebuie să fie controlată periodic. În afară de problema evidentă a expunerii personalului la agenți infecțioși, toxine puternice sau alergene, este necesar să se evite riscul contaminării seriei de fabricație cu agenți infecțioși. Vizitatorii trebuie să fie, în general, excluși din zonele de fabricație.
4. Orice schimbare în starea imunologică a personalului, care poate influența negativ calitatea produsului exclude activitatea respectivei persoane în zona de fabricație. Fabricarea vaccinului BCG și a produselor tuberculinoase trebuie să fie restricționată la personalul care este monitorizat atent prin controale periodice ale stării imunologice sau prin control radiologic pulmonar.
5. În cursul unei zile de lucru, personalul nu trebuie să circule din zonele în care este posibilă expunerea la microorganisme vii sau animale, în zone unde sunt manipulate alte produse sau diferite alte microorganisme. Dacă o astfel de circulație este inevitabilă, se vor lua măsuri de decontaminare clar definite, incluzând schimbarea îmbrăcăminte și încălțăminte și, unde este necesar, spălarea sub duș a personalului implicat în astfel de procese de fabricație.

**Localuri și echipamente**

6. Gradul de control al mediului înconjurător, din punct de vedere al contaminării cu particule și al contaminării microbiene a spațiilor de fabricație, trebuie să fie adaptat produsului și etapelor de fabricație, având în vedere nivelul de contaminare al materiilor prime și riscul pentru produsul finit.
7. Riscul contaminării încrucișate între medicamentele biologice, în special pe parcursul acelor etape din procesul de fabricație în care se folosesc organisme vii, poate necesita luarea unor precauții suplimentare privind localurile și echipamentele, cum ar fi folosirea facilităților și echipamentelor dedicate, fabricarea în campanie și folosirea sistemelor închise. Natura produsului, precum și echipamentele folosite, vor determina nivelul de segregare necesar pentru a evita contaminarea încrucișată.
8. În principiu, trebuie să fie folosite facilități dedicate pentru fabricarea vaccinului BCG și pentru manipularea organismelor vii folosite în fabricația produselor tuberculice.
9. Trebuie să se folosească facilități dedicate pentru manipularea *Bacillus anthracis*, a *Clostridium botulinum* și a *Clostridium tetani*, până când procesul de inactivare este terminat.
10. Fabricarea în campanie poate fi acceptată pentru alte organisme generatoare de spori, cu condiția folosirii facilităților dedicate pentru acest grup de produse și cu condiția procesării unui singur produs la un moment dat.
11. Fabricația simultană în aceeași zonă, folosind sistemele închise ale biofermentatoarelor poate fi acceptată pentru produse de tipul anticorpilor monoclonali și pentru produsele preparate prin tehnici ADN.
12. Etapele de procesare care urmează recoltării pot fi efectuate simultan în aceeași zonă de fabricație, cu condiția respectării precauțiilor adecvate pentru prevenirea contaminării încrucișate. Pentru vaccinurile omorâte și toxoizi, o astfel de procesare paralelă se va efectua numai după inactivarea culturii sau după detoxifiere.
13. Pentru prepararea produselor sterile se vor folosi zone cu presiune pozitivă, dar este admisă presiunea negativă în zone specifice, în faza expunerii germenilor patogeni, pentru evitarea răspândirii lor.  
Acolo unde sunt folosite zonele sau cabinetele de siguranță cu presiune negativă pentru procesarea aseptică a germenilor patogeni, acestea trebuie să fie înconjurate de o zonă sterilă cu presiune pozitivă.
14. Unitățile de filtrare a aerului trebuie să fie specifice pentru zona de procesare respectivă, iar aerul din zonele în care se manipulează organisme patogene vii nu trebuie recirculat.
15. Localizarea și proiectarea zonelor de fabricație și a echipamentelor trebuie să permită curățarea eficientă și decontaminarea (ex. prin fumigație). Procedurile de curățenie și decontaminare trebuie să fie validate.
16. Echipamentele folosite pe durata manipulării microorganismelor vii trebuie să fie proiectate pentru menținerea culturilor în stare pură și necontaminate de surse externe pe timpul procesării.
17. Sistemele de conducte, valvele și filtrele-ventil trebuie să fie proiectate corespunzător pentru a ușura curățarea și sterilizarea. Se recomandă folosirea sistemelor de curățare și de sterilizare la locul de amplasare. Valvele recipientelor de fermentație trebuie să fie sterilizabile complet cu vapori de apă. Filtrele-ventil de aer trebuie să fie hidrofobe și să fie validate pentru durata lor de funcționare proiectată.
18. Spațiul de izolare primară va fi proiectat și testat pentru a demonstra lipsa riscului de neetanșitate.
19. Efluenții care pot conține microorganisme patogene trebuie să fie decontaminați eficient.
20. Datorită variabilității produselor sau proceselor biologice, unii adjuvanți sau ingrediente trebuie să fie măsurați sau cântăriți în cursul procesului de fabricație (de ex. soluțiile

tampon). În aceste cazuri, cantități mici din aceste substanțe pot fi păstrate în zona de fabricație.

### **Spațiile de cazare și îngrijire a animalelor**

21. Pentru fabricația unui număr de medicamente biologice sunt folosite animale, de ex. pentru: vaccin antipolio (mămuțe), seruri antivenin de șarpe (cai și capre), vaccin antirabic (iepuri, șoareci și hamsteri) și gonadotrofina serică (cai). În plus, animalele pot fi, de asemenea, folosite în controlul calității celor mai multe seruri și vaccinuri, de exemplu vaccin antipertussis (șoareci), pirogenitate (iepuri), vaccin antiBCG (cobai).
22. Condițiile generale pentru spațiile de cazare, îngrijire și carantină sunt prezentate în Legea nr. 471/2002 (Monitorul Oficial al României Nr. 535 din 23 iulie 2002) pentru aprobarea Ordonanței Guvernului nr. 37/2002 pentru protecția animalelor folosite în scopuri științifice sau în alte scopuri experimentale (Monitorul Oficial al României Nr. 95 din 2 februarie 2002). Spațiile de cazare a animalelor folosite în fabricația și controlul medicamentelor biologice trebuie să fie separate de zonele de fabricație și control. Starea de sănătate a animalelor de la care provin unele materii prime și a acelor care se folosesc pentru controlul calității și teste de siguranță va fi monitorizată și înregistrată. Personalul folosit în astfel de zone trebuie dotat cu îmbrăcăminte specială și trebuie să existe spații pentru schimbarea acesteia. Acolo unde se folosesc mămuțe pentru fabricația sau controlul calității medicamentelor biologice, se cere o atenție specială așa cum se prevede în Cerințele pentru Substanțe Biologice Nr. 7 elaborate de OMS.

### **Documentație**

23. Specificațiile pentru materiile prime biologice pot necesita documentație suplimentară privind sursa, originea, metodele de fabricație și controalele efectuate, în special controalele microbiologice.
24. În mod obișnuit sunt necesare specificații pentru medicamentele biologice intermediare și vrac.

### **Fabricație**

#### **Materii prime**

25. Sursa, originea și calitatea materiilor prime trebuie să fie clar definite. Atunci când testele necesare durează mult timp, poate fi permisă folosirea materiilor prime înainte ca rezultatele testelor să fie disponibile. În asemenea cazuri, eliberarea produsului finit este condiționată de rezultatele satisfăcătoare ale acestor teste.
26. Atunci când este necesară sterilizarea materiilor prime, aceasta se va efectua, ori de câte ori este posibil, prin căldură. Când este necesar, alte metode corespunzătoare pot fi, de asemenea, folosite pentru inactivarea materialelor biologice (de ex. iradierea).

#### **Lot de sămânță și sistem de bancă de celule**

27. În scopul prevenirii apariției de modificări nedorite ale proprietăților, care pot apărea din subcultivări repetate sau generații multiple, fabricația medicamentelor biologice obținute prin cultivare microbiană, cultură celulară sau propagarea celulelor în embrioni sau animale, trebuie să se bazeze pe un sistem de loturi de sămânță “mamă”, “de lucru” și/sau bănci de celule.
28. Numărul de generații (dublări, pasaje) între lotul de sămânță sau banca de celule și produsul finit va fi în concordanță cu cel din dosarul de autorizare de punere pe piață. Extinderea la scară industrială a procesului nu trebuie să modifice această relație fundamentală.

29. Loturile de sămânță și băncile de celule trebuie să fie caracterizate adecvat și testate pentru contaminanți. Conformitatea lor pentru folosire trebuie să fie demonstrată ulterior prin consistența caracteristicilor și calității seriilor succesive de produs. Loturile de sămânță și băncile de celule trebuie să fie stabilite, depozitate și folosite astfel încât să se reducă la minim riscurile de contaminare ori alterare.
30. Stabilirea lotului de sămânță și a băncii de celule trebuie să se efectueze într-un mediu controlat, adecvat, pentru a proteja lotul de sămânță și banca de celule și, dacă este cazul, personalul care le manipulează. În timpul stabilirii lotului de sămânță și a băncii de celule nici un alt material viu sau infecțios (de ex. virusuri, linii celulare sau tulpini de celule) nu trebuie să fie manevrat simultan în aceeași zonă ori de către aceleași persoane.
31. Evidența stabilității și recuperării loturilor de sămânță și a băncilor de celule trebuie documentată. Containerele de păstrare vor fi închise etanș, clar etichetate și ținute la o temperatură corespunzătoare. Trebuie să se păstreze cu meticulozitate un inventar. Temperatura de păstrare va fi înregistrată continuu pentru congelatoare și monitorizată corespunzător pentru azot lichid. Orice abatere de la limitele stabilite și orice acțiune corectivă întreprinsă trebuie să fie înregistrată.
32. Numai personalului autorizat trebuie să îi fie permis să manipuleze materialul și această manipulare trebuie să se facă sub supravegherea unei persoane responsabile. Accesul la materialul păstrat trebuie să fie controlat. Diferitele loturi de sămânță sau bănci de celule trebuie să fie păstrate astfel încât să se evite confuzia sau contaminarea încrucișată. Este recomandat să se porționeze loturile de sămânță și băncile de celule, iar părțile să se păstreze în diferite locații, pentru a reduce la minim riscul de a pierde totul.
33. Toate containerele cu bănci de celule și loturi de sămânță "mamă" sau "de lucru" trebuie tratate identic pe durata păstrării. Odată mutate din locul de păstrare, containerele nu vor mai fi returnate în stoc.

### **Principii de operare**

34. Proprietățile mediilor de cultură privind promovarea creșterii trebuie să fie demonstrate.
35. Adăugarea materialelor sau a culturilor în fermentatoare și alte recipiente și prelevarea probelor trebuie să fie efectuate în condiții controlate atent pentru a asigura absența contaminării. Trebuie acordată atenție astfel încât recipientele să fie corect conectate atunci când are loc adăugarea sau recoltarea de probe.
36. Centrifugarea și amestecarea produselor poate genera formarea de aerosoli, iar izolarea unor astfel de activități este necesară, pentru a preveni transferul de microorganisme vii.
37. Dacă este posibil, mediile de cultură se vor steriliza „*in situ*”. Acolo unde este posibil, se vor folosi filtre de sterilizare „în linie” pentru adăugarea de rutină în fermentatoare a gazelor, mediilor de cultură, acizilor sau bazelor, agenților antispumanți etc.
38. Se va acorda atenție validării oricărei îndepărtări de virus sau a oricărei inactivării necesare care se efectuează (de văzut ghidurile elaborate de Comitetul pentru Medicamente Brevetate).
39. În cazurile în care în timpul fabricației se efectuează o inactivare virală ori o acțiune de îndepărtare a unui virus, trebuie să se ia măsuri de evitare a riscului recontaminării produselor tratate de către produsele netratate.
40. O largă varietate de echipamente este folosită pentru cromatografie și, în general, un astfel de echipament trebuie să fie dedicat pentru purificarea unui produs și trebuie sterilizat sau igienizat între serii. Folosirea aceluiași echipament în diferite etape ale procesării trebuie descurajată. Criteriile de acceptabilitate, durata de funcționare, metoda de sterilizare ori igienizare a coloanelor trebuie să fie definite.

### **Controlul calității**

41. Controalele în proces au un rol deosebit de important în asigurarea consistenței calității medicamentelor biologice. Acele controale care sunt cruciale pentru calitate (de ex. îndepărtarea virusurilor), dar care nu pot fi efectuate pe produsul finit, trebuie să fie efectuate într-o fază corespunzătoare a fabricației.
42. Poate fi necesară păstrarea probelor din producții intermediari, în cantități suficiente și în condiții corespunzătoare de depozitare, pentru a permite repetarea ori confirmarea unui control al seriei.
43. Este necesară monitorizarea continuă a anumitor procese de fabricație (de ex. fermentația). Astfel de date trebuie să facă parte din înregistrările seriei.
44. Atunci când se folosesc culturi continue, trebuie să se acorde o atenție specială cerințelor controlului calității impuse de acest tip de metodă de fabricație.

## **ANEXA 3**

### **FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE**

#### **Principiu**

Fabricația medicamentelor radiofarmaceutice va fi făcută în conformitate cu principiile Bunei Practici de Fabricație pentru Medicamente Părțile I și II. Prezenta anexă face referire în mod special la unele practici care pot fi specifice medicamentelor radiofarmaceutice.

*Nota i.* Prepararea medicamentelor radiofarmaceutice în radiofarmacii (spitale sau anumite farmacii), utilizând generatoare și kituri cu autorizație de punere pe piață, nu face obiectul prezentului ghid, cu excepția situațiilor în care sunt cerințe naționale.

*Nota ii.* Conform reglementărilor privind protecția împotriva radiațiilor, trebuie să se asigure că orice expunere medicală este sub responsabilitatea clinică a medicului. În medicina nucleară pentru diagnostic și tratament trebuie să fie disponibil un expert în fizică medicală.

*Nota iii.* Prezenta anexă este de asemenea aplicabilă și produselor radiofarmaceutice utilizate în studii clinice.

*Nota iv.* Transportul produselor radiofarmaceutice și cerințele privind protecția împotriva radiațiilor sunt reglementate de Asociația Internațională pentru Energie Atomică (IAEA).

*Nota v.* Este recunoscut faptul că există metode acceptabile, altele decât cele descrise în prezenta anexă, care sunt capabile să îndeplinească principiile de asigurarea calității. Alte metode trebuie validate și trebuie să furnizeze un nivel de asigurare a calității cel puțin echivalent cu cel prezentat în această anexă.

#### **Introducere**

1. Fabricația și manipularea medicamentelor radiofarmaceutice sunt potențial periculoase. Nivelul riscului depinde în mod special de tipurile de radiații emise și de timpii de înjumătățire ai izotopilor radioactivi. O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii contaminării încrucișate, reținerii contaminanților radionuclizi și îndepărtării deșeurilor.
2. Datorită timpului lor de înjumătățire scurt, unele produse radiofarmaceutice sunt eliberate înainte de terminarea anumitor teste de control al calității. În acest caz, sunt esențiale descrierea detaliată a întregii proceduri de eliberare, incluzând responsabilitățile

- personalului implicat și evaluarea continuă a eficacității sistemului de asigurare a calității
3. Prezentul ghid se aplică procedurilor de fabricație utilizate de fabricanții industriali, Centrele/Institutele Nucleare și centrele PET pentru producția și controlul calității următoarelor tipuri de produse:
    - Radiofarmaceutice
    - Radiofarmaceutice cu Emisie Pozitronică (PET)
    - Precursori radioactivi pentru producția de radiofarmaceutice
    - Generatori de radionuclizi

<i>Tipul de fabricație</i>	<i>Ne-GMP*</i>	<i>GMP partea II &amp; I incluzând anexele relevante</i>			
Radiofarmaceutice Radiofarmaceutice PET Precursori radioactivi	<i>Producție reactor/ ciclotron</i>	<i>Sinteză chimică</i>	<i>Etape de purificare</i>	<i>Procesare, formulare și distribuție</i>	<i>Preparare aseptică sau sterilizare finală</i>
Generatori de radionuclizi	<i>Producție reactor/ ciclotron</i>	<i>Procesare</i>			

\*Sistemul țintă și de transfer de la ciclotron la echipamentul de sinteză poate fi considerată ca prima etapă în fabricația substanței active.

4. Fabricantul medicamentului radiofarmaceutic final trebuie să descrie și să justifice etapele fabricației de substanță activă și ale medicamentului finit și BPF (partea I sau II) care se aplică pentru procesul/etapele de fabricație specifice.
5. Prepararea medicamentelor radiofarmaceutice implică respectarea reglementărilor privind protecția împotriva radiațiilor.
6. Medicamentele radiofarmaceutice pentru administrare parenterală trebuie să se conformeze cerințelor privind sterilitatea medicamentelor parenterale și, unde este relevant, condițiilor aseptice de lucru pentru fabricația de medicamente sterile, care sunt prevăzute de Ghidul de bună practică de fabricație, Anexa 1.
7. Specificațiile și procedurile de testare ale controlului calității pentru cele mai utilizate medicamente radiofarmaceutice sunt prevăzute în Farmacopeea Europeană sau în autorizația de punere pe piață.

#### *Studii clinice*

8. Produsele radiofarmaceutice care se intenționează a fi utilizate în studii clinice ca medicamente pentru investigație clinică trebuie în plus, să fie fabricate în acord cu principiile din Ghidul de bună practică de fabricație, Anexa 13.

#### *Asigurarea calității*

9. Asigurarea calității este de o importanță și mai mare în fabricația produselor radiofarmaceutice, aceasta datorându-se caracteristicilor lor particulare, volumelor mici și, în anumite circumstanțe, necesității administrării produsului înainte ca testarea să fie completă.
10. Ca în cazul tuturor medicamentelor, acestea trebuie protejate împotriva contaminării și contaminării încrucișate. Mediul și operatorii trebuie de asemenea protejați împotriva radiațiilor. Aceasta înseamnă că rolul unui sistem de asigurarea calității eficient este de cea mai mare importanță.
11. Este important ca datele obținute prin monitorizarea localurilor și proceselor să fie riguros înregistrate și evaluate ca parte a procesului de eliberare.



12. Principiile calificării și validării trebuie aplicate fabricației de produse radiofarmaceutice și conceptul de management al riscului în domeniul calității trebuie să fie folosit pentru determinarea gradului de calificare/validare focalizat atât asupra BPF cât și asupra protecției împotriva radiațiilor.

### ***Personal***

13. Toate operațiile de fabricație trebuie efectuate de personal care are competențe suplimentare în protecția împotriva radiațiilor. Personalul implicat în producție, control analitic și eliberarea produselor radiofarmaceutice trebuie să fie instruit adecvat în aspecte de management al calității specifice acestui tip de produse. Persoana calificată trebuie să dețină întreaga responsabilitate privind eliberarea produselor.
14. Întregul personal (inclusiv cel implicat în curățenie și întreținere), angajat în zonele unde sunt fabricate produse radioactive trebuie să primească o instruire suplimentară, adaptată acestei clase de produse.
15. Atunci când facilitățile de producție sunt comune cu instituții de cercetare, personalul implicat în cercetare trebuie instruit adecvat cu privire la reglementările BPF iar Asigurarea Calității trebuie să revizuiască și să aprobe activitățile de cercetare pentru a se asigura că acestea nu pun nicio problemă fabricației produselor radiofarmaceutice.

### ***Localuri și echipamente***

#### ***Generalități***

16. Produsele radioactive trebuie să fie fabricate și controlate în zone controlate (din punct de vedere al mediului și al radioactivității). Toate etapele de fabricație trebuie să se desfășoare în facilități închise dedicate pentru medicamente radiofarmaceutice.
17. Trebuie stabilite și implementate măsuri pentru a preveni contaminarea încrucișată provenită de la personal, materiale, radionuclizi etc. Când este necesar, trebuie utilizate echipamente închise. Atunci când se utilizează un echipament deschis sau dacă echipamentul se deschide, trebuie luate precauții pentru a micșora riscul de contaminare. Evaluarea riscului trebuie să demonstreze că nivelul propus de curățenie al mediului este adecvat tipului de produs care se fabrică.
18. Accesul în zonele de fabricație trebuie să se facă printr-o zonă de echipare iar accesul trebuie restricționat la personalul autorizat.
19. Stațiile de lucru și mediul lor înconjurător trebuie monitorizate în ceea ce privește radioactivitatea, numărul de particule și calitatea microbiologică așa cum s-a stabilit în timpul calificării performanței (CP).
20. Programele de întreținere preventivă, calibrare și calificare trebuie realizate astfel încât să se asigure că toate facilitățile și echipamentele utilizate în fabricația produselor radiofarmaceutice sunt corespunzătoare și calificate. Aceste activități trebuie efectuate de personal competent și trebuie păstrate înregistrări și registre.
21. Trebuie luate precauții pentru a se evita contaminarea radioactivă în cadrul facilităților. Trebuie stabilite controale adecvate pentru a se detecta orice contaminare radioactivă fie direct prin utilizarea unor detectori de radiații fie indirect prin intermediul unui test de rutină folosind prelevarea cu tamponi.
22. Echipamentele trebuie astfel contruite încât suprafețele care vin în contact cu produsul să nu fie reactive, aditive sau absorbante, astfel încât să nu altereze calitatea medicamentului radiofarmaceutic.
23. Trebuie evitată recircularea aerului extras din zonele în care sunt manipulate produse radioactive, cu excepția situațiilor justificate. Gurile de ieșire a aerului trebuie astfel proiectate pentru a micșora contaminarea mediului cu particule și gaze radioactive și

- trebuie luate măsuri adecvate pentru a proteja zonele controlate de contaminare cu particule și contaminare microbiologică.
24. În scopul reținerii particulelor radioactive poate fi necesar ca presiunea aerului să fie mai joasă acolo unde sunt expuse produsele, față de zonele înconjurătoare. Totuși, este chiar mai necesar să se protejeze produsul față de contaminarea înconjurătoare. Acest lucru poate fi realizat de exemplu utilizând tehnologia barierei sau sasuri care funcționează prin depresurizare.  
Fabricația de sterile
  25. Medicamentele radiofarmaceutice sterile se împart în două categorii: cele fabricate pe cale aseptică și cele sterilizate final. Facilitatea trebuie să aibă un nivel de curățenie a mediului adecvat tipului de operații efectuate. În cazul medicamentelor sterile, zona de lucru unde produsele sau recipientele pot fi expuse trebuie să corespundă cerințelor de mediu descrise în Anexa referitoare la medicamentele sterile.
  26. Pentru fabricația medicamentelor radiofarmaceutice, se poate realiza o evaluare a riscului pentru a determina diferențele de presiune necesare, direcția fluxului de aer și calitatea aerului.
  27. În cazul utilizării unor sisteme închise automate (sinteză chimică, purificare, filtrare sterilizantă) este adecvat un mediu de clasă C (în mod obișnuit „celule fierbinți”). Celule fierbinți trebuie să aibă un grad ridicat de curățenie a aerului, cu alimentare de aer filtrat atunci când sunt închise. Activitățile aseptice trebuie efectuate într-o zonă de clasă A.
  28. Înainte de începerea fabricației, asamblarea echipamentului sterilizat și a consumabilelor (tuburi, filtre sterilizante flacoane sterilizate și închise) trebuie efectuat în condiții aseptice.

### **Documentație**

29. Toate documentele referitoare la fabricația medicamentelor radiofarmaceutice trebuie pregătite, verificate, aprobate și distribuite conform procedurilor scrise.
30. Trebuie stabilite și documentate specificații pentru materii prime, materiale de etichetare și ambalare, intermediari critici și radiofarmaceutice finite. De asemenea, trebuie să existe specificații pentru orice articole critice utilizate în procesul de fabricație, cum ar fi adjuvanții de proces, garniturile, kiturile de filtrare sterilizantă care ar putea avea un impact critic asupra calității.
31. Trebuie stabilite criteriile de acceptare pentru medicamentele radiofarmaceutice, incluzând criteriile pentru eliberare și specificații la sfârșitul perioadei de valabilitate (exemple: identitate chimică a izotopului, concentrație radioactivă, puritate și activitate specifică).
32. Înregistrările privind utilizarea echipamentului major, curățare, sanitizare sau sterilizare și întreținere trebuie să indice numele produsului și numărul seriei, unde este cazul, în plus față de dată și timp și semnăturile persoanelor implicate în activitate.
33. Înregistrările trebuie păstrate cel puțin 3 ani, cu excepția situațiilor în care legislația națională prevede altă perioadă.

### **Fabricația**

34. Trebuie evitată fabricația diferitelor produse radioactive în aceeași zonă de lucru (de ex. celule fierbinți, unități LAF) în același timp, în scopul reducerii la minim a riscului contaminării încrucișate radioactive sau a amestecării.
35. Trebuie acordată o atenție specială validării, inclusiv validării sistemelor computerizate care trebuie efectuată în acord cu anexa 11. Procesele de fabricație noi trebuie validate prospectiv.
36. Înainte sau în timpul validării trebuie în mod normal identificați parametrii critici și trebuie definite limitele necesare pentru reproductibilitatea operației.

37. Având în vedere necesitatea protecției împotriva radiațiilor și păstrării sterilității filtrului, pentru produsele divizate pe cale aseptică, trebuie efectuată testarea integrității membranei filtrului.
38. Din cauza expunerii la radiații este acceptabil ca cea mai mare parte a etichetării recipientului direct să fie făcută înainte de fabricație. Flacoanele sterile goale închise pot fi etichetate cu informații parțiale înainte de umplere cu condiția ca această operație să nu compromită sterilitatea sau să prevină controlul vizual al flaconului umplut.

### **Controlul calității**

39. Este necesar ca unele produse radiofarmaceutice să fie distribuite sau utilizate pe baza unei evaluări a documentației seriei și înainte ca toate testele chimice și microbiologice să fie finalizate.  
Eliberarea produselor radiofarmaceutice poate fi efectuată în două sau mai multe etape, înainte și după testarea analitică completă, în baza:
  - a) evaluării de către o persoană desemnată a înregistrărilor procesării seriei, care trebuie să acopere condițiile de producție și testarea analitică efectuată până la acel punct, înainte ca transportul produsului radiofarmaceutic în carantină să fie permis către departamentul clinic.
  - b) evaluării datelor analitice finale, care asigură că toate deviațiile de la procedurile normale sunt documentate, justificate și eliberate corespunzător înainte de certificarea de către Persoana Calificată (PC).Atunci când rezultatele testărilor nu sunt disponibile înainte de utilizarea produsului, PC trebuie să certifice condiționat produsul înainte de a fi utilizat și trebuie să certifice final produsul după ce se obțin toate rezultatele testărilor.
40. Majoritatea produselor radiofarmaceutice se utilizează într-o perioadă scurtă de timp iar perioada de valabilitate referitoare la radioactivitate trebuie clar precizată.
41. Produsele radiofarmaceutice cu radionuclizi cu perioadă de înjumătățire lungă trebuie testate pentru a dovedi că îndeplinesc criteriile de acceptare relevante înainte de eliberarea și certificarea seriei de către PC.
42. Înainte ca testarea să fie efectuată, probele pot fi depozitate pentru a permite dezintegrarea radioactivității. Toate testele, inclusiv testul de sterilitate trebuie efectuate cât de repede posibil.
43. Trebuie stabilită o procedură scrisă care detaliază evaluarea datelor de fabricație și analitice care trebuie luate în considerare înainte ca seria să fie expedită.
44. Produsele care nu îndeplinesc criteriile de acceptare trebuie respinse. Dacă materialul este reprocessat, trebuie urmate proceduri pre-stabilite iar produsul finit va trebui să îndeplinească criteriile de acceptare înainte de eliberare. Produsele returnate nu trebuie reprocessate ci trebuie depozitate ca deșeuri radioactive.
45. O procedură trebuie să descrie măsurile pe care PC trebuie să le ia dacă după expediție și înainte de expirare se obțin rezultate nesatisfăcătoare ale testărilor (în afara specificației). Astfel de evenimente trebuie investigate pentru a include acțiunile corective și preventive relevante care trebuie luate pentru a preîntâmpina evenimente viitoare. Acest proces trebuie documentat.
46. Dacă este necesar, trebuie furnizate informații persoanelor responsabile cu partea clinică. Pentru a facilita acest lucru, trebuie implementat pentru produsele radiofarmaceutice un sistem de trasabilitate.
47. Trebuie să existe un sistem de verificare a calității materiilor prime. Aprobarea furnizorilor trebuie să includă o evaluare care să asigure suficientă siguranță că materialul îndeplinește în mod consistent specificațiile. Materiile prime, materialele de ambalare și

substanțele ajutătoare critice pentru proces trebuie să fie achiziționate de la furnizori aprobați.

#### **Probe de referință și contraprobe**

48. Pentru produsele radiofarmaceutice, trebuie păstrate suficiente probe din fiecare serie de produs vrac, cel puțin șase luni de la data de expirare a medicamentului finit, cu excepția situațiilor justificate, evaluând riscul.
49. Probe din materiile prime, altele decât solvenți, gaze și apă trebuie păstrate cel puțin doi ani după eliberarea produsului. Această perioadă poate fi scurtată dacă perioada stabilității materialului așa cum este indicată de specificațiile relevante este mai scurtă.
50. Alte condiții pot fi definite printr-un acord cu autoritatea competentă pentru prelevarea și păstrarea materiilor prime și produselor fabricate individual sau în cantități mici sau atunci când depozitarea lor poate ridica probleme speciale.

#### **Distribuția**

51. Distribuția produsului finit în condiții controlate, înainte ca toate rezultatele testelor să fie disponibile, este acceptabilă pentru produsele radiofarmaceutice, cu condiția ca produsul să nu fie administrat de instituția care îl primește până când rezultatele corespunzătoare ale testării nu au fost primite și evaluate de o persoană desemnată.

#### **Glosar**

**Preparare:** manipularea și etichetarea kiturilor cu radionuclid extras din generatoare sau precursori radioactivi într-un spital. Kiturile, generatoarele sau precursorii trebuie să aibă o autorizație de punere pe piață.

**Fabricație:** producția, controlul calității, eliberarea și livrarea medicamentelor radiofarmaceutice plecând de la substanța activă și materiile prime.

**Celule fierbinți:** puncte de lucru protejate pentru fabricația și manipularea materialelor radioactive. Celulele fierbinți nu sunt în mod necesar proiectate ca un izolator.

**Persoană calificată:** PC așa cum este ea descrisă în Legea nr. 95/2006. Responsabilitățile PC sunt prevăzute în anexa 16.

## **ANEXA 4**

### **FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR, ALTELE DECÂT CELE IMUNOLOGICE\***

## **ANEXA 5**

### **FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR IMUNOLOGICE DE UZ VETERINAR\***

\* Neadoptată ca parte a prezentului ghid

\* Neadoptată ca parte a prezentului ghid

**ANEXA 6****FABRICAȚIA GAZELOR MEDICINALE****Principiu**

Gazele care se încadrează la definiția medicamentului din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul (numite în continuare gaze medicinale) fac obiectul cerințelor prevăzute de această lege, inclusiv cele referitoare la fabricație. În acest sens, această anexă se referă la fabricația substanțelor active gaze și a gazelor medicinale.

Delimitarea dintre fabricația de substanțe active și cea de medicamente trebuie clar definită în fiecare dosar de Autorizație de punere pe piață. În mod normal, etapele de producție și de purificare a gazului fac parte din domeniul de fabricație al substanțelor active. Gazele fac parte din domeniul farmaceutic de la prima depozitare a gazului care se intenționează a fi astfel utilizat.

Fabricația substanțelor active gaze trebuie să se conformeze Cerințelor de Bază din acest ghid (Partea II), părții relevante din această Anexă, precum și altor Anexe ale ghidului dacă sunt relevante.

Fabricația gazelor trebuie să se conformeze Cerințelor de Bază (Partea I), părții relevante din această Anexă, precum și altor Anexe ale ghidului dacă sunt relevante.

În cazurile excepționale ale proceselor continui, când nu este posibilă o depozitare intermediară a gazului între fabricația substanței active și fabricația medicamentului, întregul proces (de la materiile prime ale substanței active până la medicamentul finit) trebuie considerat ca făcând parte din domeniul farmaceutic. Acest lucru trebuie clar precizat în dosarul de Autorizare de punere pe piață.

Anexa nu acoperă fabricația și manipularea gazelor medicinale în spitale cu excepția situațiilor în care acest lucru se consideră a fi fabricație sau preparare industrială. Totuși, părți relevante din prezenta anexă pot fi folosite ca bază pentru astfel de activități.

**Fabricația substanțelor active gaze**

Substanțele active gaze pot fi obținute prin sinteză chimică sau din resurse naturale, urmate de etape de purificare dacă este necesar (de exemplu într-o fabrică de separare a aerului).

1. Procesele care corespund acestor 2 metode de fabricație a substanțelor active gaze trebuie să se conformeze Părții II din Cerințele de Bază. Totuși:

(a) cerințele referitoare la materiile prime pentru substanțe active (Partea II Capitolul 7) nu se aplică fabricației substanțelor active gaze prin separarea aerului (totuși fabricantul trebuie să se asigure că, calitatea aerului ambiental este adecvată procesului stabilit și orice schimbări în calitatea aerului ambiental nu afectează calitatea substanței active gaz);

(b) cerințele referitoare la studiile de stabilitate continuă (Partea II 11.5), care sunt utilizate pentru a confirma condițiile de depozitare și datele de expirare/retestare (Partea II 11.6) nu sunt aplicabile în cazul în care studiile de stabilitate inițiale au fost înlocuite de date bibliografice (a se vedea Nota de Îndrumare CPMP/QWP/1719/00); și

(c) cerințele referitoare la probe de referință/contraprobe (Partea II 11.7) nu se aplică substanțelor active gaze, dacă nu se specifică altfel.

2. Producerea de substanțe active gaze prin intermediul unui proces continuu (de ex. separarea aerului) trebuie monitorizată continuu în ceea ce privește calitatea. Rezultatele acestei monitorizări trebuie păstrate într-un asemenea mod încât să permită evaluarea tendințelor.

3. În plus:

(a) transferurile și livrările de substanțe active gaze în vrac trebuie să respecte aceleași cerințe ca cele menționate mai jos pentru gazele medicinale (19 până la 21 din această Anexă);

(b) umplerea substanțelor active gaze în butelii sau în rezervoare criogenice mobile trebuie să respecte aceleași cerințe ca și cele menționate mai jos pentru gazele medicinale (22 până la 37 din această Anexă) precum și pe cele din Partea II Capitolul 9.

### ***Fabricația gazelor medicinale***

Fabricația gazelor medicinale este efectuată în general în sistem închis. În consecință, contaminarea produsului de către mediul înconjurător este minimă. Totuși, poate apărea un risc de contaminare (sau contaminare încrucișată cu alte gaze), în special din cauza reutilizării recipientelor.

4. Cerințele care se aplică buteliilor trebuie să se aplice de asemenea și grupurilor de butelii (cu excepția depozitării și transportului acoperite).

### ***Personal***

5. Întreg personalul implicat în fabricația și distribuția gazelor medicinale trebuie să fie instruit în ceea ce privește BPF relevantă pentru aceste tipuri de produse. Ei trebuie să fie conștienți de aspectele cu importanță critică și de posibilele pericole pentru pacienți provenite de la aceste produse. Programele de instruire trebuie să includă șoferii de camioane și cisterne.
6. Personalul subcontractorilor care ar putea influența calitatea gazului medicinal (cum ar fi personalul răspunzător de butelii sau valve) trebuie instruit în mod adecvat.

### ***Localuri și echipamente***

#### ***Localuri***

7. Buteliile și rezervoarele criogenice mobile trebuie verificate, umplute și depozitate într-o zonă separată de gazele nemedicinale, iar între aceste două zone nu trebuie să existe schimb de butelii/rezervoare criogenice mobile. Totuși, poate fi acceptată verificarea, prepararea, umplerea și depozitarea altor gaze în aceleași zone, cu condiția ca acestea să se încadreze în specificațiile gazelor medicinale iar operațiile de fabricație să fie efectuate în acord cu standardele BPF.
8. Localurile trebuie să ofere spațiu suficient pentru operațiile de fabricație, testare și depozitare, pentru a evita riscul amestecării. Localurile trebuie să fie proiectate pentru a asigura:
  - a. zone separate, marcate pentru gaze diferite;
  - b. identificarea clară și separarea buteliilor/rezervoarelor criogenice mobile aflate în diferite stadii ale procesării (de ex. „în așteptare pentru verificare”, „în așteptare pentru umplere”, „în carantină”, „aprobat”, „respins”, „pregătit pentru livrare”).Metoda folosită pentru a realiza aceste diverse nivele de separare, va depinde de tipul, durata și complexitatea tuturor operațiilor. Pot fi folosite zone marcate pe pardoseală, pereți despărțitori, bariere, semne și etichete sau alte mijloace corespunzătoare.
9. După sortare sau întreținere, buteliile/rezervoarele criogenice pentru acasă goale, precum și buteliile/rezervoarele criogenice pentru acasă umplute trebuie depozitate acoperit, protejate de condiții de vreme nefavorabilă.

Buteliile/rezervoarele criogenice mobile trebuie depozitate în asemenea mod încât să fie livrate curate, compatibile cu mediul în care vor fi utilizate.

10. Trebuie asigurate condiții specifice de depozitare conform cerințelor din autorizația de punere pe piață (de ex. pentru amestecuri de gaze în care fazele se separă în caz de îngheț).

### ***Echipamente***

11. Echipamentele trebuie proiectate pentru a asigura că gazul corect este umplut în recipientul corect. În mod normal, nu trebuie să existe interconexiuni între conductele transportoare de gaze diferite. Dacă sunt necesare interconexiuni (de ex. echipament de umplere pentru amestecuri), calificarea trebuie să asigure că nu există nici un risc de contaminare încrucișată între diferitele gaze. În plus, dispozitivele de umplere simultană trebuie să fie prevăzute cu conexiuni specifice. Aceste conexiuni pot face subiectul standardelor naționale sau internaționale. Utilizarea în același loc de umplere a unor conexiuni care îndeplinesc standarde diferite trebuie controlată cu grijă, ca și utilizarea de adaptoare necesare în unele situații pentru a ocoli sistemele de conexiune specifice umplerii.
12. Tancurile și cisternele trebuie dedicate unei singure calități definite de gaz. Totuși, gazele medicinale pot fi depozitate sau transportate în aceleași tancuri, alte recipient utilizate pentru depozitarea intermediară sau cisterne ca și același gaz nemedicinal, cu condiția ca, calitatea acestuia din urmă să fie cel puțin egală cu cea a gazului medicinal și ca standardele BPF să fie menținute. În asemenea cazuri trebuie realizat și documentat managementul riscului cu privire la calitate.
13. Un sistem comun de aprovizionare a dispozitivelor de umplere pentru gazele medicinale și ne-medicinale este acceptabil numai dacă există o metodă validată pentru a preveni întoarcerea gazului din linia de gaz nemedicinal în linia de gaz medicinal.
14. Dispozitivele de umplere trebuie să fie dedicate unui singur gaz medicinal sau unui anumit amestec de gaze medicinale. În cazuri excepționale, umplerea gazelor utilizate în alte scopuri medicale poate fi acceptabilă prin dispozitivele de umplere dedicate gazelor medicinale, dacă este justificată și efectuată controlat. În asemenea cazuri, calitatea gazului nemedicinal trebuie să fie cel puțin egală cu cerințele de calitate pentru gazul medicinal iar standardele BPF trebuie menținute. Umplerea trebuie realizată în campanii.
15. Operațiile de reparații și întreținere (inclusiv curățarea și purjarea) ale echipamentului nu trebuie să afecteze advers calitatea gazelor medicinale. În mod special, procedurile trebuie să descrie măsurile care trebuie luate după operațiile de reparații și întreținere care implică breșe în integritatea sistemului. În mod specific trebuie demonstrat că echipamentul este liber de orice contaminare care ar putea afecta în mod advers calitatea produsului finit înainte de eliberarea pentru utilizare. Trebuie păstrate înregistrări.
16. O procedură trebuie să descrie măsurile care trebuie luate atunci când o cisternă se reîntoarce pentru a fi utilizată la gazele medicinale (după transportul de gaz nemedicinal în condițiile menționate la punctul 12 sau după operații de întreținere). Aceasta ar trebui să includă testarea analitică.

### ***4. Documentație***

17. Datele incluse în înregistrările pentru fiecare serie de butelii/rezervoare criogenice mobile trebuie să asigure că fiecare recipient umplut poate fi urmărit din punct de vedere al aspectelor semnificative ale operațiilor de umplere relevante. După caz, trebuie introduse următoarele:
  - (a) numele produsului;
  - (b) numărul de serie;

- (c) data și ora operației de umplere;
  - (d) identificarea persoanei(persoanelor) care efectuează fiecare etapă importantă (de ex. eliberarea liniei, recepția, pregătire înainte de umplere etc.);
  - (e) referință (referințe) pentru gazul (gazele) utilizat (utilizate) pentru operațiile de umplere așa cum se face referire la punctul 22, inclusiv statutul;
  - (f) echipamentul folosit (de ex. dispozitivul de umplere);
  - (g) cantitatea buteliilor/rezervoarelor criogenice mobile înainte de umplere, incluzând referiri la identificarea individuală și capacitatea (capacitățile) de apă;
  - (h) operațiile efectuate înainte de umplere (a se vedea punctul 30);
  - (i) parametrii cheie necesari pentru a asigura umplerea corectă în condiții standard;
  - (j) rezultatele verificărilor adecvate care asigură că buteliile/rezervoarele criogenice mobile au fost umplute;
  - (k) un model al etichetei fiecărei serii;
  - (l) specificația produsului finit și rezultatele testelor de control al calității (inclusiv referire la statutul calibrării echipamentului de testare);
  - (m) cantitatea de butelii/rezervoare criogenice mobile respinse, cu referire la identificarea individuală și la motivele respingerii;
  - (n) detalii cu privire la orice probleme sau evenimente neobișnuite și autorizația semnată pentru orice deviație de la instrucțiunile de umplere; și
  - (o) certificarea de către Persoana Calificată, data și semnătura.
18. Trebuie păstrate înregistrări pentru fiecare serie de gaz care se intenționează a fi livrată în tancuri de spital. Aceste înregistrări trebuie să includă, după caz, următoarele (ceea ce trebuie înregistrat poate să depindă și de legislația locală):
- (a) numele produsului;
  - (b) numărul de serie;
  - (c) referință la identificarea tancului cisternei în care seria este certificată;
  - (d) data și ora operației de umplere;
  - (e) identificarea persoanei (persoanelor) care au efectuat umplerea tancului (cisternei);
  - (f) referință la cisterna (tancul) din care s-a efectuat umplerea, referință la sursa de gaz după caz;
  - (g) detalii relevante cu privire la operația de umplere;
  - (h) specificația produsului finit și rezultatele testelor de control al calității (inclusiv referire la statutul calibrării echipamentului de testare);
  - (i) detalii cu privire la orice probleme sau evenimente neobișnuite și autorizația semnată pentru orice deviație de la instrucțiunile de umplere; și
  - (j) certificarea de către Persoana Calificată, data și semnătura.

## **Producție**

### ***Transferuri și livrări de gaze criogenice și lichefiate***

19. Transferurile de gaze criogenice și lichefiate din depozitul primar, inclusiv controalele înainte de transferuri, trebuie să se facă în acord cu proceduri validate proiectate pentru a evita posibilitatea de contaminare. Conducele de transfer trebuie să fie echipate cu valve anti-retur sau alte alternative adecvate. Conexiunile flexibile, furtunele de cuplare și conectoarele trebuie curățate cu gazul relevant înainte de utilizare.
20. Furtunele de transfer utilizate pentru umplerea tancurilor și cisternelor trebuie echipate cu conexiuni specifice pe produs. Utilizarea de adaptoare care permit conectarea tancurilor și cisternelor nededicate acelorași gaze trebuie controlate adecvat.
21. Livrări de gaz pot fi adăugate în tancuri care conțin gaz de aceeași calitate definită cu condiția ca o probă să fie testată pentru a asigura calitatea acceptabilă a gazului umplut.



Această probă poate fi luată fie din gazul care trebuie umplut fie din tanc după umplere.

*Notă: A se vedea aranjamentele specificate la punctul 42 pentru umplerea tancurilor păstrate de clienți la sediul lor.*

### **Umplerea și etichetarea buteliilor și rezervoarelor criogenice mobile**

22. Înainte de umplerea buteliilor și a rezervoarelor criogenice mobile, seria (seriile) trebuie determinată (determinate), controlată (controlate) în acord cu specificațiile și aprobată (aprobat) pentru umplere.
23. În cazul proceselor continuii ca cele menționate în “Principiu”, trebuie să existe controale interfazice adecvate pentru a asigura conformitatea gazului cu specificațiile.
24. Buteliile, rezervoarele criogenice mobile și valvele trebuie să fie conforme cu specificațiile tehnice adecvate și cu orice cerințe relevante din Autorizația de punere pe piață. Trebuie să fie dedicate unui singur gaz medicinal sau unui anumit amestec de gaze medicinale. Buteliile trebuie codate color în conformitate cu standardele relevante. De preferință trebuie să aibă valve de retenție a presiunii minime cu mecanisme anti-retur pentru a asigura o protecție adecvată împotriva contaminării.
25. Buteliile, rezervoarele criogenice mobile și valvele trebuie verificate înainte de prima utilizare în producție și trebuie menținute adecvat. Atunci când se utilizează dispozitive medicale marcate CE, întreținerea trebuie să se facă conform instrucțiunilor fabricantului dispozitivului medical.
26. Operațiile de verificare și întreținere nu trebuie să afecteze calitatea și siguranța medicamentului. Apa utilizată pentru testarea presiunii hidrostatice la butelii trebuie să aibă cel puțin calitatea apei potabile.
27. Ca parte a operațiilor de verificare și întreținere, buteliile trebuie să fie inspectate vizual înainte de montarea valvei, pentru a asigura lipsa contaminării cu apă sau cu alți contaminanți. Acest lucru trebuie făcut:
  - atunci când sunt noi și introduse în circuitul gazelor medicinale;
  - ca urmare a unui test de presiune hidrostatică obligatoriu sau a unui test echivalent atunci când valva este îndepărtată;
  - ori de câte ori valva este înlocuită.După montare, valva trebuie păstrată închisă pentru a preveni pătrunderea contaminanților în butelie. Dacă există vreun dubiu cu privire la condiția internă a buteliei, valva trebuie îndepărtată iar butelia trebuie inspectată intern pentru a asigura că nu a fost contaminată.
28. Operațiile de întreținere și reparații ale buteliilor, rezervoarelor criogenice mobile și valvelor sunt responsabilitatea fabricantului de medicament. Dacă sunt subcontractate, trebuie efectuate numai de subcontractori aprobați și trebuie stabilite contracte, inclusiv acorduri tehnice. Subcontractorii trebuie auditați pentru a asigura păstrarea unor standarde adecvate.
29. Trebuie să existe un sistem care să asigure trasabilitatea buteliilor, rezervoarelor criogenice mobile și a valvelor.
30. Verificările care trebuie efectuate înainte de umplere trebuie să includă:
  - (a) în cazul buteliilor, o verificare efectuată conform procedurilor definite, care să asigure că există o presiune reziduală pozitivă în fiecare butelie;
    - dacă butelia are o valvă de retenție a unei presiuni minime, atunci când nu există nici un semnal care să indice că există o presiune reziduală pozitivă, trebuie verificată corecta funcționare a valvei și, dacă valva se dovedește a nu funcționa corect, butelia trebuie trimisă la întreținere,

- dacă butelia nu are o valvă de retenție a unei presiuni minime, atunci când nu există nici o presiune reziduală, butelia trebuie îndepărtată pentru măsuri suplimentare care să asigure că nu este contaminată cu apă sau alți contaminanți; măsurile suplimentare pot fi o inspecție vizuală internă urmată de curățare conform metodei validate;
  - (b) o verificare care să asigure că toate etichetele seriilor anterioare au fost îndepărtate;
  - (c) o verificare că toate etichetele de produs deteriorate au fost îndepărtate și înlocuite;
  - (d) o inspecție vizuală externă a fiecărei butelii, rezervor criogenic mobil și valve pentru zgârieturi, urme de sudură, resturi, alte deteriorări și contaminare cu ulei sau grăsimi; dacă este necesar trebuie efectuată curățarea;
  - (e) o verificare că fiecare conexiune a unei butelii sau rezervor criogenic mobil este de tipul corect pentru gazul specific implicat;
  - (f) o verificare a datei următorului test al valvei (în cazul valvelor care trebuie testate periodic);
  - (g) o verificare a buteliilor sau rezervoarelor criogenice mobile care să asigure că orice test specificat de reglementările naționale sau internaționale (de ex. testul de presiune hidrostatică pentru butelii sau un test echivalent) a fost efectuat și este încă valid; și
  - (h) o verificare care să determine că fiecare butelie este codată color așa cum specifică Autorizația de punere pe piață (codarea color din standardele naționale/internaționale relevante).
31. Pentru operațiile de umplere trebuie definită o serie.
32. Buteliile returnate pentru a fi reumplute trebuie pregătite cu grijă pentru a micșora riscul de contaminare, în acord cu procedurile definite în Autorizația de punere pe piață. Aceste proceduri care trebuie să includă operații de evacuare și/sau purjare, trebuie validate.
- Notă: Pentru gazele comprimate, un maxim teoretic al impurității reziduale de 500 ppm v/v trebuie obținut la o presiune de umplere de 200 bar la 15°C (și echivalent pentru alte presiuni de umplere).*
33. Rezervoarele criogenice mobile care au fost returnate pentru a fi reumplute trebuie pregătite cu grijă pentru a micșora riscul de contaminare, în acord cu procedurile definite în Autorizația de punere pe piață. În special rezervoarele fără presiune reziduală trebuie pregătite utilizând o procedură validată.
34. Trebuie să existe verificări adecvate care să asigure că fiecare butelie/rezervor criogenic mobil a fost corect umplut.
35. Fiecare butelie umplută trebuie să fie testată pentru scurgeri folosind o metodă corespunzătoare, înainte de montarea sigiliului (a se vedea punctul 36). Metoda de testare nu trebuie să contamineze valva și, dacă este cazul, trebuie efectuată după ce s-au prelevat probe pentru controlul calității.
36. După umplere, valvele buteliilor trebuie acoperite pentru a le proteja de contaminare. Buteliile și rezervoarele criogenice mobile trebuie echipate cu sigilii.
37. Fiecare butelie sau rezervor criogenic mobil trebuie etichetat. Numărul de serie și data de expirare pot fi pe o etichetă separată.
38. În cazul gazelor medicinale produse prin amestecarea a 2 sau mai multe gaze diferite (în conductă înainte de umplere sau direct în butelie), procesul de amestecare trebuie validat pentru a asigura că gazele sunt amestecate corespunzător în fiecare butelie și că amestecul este omogen.

### **Controlul calității**

39. Fiecare serie de gaz medicinal (butelii, rezervoare criogenice mobile, tancuri pentru spital) trebuie testată în acord cu cerințele Autorizației de punere pe piață și certificată.

40. Cu excepția situațiilor în care Autorizația de punere pe piață prevede altfel, planul de testare și analizele care trebuie efectuate trebuie să corespundă, în cazul buteliilor, cu următoarele cerințe:
- (a) În cazul unui singur gaz medicinal umplut în butelie sau prin intermediul unui dispozitiv de umplere simultană a mai multor butelii, gazul din cel puțin o butelie de produs de la fiecare dispozitiv de umplere trebuie să fie testat pentru identificare și dozare de fiecare dată când buteliile sunt schimbate pe dispozitivul de umplere.
  - (b) În cazul unui singur gaz medicinal umplut în butelii pe rând, cel puțin gazul dintr-o butelie din fiecare ciclu neîntrerupt de umplere trebuie să fie testat pentru identificare și dozare. Un exemplu de ciclu neîntrerupt de umplere este fabricația într-un schimb, folosind același personal, echipament și serie de gaz vrac.
  - (c) În cazul unui gaz medicinal produs prin amestecarea a două sau mai multe gaze într-o butelie, de la același dispozitiv de umplere, gazul din fiecare butelie trebuie să fie testat pentru dozarea și identificarea fiecărui gaz component. Dacă există excipienți, testarea identității poate fi efectuată pentru o butelie din fiecare ciclu de umplere (sau de la fiecare ciclu de umplere neîntreruptă în cazul buteliilor umplute pe rând). În cazul sistemelor de umplere automate validate pot fi testate mai puține butelii.
  - (d) Gazele pre-amestecate trebuie să urmeze aceleași principii ca și gazele singure atunci când se efectuează testarea continuă în proces a amestecului care se umple. Gazele pre-amestecate trebuie să urmeze aceleași principii ca și gazele medicinale produse prin amestecare în butelii atunci când nu există o testare în proces a amestecului care se umple. Testarea conținutului de apă trebuie efectuată, dacă nu se justifică altfel. Alte proceduri de prelevare și testare care asigură un nivel de asigurarea a calității cel puțin echivalent se pot justifica.
41. Cu excepția situațiilor în care Autorizația de punere pe piață prevede altfel, testare finală a rezervoarelor criogenice mobile trebuie să includă un test de identificare și dozare pentru fiecare rezervor. Testarea pe serie nu trebuie efectuată decât dacă s-a demonstrat că atributele critice ale gazului rămas în fiecare rezervor înainte de umplere au fost păstrate.
42. Pentru rezervoarele criogenice păstrate de clienți (tancurile pentru spitale sau rezervoarele criogenice pentru acasă) care sunt umplute la locul respectiv din cisterne dedicate nu este necesară prelevarea după umplere, cu condiția ca livrarea să fie însoțită de un certificate de calitate al conținutului cisternei. Totuși trebuie demonstrat că specificațiile gazului din rezervor sunt păstrate după reumpleri succesive.
43. Nu sunt necesare probe de referință sau contraprobe, dacă nu se specifică altfel.
44. Studii de stabilitate continui nu sunt necesare în cazul în care studiile de stabilitate inițiale au fost înlocuite de date bibliografice (a se vedea Nota de Îndrumare CPMP/QWP/1719/00).

### ***Transportul gazelor ambalate***

45. Buteliile de gaz umplute și rezervoarele criogenice pentru acasă trebuie protejate în timpul transportului astfel încât să fie livrate clientului în stare curată, compatibilă cu mediul în care vor fi utilizate.

### ***Glosar***

#### ***Butelie***

Recipient, de obicei sub formă cilindrică, adecvat pentru un gaz comprimat, lichefiat sau dizolvat, dotat cu un dispozitiv care reglează eliminarea spontană a gazului la presiune atmosferică și temperatura camerei.

**Cisternă**

În contextul acestei anexe, recipient izolat termic fixat pe un vehicul pentru transportul gazului lichefiat sau criogenic.

**Dispozitiv de umplere**

Echipament sau aparat proiectat să permită golirea și umplerea simultană a unuia sau mai multor recipiente pentru gaz.

**A evacua**

A îndepărta gazul rezidual dintr-un recipient/sistem până la o presiune mai mică de 1,013 bar, folosind un sistem de vidare.

**Gaz**

Orice substanță care este complet gazoasă la 1,013 bar, +20°C sau are o presiune de vapori care depășește 3 bar la +50°C.

**Gaz comprimat**

Un gaz care atunci când este îmbuteliat sub presiune pentru a fi transportat este în totalitate în stare gazoasă la orice temperatură peste -50°C .

**Gaz criogenic**

Gaz care lichefiază la 1,013 bari la temperaturi sub -150°C.

**Gaz lichefiat**

Un gaz care, atunci când este ambalat pentru transport, este parțial lichid (sau solid) la temperaturi peste -50°C.

**Gaz medicinal**

Orice gaz sau amestec de gaze clasificat ca medicament (așa cum este definit în Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul).

**Grup de butelii**

Un ansamblu de butelii, care sunt montate împreună într-un cadru și interconectate printr-un dispozitiv de umplere simultană, transportate și folosite ca o unitate.

**Maxim teoretic al impurității reziduale**

Impuritate gazoasă care provine de la o posibilă poluare anterioară și rămâne după pre-tratamentul buteliilor înainte de umplere. Calculul maximului teoretic al impurității este relevant numai pentru gazele comprimate și presupune că aceste gaze se comportă ca gaze perfecte.

**A purja**

A îndepărta presiunea reziduală dintr-un recipient/sistem prin presurizare și apoi evacuare a gazului utilizat pentru purjare la 1,103 bar.

**Recipient**

Un recipient este un rezervor criogenic (tanc, cisternă sau rezervor criogenic mobil), o butelie, un grup de butelii sau orice alt ambalaj care vine în contact direct cu gazul.

***Rezervor criogenic mobil***

Recipient mobil izolat termic, proiectat pentru a menține conținutul în stare lichidă. În această anexă termenul nu include și cisternele.

***Rezervor criogenic pentru acasă***

Rezervor criogenic mobil proiectat pentru a menține oxigen lichid și a elibera oxigen gazos la domiciliul pacientului.

***Separarea aerului***

Separarea aerului atmosferic în gazele sale componente utilizând distilarea fracționată la temperaturi criogenice.

***Substanță activă gaz***

Orice gaz care se intenționează a fi o substanță activă pentru un medicament.

***Tanc***

Recipient static izolat termic proiectat pentru depozitarea gazului lichefiat sau criogenic. Mai sunt numite și „rezervoare criogenice fixe”.

***Test de presiune hidrostatică***

Test executat din motive de siguranță pentru a asigura că buteliile sau tancurile sunt rezistente la presiunea pentru care au fost proiectate, așa cum se prevede în ghidurile naționale sau internaționale.

***Valvă***

Dispozitiv pentru deschiderea și închiderea recipientelor.

***Valvă anti-retur***

Valvă care permite curgerea numai într-o singură direcție.

***Valvă de retenție pentru presiune minimă***

Valvă de butelie care menține într-o butelie de gaz o presiune pozitivă peste presiune atmosferică după utilizare pentru a preveni contaminarea internă a buteliei.

***Ventil***

Pentru îndepărtarea gazului rezidual din recipient/sistem până la 1,013 bar, prin deschiderea recipientului/sistemului în atmosferă.

## ***ANEXA 7***

### ***FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR DE ORIGINE VEGETALĂ***

***Principiu***

Datorită naturii lor adesea complexe și variabile, controlul materiilor prime, depozitarea și procesarea prezintă o importanță specială în fabricația medicamentelor de origine vegetală.

„Materia primă” pentru fabricația unui medicament de origine vegetală poate fi o plantă medicinală<sup>5</sup>, o substanță de origine vegetală<sup>6</sup> sau un preparat de origine vegetală.

<sup>5</sup> Pe parcursul acestei anexe, dacă nu este specificat altfel, termenul “medicament/preparat de origine vegetală” include “medicament tradițional de origine vegetală”.

<sup>6</sup> Termenul substanță de origine vegetală sau preparat de origine vegetală așa cum sunt definite în Directiva 2004.24.EC sunt considerate a fi echivalente cu termenii folosiți de farmacopeea europeană.

Substanța de origine vegetală trebuie să aibă calitate adecvată iar fabricantului de preparate/medicamente de origine vegetală trebuie să i se furnizeze date de susținere. Pentru asigurarea unei calități consistente a substanței vegetale pot fi cerute mai multe informații detaliate referitoare la producția sa agricolă. Selecția semințelor, condițiile de cultivare și recoltare reprezintă aspecte importante ale calității substanței de origine vegetală și pot influența consistența produsului finit. Recomandări pentru un sistem adecvat de asigurare a calității pentru buna practică agricolă și de colectare sunt date de ghidul HMPC „Ghidul de bună practică agricolă și de colectare pentru materii prime de origine vegetală”

Prezenta anexă se aplică tuturor materiilor prime vegetale: plante medicinale, substanțe de origine vegetală sau preparate de origine vegetală.

**Tabel care ilustrează aplicarea Bunelor practici în fabricația de medicamente de origine vegetală<sup>7</sup>.**

Activitate	Bune practici agricole și de colectare (BPAC) <sup>8</sup>	Partea II a ghidului BPF†	Partea I a ghidului BPF†
Cultivarea, colectarea și recoltarea de plante, alge, fungi și licheni și colectarea de exudate			
Tăierea și uscarea plantelor, algelor, fungilor, lichenilor și exudatelor*			
Presarea plantelor și distilarea**			
Pulverizarea, procesarea exudatelor, extracția din plante, fracționarea, purificarea, concentrarea sau fermentarea substanțelor de origine vegetală			
Procesarea ulterioară într-o formă dozată inclusiv ambalarea ca medicament			

**†Notă explicativă**

Clasificarea BPF a materialului de origine vegetală este dependentă de utilizarea care îi este dată de către deținătorul autorizației de fabricație. Materialul poate fi clasificat ca substanță activă, produs intermediar sau produs finit. Este responsabilitatea fabricantului medicamentului să se asigure că se aplică clasificarea BPF adecvată.

\*Fabricanții trebuie să se asigure că aceste etape sunt efectuate în acord cu autorizația de punere pe piață. Pentru acele etape inițiale care au loc pe câmp, așa cum se justifică în autorizația de punere pe piață, sunt aplicabile standardele de Bună practică agricolă și de colectare (BPAC). BPF este aplicabil etapelor ulterioare de tăiere și uscare.

\*\* Referitor la presarea plantelor și distilare, dacă este necesar ca aceste activități să fie o parte integrală a recoltării pentru a menține calitatea produsului conform specificațiilor aprobate, este acceptabil ca acestea să se realizeze pe câmp, cu condiția ca această cultivare să se desfășoare în acord cu BPAC. Aceste circumstanțe trebuie considerate excepționale și trebuie justificate în documentația relevantă pentru autorizarea de punere pe piață. Pentru activitățile desfășurate pe câmp, trebuie asigurate o documentare corespunzătoare, control și validare în acord cu principiile BPF. Autoritățile de reglementare pot efectua inspecții BPF pentru a evalua conformitatea acestor activități.

<sup>7</sup>Acest tabel dezvoltă în detaliu secțiunea privind produsele de origine vegetală din Tabelul 1 din partea II a ghidului BPF.

<sup>8</sup> așa cum a fost publicat de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA)

**Localuri și echipamente****Zone de depozitare**

1. Plantele brute (neprelucrate) trebuie să fie depozitate în zone separate. Zona de depozitare trebuie să fie dotată astfel încât să ofere protecție împotriva pătrunderii insectelor sau a altor animale, în special a rozătoarelor. Trebuie să fie luate măsuri eficiente pentru a preveni răspândirea oricăror animale și microorganisme aduse de plantele brute și pentru a preveni fermentarea sau creșterea mucegaiului și a contaminării încrucișate. Trebuie utilizate zone delimitate pentru carantina substanțelor de origine vegetală care intră și pentru substanțele de origine vegetală aprobate.
2. Zona de depozitare trebuie să fie bine ventilată iar recipientele trebuie poziționate astfel încât să permită libera circulație a aerului.
3. O atenție deosebită trebuie să se acorde curățeniei și bunei întrețineri a zonelor de depozitare, în mod special atunci când se produce praf.
4. Depozitarea substanțelor și preparatelor de origine vegetală poate să necesite condiții speciale de umiditate, temperatură sau de protecție împotriva luminii; aceste condiții trebuie să fie asigurate și monitorizate.

**Zona de fabricație**

5. Trebuie luate măsuri specifice în timpul operațiilor de prelevare, cântărire, amestecare și procesare a substanțelor și preparatelor de origine vegetală, ori de câte ori se produce praf, pentru a ușura curățarea și a evita contaminarea încrucișată, ca de exemplu extracția prafului, localuri dedicate etc.

**Echipament**

6. Echipamentul, materialele de filtrare etc. utilizate în procesul de fabricație trebuie să fie compatibile cu solventul utilizat la extracție, pentru a preveni orice eliberare sau absorbție nedorită a unei substanțe care poate afecta produsul.

**Documentație****Specificații pentru materiile prime**

7. Fabricanții de medicamente de origine vegetală trebuie să se asigure că utilizează numai materii prime de origine vegetală fabricate în acord cu BPF și dosarul de Autorizare de punere pe piață. Trebuie să fie disponibilă o documentație cuprinzătoare cu privire la auditurile efectuate la furnizorii de materii prime de origine vegetală efectuate de către, sau în numele fabricantului medicamentului de origine vegetală. Trasabilitatea substanței active este fundamentală pentru calitatea materiei prime. Fabricantul trebuie să se asigure că furnizorii de substanțe/preparate de origine vegetală sunt în conformitate cu BPAC.
8. În afara datelor descrise în ghidul general (Cap. 4, pct. 4.11.), specificațiile pentru plantele medicinale brute trebuie să includă, pe cât posibil:
  - numele științific binar al plantei (gen, specie, subspecie/varietate cu numele autorului clasificării de exemplu Linnaeus); alte informații relevante cum ar fi numele cultivatorului și chemotipul trebuie de asemenea furnizate dacă este cazul
  - detalii asupra provenienței plantei (țara sau regiunea de origine și, unde este cazul, cultivarea, timpul de recoltare, procedurile de colectare, posibilele pesticide folosite etc.);
  - dacă se folosește planta întreagă sau numai o parte;
  - când se cumpără o plantă uscată, trebuie specificat sistemul de uscare;
  - descrierea plantei și examinarea sa macro- și microscopică;
  - teste de identificare adecvate, incluzând, unde este cazul, teste de identificare pentru substanțele active cunoscute sau pentru markeri; sunt necesare teste specifice distinctive atunci

când o substanță de origine vegetală este posibil să fie modificată/substituită. Trebuie să fie disponibilă o probă de referință autentică în scopul identificării;

- conținutul de apă pentru substanțele de origine vegetală, determinat în acord cu Farmacopeea Europeană;

- dozarea, unde este cazul, a constituenților cu activitate terapeutică cunoscută sau a markerilor; metodele adecvate pentru a determina o eventuală contaminare cu pesticide în acord cu metodele din Farmacopeea Europeană sau, în absența acestora, cu o metodă adecvată validată, dacă nu se justifică altfel;

- testele de determinare a contaminării fungice și/sau microbiene, incluzând aflatoxinele și infestările cu dăunători, și limitele admise;

- testele pentru metale toxice și pentru eventualii contaminanți și falsificanți;

- testele pentru materiale străine;

- orice alt test adițional în acord cu monografia generală pentru substanțe de origine vegetală din Farmacopeea Europeană sau cu monografia specifică pentru substanța de origine vegetală, după caz.

Orice tratament folosit pentru reducerea contaminării fungice/microbiene sau a altei infestări trebuie să fie documentat. Specificațiile pentru astfel de procedee trebuie să fie disponibile și trebuie să includă detalii despre proces, teste și limite pentru reziduuri.

### ***Instrucțiuni de procesare***

9. Instrucțiunile de procesare trebuie să descrie diferitele operații la care sunt supuse substanțele de origine vegetală, cum sunt uscarea, mărunțirea și cernerea și să includă timpul și temperaturile de uscare și metodele folosite pentru controlul mărimii fragmentelor sau particulelor.
10. Trebuie să existe mai ales instrucțiuni și înregistrări scrise, care să asigure că fiecare recipient de substanțe de origine vegetală este examinat cu atenție pentru a detecta orice modificare/substituție sau prezența de materii străine, cum ar fi metale sau bucăți din sticlă, părți de animale sau excremente, pietre, nisip etc sau mucegai și semne de putrezire.
11. Instrucțiunile de procesare trebuie de asemenea, să descrie cernerea de siguranță sau alte metode folosite pentru eliminarea materiilor străine și procedurile corespunzătoare pentru curățarea/selectarea plantelor înainte de depozitarea substanțelor de origine vegetală aprobate sau înainte de începerea fabricației.
12. Pentru producția de preparate de origine vegetală, instrucțiunile trebuie să includă detalii cu privire la materialul vegetal sau solventul, timpul și temperaturile de extracție, detalii despre fazele de concentrare și metodele folosite.

### ***Controlul calității***

#### ***Prelevare***

13. Datorită faptului că plantele medicinale/substanțele de origine vegetală sunt un complex de plante individuale și conțin un element de heterogenitate, prelevarea lor trebuie să se realizeze cu grijă deosebită de către personal cu experiența necesară. Fiecare serie trebuie să fie identificată prin documentația sa proprie.
14. Este necesar să se păstreze o probă de referință a plantelor, în special în acele cazuri în care substanța de origine vegetală nu este descrisă în Farmacopeea Europeană sau într-o altă Farmacopee a unui Stat Membru. Dacă se utilizează pulberi, sunt necesare probe de plante nemăcinate.
15. Personalul implicat în controlul calității trebuie să aibă experiență specifică în domeniul substanțelor de origine vegetală, preparatelor de origine vegetală și/sau medicamentelor de origine vegetală, pentru a putea efectua testele de identificare și a recunoaște



falsificarea, prezența proliferării fungilor, infestările, neuniformitatea la o livrare de plante brute etc.

16. Identitatea și calitatea substanțelor de origine vegetală, preparatelor de origine vegetală trebuie determinată în acord cu ghiduri relevante europene cu privire la calitatea și specificațiile medicamentului de origine vegetală și, unde este relevant, cu monografiile specifice din Farmacopeea Europeană.

## **ANEXA 8**

### **PRELEVAREA MATERIILOR PRIME ȘI A MATERIALELOR DE AMBALARE**

#### **Principiu**

Prelevarea este o operație importantă prin care numai o mică parte dintr-o serie este luată. Concluzii valide privind întreaga serie nu se pot baza pe teste care au fost efectuate pe probe nereprezentative. Prelevarea corectă este astfel o parte esențială a sistemului de asigurare a calității.

*Notă: Prelevarea este tratată în Capitolul 6 al Ghidului, punctele 6.11. până la 6.14. Prezenta anexă oferă îndrumare suplimentară privind prelevarea materiilor prime și a materialelor de ambalare.*

#### **Personal**

1. Personalul care prelevează probe trebuie să fie instruit inițial și periodic de continuitate în disciplinele relevante pentru prelevarea corectă. Această instruire trebuie să includă:
- planuri de prelevare;
  - proceduri scrise de prelevare;
  - tehnicile și echipamentele de prelevare;
  - riscurile contaminării încrucișate;
  - precauțiile care trebuie luate în legătură cu substanțele instabile și/sau sterile;
  - importanța luării în considerare a aspectului materialelor, recipientelor și etichetelor;
  - importanța înregistrării oricăror evenimente neprevăzute sau neobișnuite.

#### **Materii prime**

2. Identitatea unei serii complete de materii prime poate fi garantată în mod normal numai dacă se prelevează probe individuale din toate recipientele care conțin aceeași serie și se efectuează un test de identificare pe fiecare probă. Este permis să se preleveze numai dintr-o parte din recipiente, atunci când a fost stabilită o procedură validată pentru a garanta că nici un recipient cu materii prime nu a fost etichetat incorect.
3. Această validare trebuie să țină seama cel puțin de următoarele aspecte:
- tipul, statutul fabricantului și al furnizorului și înțelegerea cerințelor BPF pentru industria farmaceutică, de către aceștia;
  - sistemul de asigurare a calității al fabricantului de materii prime;
  - condițiile de fabricație și de control ale materiilor prime;
  - natura materiilor prime și a medicamentelor pentru care acestea vor fi folosite.
- În aceste condiții, este posibil ca o procedură validată care scutește de la testarea identității fiecărui recipient cu materie primă să poată fi acceptată, pentru:

- materii prime care provin de la un fabricant, care realizează un singur produs;
  - materii prime care provin direct de la un fabricant sau într-un recipient sigilat de fabricant, când există un istoric referitor la încrederea în fabricant și audituri regulate privind sistemul de asigurare a calității al fabricantului, conduse de către achizitor (fabricantul medicamentului) sau de către un organism oficial acreditat.  
Este improbabil ca o astfel de procedură să poată fi validată satisfăcător pentru:
  - materii prime furnizate prin intermediari cum sunt brokerii, unde sursa de fabricație este necunoscută sau nu este auditată;
  - materii prime folosite pentru medicamentele parenterale.
4. Calitatea unei serii de materii prime poate fi evaluată prin prelevarea și testarea unei probe reprezentative. Probele luate pentru testarea identității pot să fie folosite în acest scop. Numărul probelor prelevate pentru obținerea unei probe reprezentative trebuie determinat statistic și specificat într-un plan de prelevare. Numărul probelor individuale care pot fi amestecate pentru a forma o probă medie trebuie să fie definit de asemenea, ținând seama de natura materialului, de cunoașterea furnizorului și de omogenitatea probei medii.

#### ***Materiale de ambalare***

5. Planul de prelevare a materialelor de ambalare trebuie să țină seama cel puțin de următoarele elemente: cantitatea primită, calitatea necesară, tipul materialului (de exemplu: materiale de ambalare primară și/sau materiale de ambalare imprimare), metodele de fabricație și ceea ce se cunoaște despre sistemul de asigurarea calității al fabricantului materialelor de ambalare, pe baza auditurilor. Numărul de probe prelevate trebuie să fie determinat statistic și specificat într-un plan de prelevare.

## ***ANEXA 9***

### ***FABRICAȚIA LICHIDELOR, CREMELOR ȘI UNGUENTELOR***

#### ***Principii***

Lichidele, cremele și unguentele pot fi în special susceptibile la contaminarea microbiană și la alte contaminări în cursul fabricației. Ca urmare, trebuie luate măsuri speciale pentru a preveni orice contaminare.

#### ***Localuri și echipamente***

1. Folosirea sistemelor închise de fabricație și transfer se recomandă, în vederea protejării produsului împotriva contaminării. Zonele de fabricație în care produsele sau recipientele curate, neacoperite, sunt expuse trebuie, în mod normal, să fie ventilate eficient cu aer filtrat.
2. Rezervoarele, recipientele, conductele și pompele trebuie să fie proiectate și instalate astfel încât să poată fi ușor curățate și, dacă este necesar, igienizate. În particular, proiectul echipamentului trebuie să includă un minim de spații moarte sau locuri unde s-ar putea acumula reziduuri care să contribuie la proliferarea microbiană.
3. Utilizarea aparaturii din sticlă trebuie să fie evitată oriunde este posibil. Oțelul inoxidabil de calitate superioară este adesea materialul de elecție pentru părțile care vin în contact cu produsele.

**Fabricație**

4. Calitatea chimică și microbiologică a apei folosite în fabricație trebuie să fie specificată și controlată. Trebuie avută în vedere întreținerea cu grijă a sistemelor de apă, pentru a evita orice risc de proliferare microbiană. După orice igienizare chimică a sistemelor de apă trebuie urmată o procedură de spălare validată care să garanteze că agentul de igienizare a fost îndepărtat eficient.
5. Calitatea materialelor primite în rezervoare vrac trebuie să fie controlată înaintea ca acestea să fie transferate în rezervoarele de stocare a produselor vrac.
6. Trebuie avută grijă ca atunci când transferul materialelor se face prin conducte, să se asigure că acestea sunt transportate la destinația lor corectă.
7. Materialele susceptibile de a ceda fibre sau alți contaminanți (de exemplu: cartonul sau paleții din lemn) nu trebuie să pătrundă în zonele unde produsele sau recipientele curate sunt expuse.
8. Trebuie să se mențină omogenitatea amestecurilor, a suspensiilor etc. în timpul umplerii. Procesele de amestecare și umplere trebuie să fie validate. Trebuie avută o grijă deosebită la începutul unui proces de umplere, după întreruperi și la sfârșitul procesului, pentru a asigura menținerea omogenității.
9. Când produsul finit nu este ambalat imediat, perioada maximă de depozitare și condițiile de depozitare trebuie să fie specificate și respectate.

**ANEXA 10****FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR SUB FORMĂ DE AEROSOLI PRESURIZAȚI PENTRU INHALAT, CU VALVĂ DOZATOARE****Principiu**

Fabricația medicamentelor sub formă de aerosoli presurizați pentru inhalat, cu valve dozatoare necesită prevederi speciale datorită naturii particulare a acestei forme farmaceutice. Fabricația trebuie să se desfășoare în condiții care reduc la minim contaminarea microbiană și cu particule. Asigurarea calității componentelor valvei și, în cazul suspensiilor, a uniformității este de o importanță deosebită.

**Generalități**

1. În prezent, există două metode obișnuite de fabricație și de umplere:
  - a) sistemul în două etape (umplere sub presiune). Ingredientul activ este suspendat într-un propulsor cu punct de fierbere ridicat, doza este introdusă în recipient, valva este fixată în lăcaș și propulsorul cu punct de fierbere scăzut este injectat prin țeava valvei pentru a obține produsul finit. Suspensia de ingredient activ în propulsor este menținută la rece pentru a reduce pierderea prin evaporare;
  - b) sistemul într-o singură etapă (umplere la rece). Ingredientul activ este suspendat într-un amestec de propulsori și menținut fie sub presiune înaltă sau la temperatură scăzută, fie ambele. Suspensia este introdusă apoi în recipient printr-o singură operație.

**Localuri și echipamente**

2. Fabricația și umplerea trebuie să fie efectuate pe cât posibil în sistem închis.
3. Când produsele sau componentele curate vin în contact cu aerul, zona trebuie să fie alimentată cu aer filtrat, trebuie să fie în conformitate cel puțin cu cerințele clasei de aer D și intrarea în zonă trebuie să se facă prin sas-uri.

**Fabricație și controlul calității**

4. Valvele dozatoare pentru aerosoli sunt elemente tehnice mai complexe decât cele mai multe articole folosite în fabricația farmaceutică. Specificațiile lor, prelevarea și testarea trebuie să reflecte acest lucru. Auditarea sistemului de asigurare a calității la fabricantul de valve are o importanță deosebită.
5. Toate fluidele (de exemplu propulsorii lichizi sau gazoși) trebuie să fie filtrate pentru a îndepărta particulele mai mari de 0,2 microni. Este de dorit o filtrare suplimentară, dacă este posibil, imediat înaintea umplerii.
6. Recipientele și valvele trebuie să fie curățate folosind o procedură validată, corespunzătoare utilizării produsului, pentru a garanta absența contaminanților cum sunt adjuvanții (de exemplu lubrifianții) sau contaminanții microbieni în exces. După curățare, valvele trebuie să fie păstrate în recipiente curate și închise și trebuie să se ia precauții pentru a nu induce contaminare în timpul manipulării ulterioare (de exemplu în timpul prelevării probelor). Recipientele alimentate pe linia de umplere trebuie să fie curate ori să fie curățate pe linie, imediat înaintea umplerii.
7. Trebuie să se ia precauții care să garanteze uniformitatea suspensiilor la punctul de umplere pe tot parcursul procesului.
8. În cazul unui proces de umplere în două etape este necesar să se asigure că ambele etape au greutatea corectă, astfel încât să se realizeze compoziția corectă. În acest scop, este adesea de dorit controlul 100% al greutății la fiecare etapă.
9. Controalele după umplere trebuie să asigure etanșeitatea. Orice test de etanșeitate trebuie să se efectueze într-un mod care să evite contaminarea microbiană sau umezeala reziduală.

**ANEXA 11****SISTEME COMPUTERIZATE****Principiu**

Această anexă se aplică tuturor formelor de sisteme computerizate utilizate ca parte a activităților reglementate de BPF. Un sistem computerizat este un set de componente de hardware și software, care împreună îndeplinesc anumite funcționalități. Aplicația trebuie validată; infrastructura IT trebuie calificată. Când un sistem computerizat înlocuiește o operație manuală nu trebuie să rezulte o scădere a calității produsului, a controlului procesului sau a asigurării calității. Nu trebuie să existe nicio creștere a riscului general pe care îl prezintă procesul.

**Generalități****1. Managementul riscului**

Managementul riscului trebuie aplicat pe toată durata de viață a sistemului computerizat, ținând cont de siguranța pacientului, integritatea datelor și calitatea produsului. Ca parte a sistemului de management al riscului, deciziile în ceea ce privește extinderea validării și controlul integrității datelor trebuie să se bazeze pe o evaluare de risc justificată și documentată a sistemului computerizat.

**2. Personal**

Trebuie să existe cea mai strânsă cooperare între personalul relevant (cum ar fi proprietarul de proces, proprietarul de sistem, persoanele calificate) și personalul IT.

**3. Furnizori și furnizori de servicii**

- 3.1 Atunci când, pentru a furniza, instala, configura, valida, întreține (de ex. prin acces de la distanță), modifica sau menține un sistem computerizat sau serviciu înrudit sau pentru a procesa datele se utilizează terțe părți (de ex. furnizori, furnizori de servicii), trebuie să existe acorduri oficiale între fabricant și orice terță parte, iar aceste acorduri trebuie să includă prevederi clare referitoare la responsabilitățile terței părți. Departamentele IT trebuie considerate a fi similare.
- 3.2 Competența și siguranța unui furnizor sunt factori cheie atunci când se alege un produs sau furnizor de serviciu. Necesitatea efectuării unui audit trebuie să se bazeze pe o evaluare de risc.
- 3.3 Documentația furnizată cu produsele comerciale trebuie revizuită de către utilizatori pentru a se verifica dacă cerințele acestora sunt îndeplinite.
- 3.4 Sistemul calității și informațiile obținute din audit referitoare la furnizori sau dezvoltatori de software și sisteme implementate trebuie să fie disponibile pentru inspecții, dacă sunt solicitate.

**Faza de proiectare****4. Validare**

- 4.1 Documentația și rapoartele de validare trebuie să acopere etapele relevante ale ciclului de viață. Fabricanții trebuie să poată justifica standardele, protocoalele, criteriile de acceptare, procedurile și înregistrările lor, pe baza evaluării riscului.
- 4.2 Documentația de validare trebuie să includă înregistrări de control al schimbărilor (dacă este cazul) și rapoarte ale oricăror deviații observate în timpul procesului de validare.
- 4.3 Trebuie să fie disponibilă o listă actualizată a tuturor sistemelor relevante și funcționalitatea lor din punct de vedere al BPF (inventar).  
Pentru sistemele critice trebuie să fie disponibilă o descriere la zi a sistemului care să detalieze amplasarea fizică și logică, fluxurile de date și interfețele cu alte sisteme sau procese, orice hardware și software necesar și măsurile de securitate.
- 4.4 Specificarea cerințelor utilizatorilor trebuie să descrie funcțiile solicitate ale sistemului computerizat și să se bazeze pe o evaluare de risc documentată și pe impactul asupra BPF. Cerințele utilizatorilor trebuie să poată fi urmărite pe toată durata de viață.
- 4.5 Utilizatorii trebuie să ia toate măsurile rezonabile pentru a se asigura că sistemul a fost dezvoltat în acord cu un sistem adecvat de management al calității.
- 4.6 Pentru validarea sistemelor computerizate făcute la comandă sau personalizate trebuie să existe un proces care să asigure evaluarea formală și raportarea calității și a performanțelor pentru întreaga perioadă de viață a sistemului.

- 4.7 Trebuie să se demonstreze că există metode de testare adecvate și scenarii de testare. În mod special, trebuie luate în considerare limitele parametrilor sistemului (procesului), limitele datelor și modul de tratare al erorilor. Pentru instrumentele de testare automate și mediile de testare trebuie să existe evaluări documentate privind adecvarea lor.
- 4.8 Dacă datele sunt transferate într-un alt format de date sau în alt sistem, validarea trebuie să includă verificări că datele nu au fost alterate în timpul procesului de migrare, în ceea ce privește valoarea și/sau sensul lor.

### ***Faza operațională***

#### ***5. Date***

Sistemele computerizate care schimbă date electronice cu alte sisteme trebuie să includă verificări interne în ceea ce privește introducerea și procesarea corectă a datelor, cu scopul micșorării riscului.

#### ***6. Verificări ale acurateții***

Pentru datele critice introduse manual, trebuie să existe o verificare suplimentară a acurateții datelor. Această verificare poate fi efectuată de către un al doilea operator sau prin mijloace electronice validate. Potențialele consecințe ale introducerii de date eronate sau incorecte în sistem și criticalitatea acestora trebuie să fie evaluate prin managementul riscului.

#### ***7. Stocarea de date***

- 7.1 Datele trebuie să fie securizate împotriva deteriorării, atât prin mijloace fizice, cât și electronice. Datele stocate trebuie să fie verificate în ceea ce privește accesibilitatea, lizibilitatea și acuratețea. Accesul la date trebuie să fie asigurat pe toată perioada lor de păstrare.
- 7.2 Trebuie să se efectueze salvări regulate ale datelor relevante. Integritatea și acuratețea datelor salvate și posibilitatea de a restabili datele trebuie verificată în timpul validării și monitorizată periodic.

#### ***8. Documente imprimate***

- 8.1 Trebuie să fie posibil să se obțină copii imprimate, clare, ale datelor stocate electronic.
- 8.2 Pentru înregistrări care fac parte din eliberarea seriei trebuie să fie posibilă generarea de documente imprimate care să indice dacă datele au fost modificate de la introducerea originală.

#### ***9. Audit Trails***

Pe baza evaluării riscului, trebuie să se ia în considerare includerea în sistem a unei înregistrări privind toate schimbările și ștergerile datelor relevante din punct de vedere al BPF (un „audit trail” generat de sistem). În cazul schimbărilor și ștergerilor datelor relevante din punct de vedere al BPF, motivul trebuie documentat. „Audit trails” trebuie să fie disponibile și convertibile într-o formă general inteligibilă și trebuie revizuite regulat.

#### ***10. Managementul schimbărilor și al configurațiilor***

Orice schimbări ale unui sistem computerizat, inclusiv ale configurațiilor sistemului trebuie făcute într-o manieră controlată, în acord cu o procedură definită.

**11. Evaluare periodică**

Sistemele computerizate trebuie evaluate periodic pentru a confirma că își mențin starea validată și sunt conforme cu BPF. Astfel de evaluări trebuie să includă, unde este cazul, gama curentă de funcționalități, înregistrări ale deviațiilor, incidente, probleme, istoricul actualizărilor, performanța, acuratețea, securitatea și rapoarte referitoare la statutul validării.

**12. Securitate**

- 12.1 Trebuie să existe controale fizice și/sau logice pentru a restricționa accesul la sistemul computerizat numai pentru persoanele autorizate. Metode adecvate de a preveni accesul neautorizat la sistem pot include utilizarea de chei, carduri de acces, coduri personale cu parole, date biometrice, restricționarea accesului la echipamentul computerului și la zona de stocare a datelor.
- 12.2 Extinderea controalelor de securitate depinde de cât de critic este sistemul computerizat.
- 12.3 Crearea, schimbarea și anularea autorizațiilor de acces trebuie înregistrate.
- 12.4 Sistemele de management al datelor și documentelor trebuie proiectate pentru a înregistra identitatea operatorilor care introduc, schimbă, confirmă sau șterg date, inclusiv data și timpul.

**13. Managementul incidentelor**

Toate incidentele, nu doar eșecul sistemelor și eroarea datelor, trebuie raportate și evaluate. Cauza care a provocat un incident critic trebuie identificată și trebuie să stea la baza acțiunilor corective și preventive.

**14. Semnătura electronică**

Înregistrările electronice pot fi semnate electronic. Este de așteptat ca semnăturile electronice:

- a. să aibă același impact ca semnăturile olografe în cadrul companiei;
- b. să fie legate în mod permanent de înregistrările respective;
- c. să includă ora și data când s-au aplicat.

**15. Eliberarea seriei**

Atunci când un sistem computerizat este utilizat pentru a înregistra certificarea și eliberarea seriei, sistemul trebuie să permită numai persoanei calificate să certifice eliberarea seriei și trebuie să identifice și să înregistreze persoana care eliberează sau certifică seriile. Acest lucru trebuie făcut prin utilizarea unei semnături electronice.

**16. Continuitatea activității**

Pentru disponibilitatea sistemelor computerizate care susțin procese critice, trebuie luate măsuri care să asigure continuitatea acelor procese în cazul unui eșec al sistemului (de ex. sisteme manuale sau alternative). Timpul necesar pentru a pune în funcțiune aceste mijloace alternative trebuie să se bazeze pe risc și să fie adecvat pentru un anumit sistem și pentru procesul pe care îl susține. Aceste aranjamente trebuie să fie adecvat documentate și testate.

**17. Arhivarea**

Datele pot fi arhivate. Aceste date trebuie verificate în ceea ce privește accesibilitatea, lizibilitatea și integritatea. Dacă trebuie făcute schimbări relevante sistemului (de ex. echipamentul computerului sau programele), atunci trebuie să se asigure și să se testeze posibilitatea recuperării datelor.

## Glosar

**Aplicație:** Software instalat pe o platformă/hardware definită, care asigură o funcționalitate specifică.

**Sisteme computerizate făcute la comandă/personalizate:** Un sistem computerizat proiectat individual pentru a se potrivi unui proces specific.

**Software comercial:** Software disponibil comercial, a cărui adecvare pentru utilizare a fost demonstrată de un spectru larg de utilizatori.

**Infrastructură IT:** Hardware și software cum ar fi software pentru rețea și sisteme de operare, care fac posibilă funcționarea aplicației.

**Ciclu de viață:** Toate etapele din viața sistemului, de la cerințele inițiale până la retragerea sa, incluzând proiectarea, specificația, programarea, testarea, instalarea, operarea și întreținerea.

**Proprietar de proces:** Persoana responsabilă pentru proces.

**Proprietar de sistem:** Persoana responsabilă de disponibilitatea și întreținerea unui sistem computerizat și de securitatea datelor din sistem.

**Părți terțe:** Părți care nu sunt în mod direct gestionate de către deținătorul autorizației de fabricație și/sau import.

## ANEXA 12

### UTILIZAREA RADIAȚIILOR IONIZANTE ÎN FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR

Notă: Posesorul sau solicitantul unei autorizații de punere pe piață a unui medicament a cărui procesare include iradierea trebuie să facă referire, de asemenea, la ghidul emis de Comitetul pentru Medicamente Brevetate care oferă îndrumare privind „Radiatiile ionizante în fabricația medicamentelor”.

#### Introducere

Radiațiile ionizante pot fi folosite în timpul procesului de fabricație în diferite scopuri, incluzând reducerea încărcăturii microbiene și sterilizarea materiilor prime, componentelor de ambalare sau a produselor și tratarea produselor din sânge.

Există două tipuri de procese de iradiere: iradierea Gama provenită dintr-o sursă radioactivă și iradierea cu fascicul de electroni de energie înaltă (radiație Beta), provenit de la un accelerator.

Iradierea Gama - pot fi folosite două moduri de procesare diferite:

- modul în serie: produsul este aranjat în lăcașuri fixe în jurul sursei de radiații și nu poate fi încărcat sau descărcat în timp ce este expus la sursa de radiații;
- modul continuu: un sistem automat transportă produsele în celula de iradiere, le trece prin sursa de radiații expusă de-a lungul unei traiectorii definite și cu o viteză adecvată și le scoate din celulă.

Iradierea cu fascicul de electroni: produsul este trecut printr-un fascicul continuu sau pulsatil de electroni de energie înaltă (radiație Beta) care este baleiat înainte și înapoi de-a lungul traiectoriei produsului.



**Responsabilități**

1. Tratatamentul prin iradiere poate fi realizat de către fabricantul de medicamente sau de către un operator al unei instalații de iradiere, sub contract (un „fabricant sub contract”); amândoi trebuie să dețină o autorizație de fabricație corespunzătoare.
2. Fabricantul de medicamente este responsabil de calitatea medicamentului, inclusiv de atingerea obiectivului iradierii. Operatorul instalației de iradiere sub contract are responsabilitatea de a furniza pentru iradierea recipientului (adică a exteriorului recipientului în care medicamentele sunt iradiate) doza cerută de fabricant.
3. Doza necesară, inclusiv limitele justificate, va fi declarată în autorizația de punere pe piață a medicamentului.

**Dozimetrie**

4. Dozimetria este definită ca măsurarea dozei absorbite prin folosirea dozimetrelor. Atât înțelegerea, cât și corecta utilizare a acestei tehnici sunt esențiale pentru validarea, punerea în funcțiune și controlul procesului.
5. Calibrarea fiecărei serii de dozimetre obișnuite trebuie să fie identificabilă față de un standard național sau internațional. Perioada de valabilitate a calibrării trebuie să fie declarată, justificată și respectată.
6. Același instrument trebuie să fie utilizat în mod normal pentru stabilirea curbei de calibrare a dozimetrelor obișnuite și pentru a măsura schimbarea absorbției lor după iradiere. Dacă este folosit un instrument diferit, trebuie să fie stabilită absorbția absolută a fiecărui instrument.
7. În funcție de tipul de dozimetru folosit, trebuie luate în considerare posibilele cauze ale inexactității, inclusiv schimbarea conținutului umidității, schimbarea temperaturii, a timpului scurs între iradiere și măsurare și a ratei dozei.
8. Lungimea de undă a instrumentului folosit pentru a măsura modificarea absorbției dozimetrelor și instrumentul folosit pentru a măsura grosimea lor trebuie să facă obiectul unor verificări regulate ale calibrării la intervale stabilite pe baza stabilității, scopului și utilizării.

**Validarea procesului**

9. Validarea este acțiunea prin care se demonstrează că procesul, de exemplu furnizarea dozei absorbite dorite produsului, va da rezultatele așteptate. Cerințele pentru validare sunt prezentate mai detaliat în ghidul privind „utilizarea radiațiilor ionizante în fabricația medicamentelor”.
10. Validarea trebuie să includă diagrama dozelor pentru stabilirea distribuției dozei absorbite în interiorul recipientului pentru iradiere, încărcat cu produsul într-o configurație definită.
11. Specificația unui proces de iradiere trebuie să cuprindă cel puțin următoarele:
  - a. detalii cu privire la ambalajul produsului;
  - b. modelul/modelele de încărcare a/ale produsului în recipientul de iradiere. O atenție specială trebuie să se acorde când în recipientul de iradiere este permis un amestec de produse, pentru a nu exista o subdozare a iradierii produselor dense sau o mascare a unor produse de către produsele dense. Orice schemă de dispunere a unui amestec de produse trebuie specificată și validată;
  - c. modelul de încărcare a recipientelor de iradiere în jurul sursei (modul în serie) sau traiectoria prin celulă (modul continuu);
  - d. limitele maxime și minime ale dozei absorbite de produs (și dozimetria de rutină asociată);

- e. limitele maxime și minime ale dozei absorbite de recipientul de iradiere și dozimetria de rutină asociată pentru monitorizarea acestei doze absorbite;
- f. alți parametri de proces, incluzând rata dozei, timpul maxim de expunere, numărul de expuneri etc.

Când iradierea este furnizată prin contract, cel puțin punctele d) și e) ale specificației procesului de iradiere trebuie să facă parte din acest contract.

### ***Punerea în funcțiune a instalației***

#### ***Generalități***

- 12. Punerea în funcțiune este operația de obținere și documentare a dovezilor că instalația de iradiere operează consecvent în limitele prestabilite, atunci când se lucrează în conformitate cu specificația procesului. În contextul acestei anexe, limitele prestabilite sunt dozele maxime și minime destinate a fi absorbite de recipientul de iradiere. Nu trebuie să fie posibilă producerea de variații în operarea instalației, care să dea recipientului o doză în afara acestor limite, fără știința operatorului.
- 13. Punerea în funcțiune trebuie să cuprindă următoarele elemente:
  - a. proiectare;
  - b. diagrama dozelor;
  - c. documentație;
  - d. cerințe pentru repunere în funcțiune.

### ***Surse de radiații Gama***

#### ***Proiectare***

- 14. Doza absorbită de o anumită parte a unui recipient de iradiere din oricare punct specific al sursei de radiații depinde în primul rând de următorii factori:
  - a. activitatea și geometria sursei;
  - b. distanța de la sursă la recipient;
  - c. durata de iradiere, controlată de către un programator de timp sau prin viteza de transport;
  - d. compoziția și densitatea materialului, incluzând alte produse între sursă și o anumită parte a recipientului.
- 15. Doza totală absorbită depinde suplimentar de traiectoria recipientelor printr-o sursă de radiații continuă sau de modelul de încărcare în sursa de radiații serie și de numărul de cicluri de expunere.
- 16. În cazul sursei de radiații continue cu traiectorie fixă sau al sursei de radiații serie cu model de încărcare fix, cu o putere dată și un anumit tip de produs, parametrul cheie al instalației, care trebuie controlat de către operator, este viteza de transport sau setarea programatorului de timp.

#### ***Diagrama dozelor***

- 17. În procedura de întocmire a diagramei dozelor, sursa de radiații trebuie umplută cu recipiente de iradiere care conțin produse de simulare sau un produs reprezentativ cu densitate uniformă. Dozimetrele trebuie amplasate în minim trei recipiente încărcate pentru iradiere, care sunt trecute prin sursa de radiații, înconjurate de recipiente similare sau produse de simulare. Dacă produsul nu este ambalat uniform, dozimetrele trebuie amplasate într-un număr mai mare de recipiente.
- 18. Poziționarea dozimetrelor depinde de mărimea recipientului de iradiere. De exemplu, pentru recipiente de până la 1 x 1 x 0,5 m, poate fi adecvată o grilă tridimensională de 20 cm prin recipient, inclusiv pe suprafețele exterioare. Dacă pozițiile estimate pentru doza minimă și maximă sunt cunoscute în urma unei caracterizări anterioare a performanței de

- iradiere, unele dozimetre pot fi mutate din regiunile cu doză medie și reamplasate în regiunile cu doză extremă, pentru a forma o grilă de 10 cm.
19. Rezultatele acestei proceduri vor furniza dozele minime și maxime absorbite de produs și de pe suprafața recipientului, pentru un set dat de parametri ai instalației, pentru densitatea produsului și pentru modelul de încărcare.
  20. În mod ideal, dozimetre de referință trebuie folosite pentru întocmirea diagramei dozelor datorită preciziei lor mai mari. Dozimetre obișnuite sunt permise, dar este recomandabil să se amplaseze dozimetre de referință în vecinătatea lor, în pozițiile în care se estimează doza minimă și maximă, în poziția obișnuită de monitorizare în fiecare din recipientele pentru iradiere. Valorile observate ale dozei vor avea o incertitudine aleatoare care poate fi estimată din variațiile măsurătorilor repetate.
  21. Doza minimă observată, așa cum e măsurată cu dozimetrele obișnuite, necesară pentru a garanta că toate recipientele pentru iradiere primesc doza minimă cerută, va fi stabilită în funcție de cunoașterea variabilității aleatoare a dozimetrelor de rutină utilizate.
  22. Parametrii sursei de radiații trebuie să fie păstrați constanți, monitorizați și înregistrați în timpul întocmirii diagramei dozelor. Înregistrările, rezultatele dozimetriei și toate celelalte înregistrări obținute trebuie să fie păstrate.

### ***Sursa de radiații cu fascicul de electroni***

#### ***Proiectare***

23. Doza absorbită recepționată de o anumită porțiune a produsului iradiat depinde în primul rând de următorii factori:
  - a. caracteristicile fasciculului: energia electronilor, fluxul mediu al fasciculului, întinderea și uniformitatea baleiajului;
  - b. viteza de transport;
  - c. compoziția și densitatea produsului;
  - d. compoziția, densitatea și grosimea materialului dintre fanta de ieșire și o anumită parte a produsului;
  - e. distanța dintre fanta de ieșire și recipient.
24. Parametrii cheie controlați de operator sunt caracteristicile fasciculului și viteza de transport.

#### ***Diagrama dozelor***

25. În procedura de întocmire a diagramei dozelor, dozimetrele trebuie așezate între straturi de hârtie absorbantă omogenă, realizând un produs de simulare, sau între straturi de produse reprezentative cu densitate uniformă, astfel încât să poată fi efectuate cel puțin 10 măsurători în limita maximă a electronilor. De asemenea, trebuie să se facă referire la punctele 18-21.
26. Parametrii sursei de radiații trebuie păstrați constanți, monitorizați și înregistrați în timpul întocmirii diagramei dozelor. Trebuie să fie păstrate înregistrările, împreună cu rezultatele dozimetriei și toate celelalte înregistrări obținute.

#### ***Repunerea în funcțiune***

27. Punerea în funcțiune trebuie repetată atunci când intervine o schimbare a procesului sau a sursei de radiații, care ar putea afecta distribuția dozei în recipientul de iradiere (de exemplu schimbarea barelor sursei). Extinderea repunerii în funcțiune depinde de dimensiunea schimbării survenite în sursa de radiații sau în încărcătură. Se procedează la repunere în funcțiune ori de câte ori există dubii.

**Localuri**

28. Localurile trebuie proiectate și realizate astfel încât să separe recipientele iradiate de cele neiradiate, pentru a evita contaminarea lor încrucișată. Când materialele sunt manipulate în recipiente de iradiere închise poate să nu fie necesar să se separe materialele farmaceutice de cele nefarmaceutice, cu condiția să nu existe nici un risc ca primele să fie contaminate de celelalte.
- Orice posibilitate de contaminare a produselor de către radionuclidul din sursă trebuie să fie exclusă.

**Procesarea**

29. Recipientele de iradiere trebuie să fie ambalate în conformitate cu modelul/modelele de încărcare specific/specifice stabilit/stabilite în timpul validării.
30. În timpul procesului, doza de radiații pentru recipientele de iradiere trebuie să fie monitorizată folosind procedee dozimetrice validate. Relația dintre această doză și doza absorbită de produs în interiorul recipientului trebuie să fie stabilită în timpul validării procesului și punerii în funcțiune a instalației.
31. Indicatori de radiații trebuie folosiți ca un ajutor pentru a diferenția recipientele iradiate de cele neiradiate. Ei nu trebuie să fie folosiți ca unice mijloace de diferențiere sau ca indicii ale procesării satisfăcătoare.
32. Procesarea unor încărcături mixte de recipiente în celula de iradiere trebuie să fie efectuată numai când se cunoaște din experimentele de la punerea în funcțiune sau din alte evidențe că doza de radiație primită de recipiente individuale rămâne în limitele specificate.
33. Când doza de radiație necesară este dată, conform proiectării, în mai mult de o expunere sau de o trecere prin instalație, trebuie să se obțină acordul deținătorului autorizației de punere pe piață și să se realizeze într-o perioadă de timp predeterminată. Întreruperile neprevăzute din timpul iradierii trebuie să fie anunțate deținătorului autorizației de punere pe piață, dacă acestea prelungesc procesul de iradiere peste perioada stabilită anterior.
34. Produsele neiradiate trebuie separate tot timpul de produsele iradiate. Metodele utilizate pentru aceasta includ folosirea indicatorilor de iradiere (punctul 31) și proiectarea adecvată a localurilor (punctul 28).

**Sursa de radiații gama**

35. Pentru modurile de procesare continuă, dozimetrele trebuie amplasate astfel încât cel puțin două să fie expuse tot timpul iradierii.
36. Pentru modurile de procesare în serie, cel puțin două dozimetre trebuie expuse în pozițiile asociate cu poziția dozei minime.
37. Pentru modurile de procesare continuă trebuie să existe o indicație pozitivă a poziției corecte a sursei de iradiere și un dispozitiv de interblocare între poziția sursei și mișcarea benzii transportoare. Viteza benzii transportoare trebuie monitorizată continuu și înregistrată.
38. Pentru modurile de procesare în serie trebuie monitorizate și înregistrate deplasarea sursei și timpii de expunere, pentru fiecare serie.
39. Pentru o doză dorită dată, stabilirea timpului sau vitezei de transport impune ajustarea dezintegrării sursei și suplimentările sursei. Perioada de valabilitate a setării vitezei de transport trebuie înregistrată și respectată.

**Sursa de radiații cu fascicul de electroni**

40. Trebuie amplasat un dozimetru pe fiecare recipient.

41. Trebuie să existe înregistrări permanente ale fluxului mediu al fasciculului, ale energiei electronilor, ale întinderii baleiajului și ale vitezei de transport. Aceste variabile, cu excepția vitezei de transport, trebuie controlate pentru a fi în limitele definite stabilite în timpul punerii în funcțiune, întrucât ele sunt predispușe la schimbări instantanee.

#### **Documentația**

42. Numărul recipientelor primite, iradiate și expediate trebuie să se reconcilieze între ele și să fie în concordanță cu documentația asociată. Orice diferență trebuie raportată și rezolvată.
43. Operatorul instalației de iradiere trebuie să confirme în scris gama de doze primită de fiecare recipient iradiat dintr-o serie sau dintr-o livrare.
44. Înregistrările procesului și controlului fiecărei serii iradiate trebuie să fie verificate și semnate de o persoană responsabilă desemnată, și păstrate. Metoda și locul de păstrare trebuie decise de comun acord de operatorul instalației și deținătorul autorizației de punere pe piață.
45. Documentația validării și punerii în funcțiune a instalației trebuie păstrată un an după data expirării sau cel puțin cinci ani după eliberarea ultimului produs procesat în instalație, alegându-se cea mai lungă perioadă.

#### **Monitorizarea microbiologică**

46. Monitorizarea microbiologică este responsabilitatea fabricantului de medicamente. Aceasta poate include monitorizarea mediului în care este fabricat medicamentul și monitorizarea medicamentului înainte de iradiere, așa cum se specifică în autorizația de punere pe piață.

## **ANEXA 13**

### **FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ**

#### **Principiu**

Medicamentele pentru investigație clinică trebuie să fie fabricate conform principiilor și liniilor directoare detaliate de BPF pentru medicamente (Regulile care guvernează medicamentele în Comunitatea Europeană, volumul IV) și trebuie luate în considerare alte linii directoare publicate de Comisia Europeană (când este relevant și în acord cu etapa de dezvoltare a medicamentului). Procedurile trebuie să fie flexibile, pentru a face schimbări pe măsură ce cunoștințele despre proces avansează, corespunzător etapei de dezvoltare a medicamentului.

În studiile clinice poate exista un risc suplimentar pentru subiecții participanți, comparativ cu pacienții tratați cu medicamente autorizate de punere pe piață. Aplicarea BPF în fabricația medicamentelor pentru investigație clinică urmărește să se asigure că subiecții studiului nu sunt expuși riscului și că rezultatele studiilor clinice nu sunt afectate de siguranța, calitatea sau eficacitatea necorespunzătoare provenite din fabricația nesatisfăcătoare. În egală măsură, urmărește să se asigure că există consecvență între seriile aceluiași medicament pentru investigație clinică folosit în același studiu clinic sau în studii diferite și că schimbările din timpul dezvoltării unui medicament pentru investigație clinică sunt documentate și justificate corespunzător.

Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică implică o complexitate sporită în comparație cu medicamentele autorizate de punere pe piață, prin lipsa de rutină, varietatea proiectelor de studii clinice, a machetelor de ambalaje ulterioare, adesea necesitatea de randomizare și codificare prin „procedeu orb” și riscul crescut de contaminare încrucișată a medicamentului și de amestecare. Mai mult, cunoștințele privind activitatea și toxicitatea medicamentului pot fi incomplete, poate exista o lipsă a validării întregului proces sau pot fi folosite medicamente autorizate de punere pe piață care au fost reambalate sau modificate într-un anumit fel.

Aceste provocări necesită personal cu o înțelegere profundă a aplicării BPF în cazul medicamentelor pentru investigație clinică și cu instruire în acest domeniu. Este necesară cooperarea cu sponsorii studiului, care au responsabilitatea finală pentru toate aspectele studiului clinic, inclusiv pentru calitatea medicamentului pentru investigație clinică.

Complexitatea crescută în operațiile de fabricație necesită un sistem al calității foarte eficient.

Prezenta anexă include, de asemenea, îndrumări privind comanda, transportul și returnarea produselor furnizate pentru studiul clinic, care sunt la interfața cu liniile directoare de bună practică în studiu clinic și complementare cu acestea.

**Note:**

***Medicament noninvestigațional<sup>9</sup>***

Medicamente, altele decât medicamentul de testat, placebo sau de referință, pot fi furnizate subiecților participanți în studiu. Astfel de medicamente pot fi folosite ca medicație suport sau ajutoare pentru scopuri preventive, de diagnostic sau terapeutice și/sau pot fi necesare pentru a asigura că subiectul beneficiază de îngrijire medicală adecvată; pot fi folosite, de asemenea, în acord cu protocolul, pentru a induce un răspuns fiziologic. Aceste medicamente nu intră în definiția medicamentelor pentru investigație clinică și pot fi furnizate de sponsor sau de investigator. Sponsorul trebuie să garanteze că acestea sunt în acord cu notificarea/cererea de autorizare pentru efectuarea studiului și că au calitatea corespunzătoare pentru scopurile studiului, ținând cont de sursa materialelor, fie că fac sau nu obiectul autorizației de punere pe piață și că au fost reambalate. Avizul și implicarea persoanei calificate sunt recomandate în îndeplinirea acestei îndatoriri.

***Autorizație de fabricație și reconstituire***

Atât fabricația totală cât și cea parțială a medicamentelor pentru investigație clinică, precum și diversele procese de divizare, ambalare sau prezentare, fac subiectul unei autorizații la care se face referire în art. 13(1) din Directiva 2001/20/EC, cf. art. 9(1) din Directiva 2005/28/EC. Totuși, această autorizație nu este necesară pentru reconstituirea în condițiile stabilite de art. 9(2) din Directiva 2005/28/EC. În scopul acestor prevederi, reconstituirea trebuie înțeleasă ca un proces simplu de

- dizolvare sau dispersare a medicamentului pentru investigație clinică pentru administrarea produsului la subiectul studiului,
- sau diluarea și amestecarea medicamentului pentru investigație clinică cu alte substanțe utilizate ca vehicul cu scopul utilizării sale.

Reconstituirea nu reprezintă amestecarea împreună a mai multor ingrediente, inclusiv a substanței active, pentru a produce medicamentul pentru investigație clinică.

Un medicament pentru investigație clinică există înainte ca un proces să fie definit ca reconstituire.

Procesul de reconstituire trebuie efectuat cât de repede este posibil înainte de administrare.

Acest proces este definit în solicitarea Studiului Clinic/dosarul medicamentului pentru investigație clinică și protocolul studiului clinic, sau un document similar disponibil în acel loc.

---

<sup>9</sup> Informații suplimentare pot fi găsite în Ghidul Comisiei Europene pentru Medicamente de investigație clinică (MIC) și alte Medicamente utilizate în studiile clinice

## **Glosar**

### ***Cod de randomizare***

O listă prin care este identificat tratamentul distribuit fiecărui subiect prin procesul de randomizare.

### ***Comandă***

O instrucțiune de a procesa, ambala și/sau transporta un anumit număr de unități din medicamentul/medicamentele pentru investigație clinică.

### ***Fabricant/Importator de medicamente pentru investigație clinică***

Orice deținător al autorizației de fabricație/import la care se face referire în art. 48 din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006.

### ***Investigator***

O persoană responsabilă de desfășurarea studiului clinic într-un loc de studiu. Dacă studiul este condus de o echipă la locul studiului, investigatorul este conducătorul echipei și poate fi numit investigator principal

### ***Medicament pentru investigație clinică***

O formă farmaceutică a unei substanțe active sau placebo care se testează sau se utilizează ca referință într-un studiu clinic, inclusiv medicamentele având deja autorizație de punere pe piață, dar care sunt utilizate sau asamblate (formulate sau ambalate) într-o altă formă decât cea autorizată sau când care sunt utilizate pentru o indicație neautorizată, sau în vederea obținerii de informații mai ample asupra formei autorizate.

### **„Procedeu orb”**

Procedeu prin care una sau mai multe părți implicate în studiul clinic nu este informată/nu sunt informată despre repartizarea tratamentului. Procedeu „simplu-orb” constă în general în neinformarea subiecților studiului, iar procedeu „dublu-orb” în neinformarea subiecților, investigatorilor, monitorilor și, în unele cazuri, a analiștilor de date, despre medicamentul care se administrează.

În legătură cu un medicament pentru investigație clinică, prin „procedeu orb” se înțelege ascunderea deliberată a identității medicamentului, în conformitate cu instrucțiunile sponsorului. Prin decodificare se înțelege dezvăluirea identității medicamentelor codificate.

### ***Medicament de referință***

Un medicament folosit într-o investigație clinică, ca medicament comparator sau deja autorizat de punere pe piață (de ex. martor activ) sau placebo, folosit ca referință într-un studiu clinic.

### ***Randomizare***

Procesul de repartizare a subiecților studiului în grupurile pentru tratament sau pentru control, prin folosirea unui element de hazard, care să reducă posibilitatea de influențare a rezultatelor studiilor prin eroare sistematică.

### ***Specificățiile medicamentului***

Un dosar de referință care conține sau se referă la dosare care conțin toate informațiile necesare pentru a întocmi instrucțiuni scrise detaliate privind procesarea, ambalarea și controlul calității, eliberarea seriei și transportul unui medicament pentru investigație clinică.

**Sponsor**

O persoană, companie, instituție sau organizație responsabilă pentru inițierea, managementul și/sau finanțarea unui studiu clinic.

**Studiu clinic**

Orice investigație efectuată asupra subiecților umani, pentru a descoperi sau a confirma efectele clinice, farmacologice și/sau alte efecte farmacodinamice ale unui sau mai multor medicamente pentru investigație clinică și/sau pentru a identifica orice reacție adversă la unul sau mai multe medicamente pentru investigație clinică, și/sau pentru a studia absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea unuia sau mai multor medicamente pentru investigație clinică, cu scopul evaluării siguranței și/sau eficacității lor.

**Transport**

Operația de ambalare pentru transport și expedierea medicamentelor comandate pentru studii clinice.

**Managementul calității**

1. Sistemul de asigurare a calității, proiectat, aplicat și verificat de fabricant sau importator trebuie descris în proceduri scrise disponibile sponsorului, ținând cont de principiile și liniile directoare BPF aplicabile medicamentelor pentru investigație clinică.
2. Specificațiile medicamentului și instrucțiunile de fabricație pot fi schimbate în timpul dezvoltării, dar controlul complet și trasabilitatea schimbărilor trebuie să fie păstrate.

**Personal**

3. Tot personalul implicat în activități cu medicamente pentru investigație clinică trebuie să fie instruit corespunzător cu privire la cerințele specifice pentru aceste tipuri de medicamente.

Chiar și în cazurile în care numărul de personal implicat este mic, trebuie să existe pentru fiecare serie, persoane diferite responsabile pentru producție și controlul calității.

4. Persoana calificată trebuie să se asigure, în special, că există sisteme care îndeplinesc cerințele buneii practici de fabricație și, de aceea, trebuie să aibă cunoștințe vaste despre dezvoltarea farmaceutică și procesele studiilor clinice. Recomandare pentru persoana calificată în legătură cu certificarea seriilor de medicamente pentru investigație clinică este prezentată la punctele 38-41.

**Localuri și echipamente**

5. Toxicitatea, activitatea și potențialul sensibilizant pot să nu fie deplin înțelese în cazul medicamentelor pentru investigație clinică și acest fapt întărește nevoia de a reduce la minim toate riscurile de contaminare încrucișată. Proiectarea echipamentelor și localurilor, metodele de verificare/testare și limitele de acceptabilitate care se vor folosi după curățare trebuie să reflecte natura acestor riscuri. Când este cazul, trebuie să se ia în considerare activitatea „în campanie”. Trebuie să se țină seama de solubilitatea medicamentului, în luarea deciziilor privind alegerea solventului de curățare.



**Documentație****Specificații și instrucțiuni**

6. Specificațiile (pentru materii prime, materiale de ambalare primară, produse intermediare, vrac și finite), formulele de fabricație și instrucțiunile de procesare și ambalare trebuie să fie cât se poate de cuprinzătoare, date fiind cunoștințele actuale. Aceste documente trebuie să fie reevaluate periodic în timpul dezvoltării și actualizate, dacă este necesar. Fiecare nouă versiune trebuie să țină cont de ultimele date, de tehnologia actuală folosită, de cerințele reglementărilor și de cele prevăzute în Farmacopee și trebuie să permită trasabilitatea la documentul anterior. Orice schimbări trebuie efectuate în conformitate cu o procedură scrisă, care trebuie să se țină cont de orice implicații asupra calității medicamentului, de exemplu asupra stabilității și bioechivalenței.
7. Motivele schimbărilor trebuie înregistrate, iar consecințele schimbării asupra calității medicamentului și asupra studiilor clinice în derulare trebuie să fie investigate și documentate<sup>10</sup>.

**Comanda**

8. Comanda poate solicita procesarea și/sau ambalarea unui anumit număr de unități și/sau transportul acestora și poate fi dată fabricantului de către sponsor sau în numele acestuia. Trebuie să fie scrisă (deși poate fi transmisă și prin mijloace electronice) și destul de clară, pentru a evita orice ambiguitate. Trebuie să fie autorizată oficial și să facă referire la specificațiile medicamentului și la protocolul relevant al studiului clinic.

**Specificațiile medicamentului**

9. Specificațiile medicamentului (de văzut glosarul) trebuie să fie actualizate permanent, pe măsură ce dezvoltarea medicamentului progresează, asigurând trasabilitatea corespunzătoare la versiunile anterioare. Acestea trebuie să includă sau să facă referire la următoarele documente:
  - Specificații și metode analitice pentru materii prime, materiale de ambalare, produs intermediar, vrac și finit;
  - Metode de fabricație;
  - Testare în proces și metode;
  - Copie a etichetei aprobate;
  - Protocoalele și codurile de randomizare relevante ale studiului clinic, după caz;
  - Acorduri tehnice relevante cu furnizorii de contract, după caz;
  - Datele de stabilitate;
  - Condiții de depozitare și transport.
10. Lista de mai sus nu este exclusivă sau exhaustivă. Conținutul va depinde de medicament și de etapa de dezvoltare. Informațiile trebuie să reprezinte baza pentru evaluarea conformității pentru certificarea și eliberarea unei anumite serii de către persoana calificată și, de aceea, trebuie să fie accesibilă acesteia. Când diferite etape de fabricație sunt efectuate în diferite locuri, sub responsabilitatea a diferite persoane calificate, este acceptabil să se păstreze dosare separate, limitate la informațiile cu relevanță pentru activitățile de la respectivele locuri.

---

<sup>10</sup> Ghiduri privind schimbările care necesită un amendament consistent la dosarul MIC depus la autoritatea competentă se găsesc în ghidul CHMP cu privire la cerințele pentru Documentația chimică și de calitate farmaceutică pentru medicamente de investigație clinică din studii clinice

**Formula de fabricație și instrucțiunile de procesare**

11. Pentru fiecare operație de fabricație sau furnizare trebuie să existe instrucțiuni și înregistrări scrise, clare și adecvate. Atunci când o operație nu se repetă, poate să nu fie necesară emiterea formulei standard și a instrucțiunilor de procesare. Înregistrările sunt importante în special pentru pregătirea versiunii finale a documentelor care vor fi folosite în fabricația de rutină, după acordarea autorizației de punere pe piață. Informațiile din specificațiile medicamentului trebuie să fie folosite pentru a elabora instrucțiuni scrise detaliate privind procesarea, ambalarea, controlul calității, condițiile de depozitare și transportul.

**Instrucțiuni de ambalare**

12. Medicamentele pentru investigație clinică sunt în mod obișnuit ambalate într-un mod individual pentru fiecare subiect inclus în studiul clinic. Numărul de unități care urmează a fi ambalate trebuie specificat înainte de începerea operațiilor de ambalare, incluzând unitățile necesare pentru efectuarea controlului calității și orice contraprobe care vor fi păstrate. Trebuie să se facă un număr suficient de reconcilieri, pentru a se asigura că în fiecare etapă de procesare s-a obținut cantitatea corectă din fiecare produs cerut.

**Înregistrările procesării, testării și ambalării seriei**

13. Înregistrările seriei trebuie păstrate suficient de detaliate pentru ca secvența de operații să fie determinată cu exactitate. Aceste înregistrări trebuie să conțină orice observații relevante care justifică procedurile folosite și orice schimbări făcute, trebuie să crească gradul de cunoaștere a medicamentului și să dezvolte operațiile de fabricație.
14. Înregistrările de fabricație ale seriei trebuie să fie păstrate cel puțin pe perioada specificată în OMSP nr. 905/2006.

**Fabricația****Materiale de ambalare**

15. Specificațiile și verificările de control al calității trebuie să includă măsuri care să prevină decodificarea neintenționată, datorită schimbărilor de aspect ale diferitelor serii de materiale de ambalare.

**Operații de fabricație**

16. În timpul dezvoltării, trebuie identificați parametrii critici și controalele în proces trebuie folosite în primul rând pentru a controla procesul. Parametrii provizorii de fabricație și controalele în proces pot fi deduși din experiența anterioară, inclusiv cea câștigată din activitatea de dezvoltare incipientă. Se cere o atenție deosebită din partea personalului cheie pentru a formula instrucțiunile necesare și a le adapta permanent la experiența câștigată în fabricație. Parametrii identificați și controlați trebuie să fie justificabili pe baza cunoștințelor disponibile la momentul respectiv.
17. În cazul medicamentelor pentru investigație clinică, procesele de fabricație pot să nu fie validate cu același grad de extindere necesar pentru fabricația de rutină, dar este necesar să fie calificate localurile și echipamentele. Pentru medicamentele sterile, validarea proceselor de sterilizare trebuie să fie la același standard ca și pentru medicamentele autorizate de punere pe piață. În mod asemănător, când se cere, inactivarea/indepărtarea virușilor și a altor impurități de origine biologică trebuie să fie demonstrată urmând principiile și tehnicile științifice definite în ghidurile disponibile în acest domeniu, pentru a asigura siguranța produselor obținute prin biotehnologie.

18. Validarea proceselor aseptice prezintă probleme speciale când mărimea seriei este mică; în aceste cazuri, numărul unităților umplute poate fi numărul maxim umplut în fabricație. Consecvent cu simularea procesului, dacă este posibil, un număr mai mare de unități trebuie umplute cu mediu pentru a furniza o mai mare încredere în rezultatele obținute. Umplerea și sigilarea sunt adesea operații manuale sau semi-automate, care prezintă mari probleme pentru sterilitate, de aceea trebuie acordată o atenție sporită instruirii operatorului și validării tehnicii aseptice a fiecărui operator.

#### ***Principii aplicabile medicamentului de referință***

19. Dacă un medicament este modificat, datele trebuie să fie disponibile (de ex. stabilitate, dizolvare comparată, biodisponibilitate), pentru a demonstra că aceste schimbări nu afectează semnificativ caracteristicile de calitate originale ale medicamentului.
20. Data de expirare declarată pentru medicamentul de referință în ambalajul său original poate să nu fie aplicabilă medicamentului, când acesta a fost reambalat într-un recipient diferit, care poate să nu ofere protecție echivalentă sau să nu fie compatibil cu medicamentul. Ținând cont de natura medicamentului, de caracteristicile recipientului și de condițiile de depozitare la care articolul poate fi supus, o dată limită de folosire trebuie să fie stabilită de către sponsor sau în numele acestuia. O astfel de dată trebuie să fie justificată și să nu fie mai îndepărtată decât data de expirare a ambalajului original. Trebuie să existe compatibilitate între data de expirare și durata studiului clinic.

#### ***Operații de codificare***

21. Când medicamentele sunt codificate, trebuie să existe sisteme care să asigure realizarea și menținerea codificării, care să permită identificarea corectă a medicamentelor codificate, când este necesar, incluzând numerele de serie ale medicamentelor dinainte de operația de codificare. Trebuie să fie posibilă, de asemenea, identificarea rapidă a medicamentului, în caz de urgență.

#### ***Codul de randomizare***

22. Procedurile trebuie să descrie emiterea, securizarea, distribuția, manipularea și păstrarea oricărui cod de randomizare folosit pentru ambalarea medicamentelor pentru investigație clinică și a mecanismelor de decodificare. Trebuie păstrate înregistrări corespunzătoare.

#### ***Ambalare***

23. În timpul ambalării medicamentelor pentru investigație clinică poate fi necesară manipularea mai multor medicamente pe aceeași linie de ambalare, în același timp. Riscul de amestecare a medicamentului trebuie să fie redus la minim prin folosirea de proceduri corespunzătoare și/sau de echipamente specializate, după caz și instruirea relevantă a personalului.
24. Ambalarea și etichetarea medicamentelor pentru investigație clinică este probabil mai complexă și mai expusă la erori (care sunt, de asemenea, greu de detectat) decât pentru medicamentele autorizate de punere pe piață, în special când sunt folosite medicamente codificate cu aspect similar. Precauțiile împotriva etichetării greșite, precum reconcilierea etichetelor, eliberarea liniei, controlul în proces efectuat de către personal instruit corespunzător trebuie să fie, prin urmare, intensificate.
25. Ambalarea trebuie să asigure că medicamentul pentru investigație clinică rămâne în condiții bune în timpul transportului și depozitării la destinațiile intermediare. Orice deschidere sau violare a sigiliului ambalajului exterior în timpul transportului trebuie să fie rapid observată.

**Etichetare**

26. Tabelul 1 rezumă conținutul punctelor 26-30 care urmează. Etichetarea trebuie să respecte cerințele OMSP nr. 905/2006. Următoarele informații trebuie să fie incluse pe etichete, cu excepția cazului când absența lor este justificată, de ex. prin folosirea sistemului electronic centralizat de randomizare:
- a) numele, adresa și numărul de telefon al sponsorului, organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului (persoana principală de contact pentru informații privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență);
  - b) forma farmaceutică dozată, calea de administrare, cantitatea de unități dozate și, în cazul studiului deschis, numele/identitatea medicamentului și concentrația/activitatea;
  - c) seria și/sau codul numeric pentru a identifica conținutul și operația de ambalare;
  - d) un cod de referință al studiului, care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;
  - e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului și, unde este relevant, numărul vizitei;
  - f) numele investigatorului [dacă nu a fost inclus la a) sau d)];
  - g) instrucțiuni de folosire (se poate face referire la un prospect sau la alt document explicativ destinat subiectului studiului sau persoanei care administrează medicamentul);
  - h) „numai pentru folosire în studiu clinic” sau o formulare similară;
  - i) condițiile de depozitare;
  - j) perioada de folosire (data limită de folosire, data de expirare sau data de re-testare, după caz) în format lună/an și într-un mod care evită orice ambiguitate;
  - k) „a nu se lăsa la îndemâna copiilor”, cu excepția situației când medicamentul este destinat a se folosi în studii în care nu este luat acasă de către subiecți.
27. Adresa și numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informații privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență nu este necesar să apară pe eticheta, când subiectului i s-a dat un prospect sau o fișă care oferă aceste detalii și când a fost instruit să îl/o păstreze cu sine tot timpul.
28. Detaliile trebuie să apară în limba/limbile oficială/oficiale ale țării în care medicamentul pentru investigație clinică va fi folosit. Detaliile enumerate la punctul 26 trebuie să apară pe ambalajul primar și pe ambalajul secundar (cu excepția ambalajelor primare din cazurile descrise la punctele 29 și 30). Cerințele privind conținutul etichetei de pe ambalajul primar și de pe ambalajul secundar sunt rezumate în Tabelul 1. Pot fi incluse și alte limbi.
29. Când medicamentul va fi furnizat subiectului studiului sau persoanei care administrează medicația, cu un ambalaj primar și cu ambalajul secundar care se intenționează a se păstra împreună, iar ambalajul exterior are detaliile enumerate la punctul 26, următoarele informații trebuie să fie incluse pe eticheta ambalajului primar (sau pe orice dispozitiv dozator sigilat care conține ambalajul primar):
- a) numele sponsorului, al organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului;
  - b) forma farmaceutică dozată, calea de administrare (poate lipsi pentru formele dozate solide orale), cantitatea de unități dozate și, în cazul studiului deschis, numele/identitatea medicamentului și concentrația/activitatea;
  - c) seria și/sau codul numeric pentru a identifica conținutul și operația de ambalare;
  - d) un cod de referință al studiului care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;
  - e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului și, unde este relevant, numărul vizitei.

30. Când ambalajul primar este sub formă de blister sau de unități mici, cum sunt fiolele, pe care nu pot fi afișate detaliile cerute la punctul 26, ambalajul secundar trebuie să aibă o etichetă cu acele detalii. Totuși, ambalajul primar trebuie să conțină următoarele:
  - a) numele sponsorului, al organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului;
  - b) calea de administrare (poate lipsi în cazul formelor dozate solide orale) și, în cazul studiului deschis, numele/identitatea medicamentului și concentrația/activitatea;
  - c) seria și/sau codul numeric pentru a identifica conținutul și operația de ambalare;
  - d) un cod de referință al studiului, care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;
  - e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului și, unde este relevant, numărul vizitei.
31. Pot fi incluse simboluri sau pictograme, pentru a clarifica anumite informații menționate mai sus. Pot să fie menționate informații suplimentare, avertizări și/sau instrucțiuni de manipulare.
32. Pentru studiile clinice cu caracteristicile identificate în capitolul XV din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, trebuie să fie adăugate ambalajului original următoarele detalii, care nu trebuie să acopere eticheta originală:
  - i) numele sponsorului, al organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului;
  - ii) codul de referință al studiului, care să permită identificarea locului, studiului, a investigatorului și a subiectului studiului.
33. Dacă este necesar să se schimbe data limită de folosire, trebuie aplicată medicamentului pentru investigație clinică o etichetă suplimentară. Această etichetă suplimentară trebuie să declare noua dată limită de folosire și să repete numărul seriei; poate să acopere vechea dată limită de folosire, dar, din motive de control al calității, nu și numărul de serie original. Această operație trebuie să fie efectuată la un loc de fabricație autorizat în mod corespunzător. Totuși, când se justifică, se poate efectua la locul de investigație de către sau sub supravegherea farmacistului de la locul studiului sau a altui profesionist din domeniul sănătății, în acord cu reglementările naționale. Când nu este posibil acest lucru, poate fi efectuată de către monitorul/monitorii studiului clinic, care trebuie să fie instruit/instruiți corespunzător. Operația trebuie efectuată în acord cu principiile BPF, cu procedurile standard de operare specifice și pe bază de contract, dacă este cazul, și trebuie să fie verificată de o a doua persoană. Această etichetare suplimentară trebuie documentată adecvat atât în documentația studiului, cât și în înregistrările seriei.

### **Controlul Calității**

34. Deoarece procesele pot să nu fie standardizate sau în întregime validate, testarea capătă mai mare importanță pentru a asigura că fiecare serie își respectă specificația.
35. Controlul calității trebuie să se efectueze în acord cu specificațiile medicamentului și cu informațiile notificate ca urmare a art. 37 din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006. Trebuie să se efectueze și să se înregistreze verificarea eficacității codificării.
36. Trebuie păstrate probe cu 2 scopuri: în primul rând pentru a furniza o probă pentru testarea analitică și în al doilea rând pentru a furniza un specimen al produsului finit. În acest sens, probele se încadrează în două categorii:

*Probă de referință:* o probă dintr-o serie de materie primă, material de ambalare sau produs finit, care este păstrată cu scopul de a fi analizată în cazul în care această necesitate apare în timpul perioadei de valabilitate a seriei respective. În cazul în care stabilitatea permite, trebuie păstrate probe de referință din etapele intermediare critice (de ex. cele care necesită testare analitică și eliberare) sau din produsul intermediar care este transportat în exterior, ieșind de sub controlul fabricantului.

*Contraprobă*: o probă constând într-o unitate complet ambalată dintr-o serie de produs finit. Este păstrată în scopuri de identificare. De exemplu, modul de prezentare, ambalare, etichetare, prospectul cu informații pentru pacient, numărul seriei, data de expirare dacă această necesitate apare în perioada de valabilitate a seriei respective.

În multe cazuri, proba de referință și contrapoba sunt identice, adică unități ambalate în ambalajul final. În asemenea situații, proba de referință și contrapoba pot fi considerate interschimbabile. Proba de referință și contrapoba pentru medicamentul de investigație clinică, inclusiv produsele codificate, trebuie păstrate cel puțin doi ani după finalizarea sau după întreruperea oficială a ultimului studiu clinic în care seria a fost utilizată, oricare dintre aceste perioade este mai lungă.

Trebuie să se ia în considerare păstrarea de contraprobe până când raportul clinic a fost elaborat, pentru a permite confirmarea identității medicamentului în eventualitatea rezultatelor inconsecvente ale studiului și ca parte a unei investigații a acestora.

37. Locul de depozitare al probelor de referință și al contraprobelor trebuie definit într-un Acord Tehnic între sponsor și fabricant(fabricanți) și trebuie să permită Autorităților Competente accesul rapid la acestea.

*Probele de referință* ale produselor finite trebuie depozitate în cadrul SEE sau într-o țară terță în cazul în care au fost făcute aranjamente de către Comunitate cu țara exportatoare pentru a asigura că fabricarea medicamentului de investigație clinică se face conform unor standarde de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele Comunitare. În cazuri excepționale, probele de referință ale produsului finit pot fi depozitate de către fabricant într-o altă țară terță, caz care trebuie justificat și documentat într-un acord tehnic între sponsor, importatorul din SEE și fabricantul din țara terță.

Probele de referință trebuie să fie în cantitate suficientă pentru a permite cel puțin efectuarea a două analize complete ale seriei în acord cu dosarul medicamentului de investigație clinică depus pentru autorizarea efectuării studiului clinic.

În cazul *contraprobelor*, este acceptabil ca informația referitoare la ambalajul final să fie depozitată în formă scrisă sau electronică, dacă aceste înregistrări furnizează suficiente informații. În acest din urmă caz, sistemul trebuie să fie în acord cu cerințele Anexei 11.

### ***Eliberarea seriilor***

38. Eliberarea seriilor de medicamente pentru investigație clinică (de văzut punctul 43) nu trebuie să aibă loc înainte ca persoana calificată să certifice că prevederile art. 50 alin. (1) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 au fost respectate (de văzut punctul 39). Persoana calificată trebuie să țină cont de elementele enumerate la punctul 40, după caz.
39. Îndatoririle persoanei calificate în legătură cu medicamentele pentru investigație clinică sunt influențate de diferite circumstanțe care pot surveni și la care se face referire mai jos. Tabelul 2 rezumă elementele care trebuie luate în considerare în cele mai obișnuite circumstanțe:
- a) i) Medicament fabricat în UE, dar care nu face obiectul unei autorizații de punere pe piață în UE: îndatoririle sunt stabilite în art. 50 alin. (1) lit. a) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006.
  - b) ii) Medicament provenit de pe piața deschisă din UE, în acord cu art. 791 lit. b) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul și care face obiectul unei autorizații de punere pe piață în UE, indiferent de originea fabricației: îndatoririle sunt cele descrise mai sus, totuși domeniul certificării poate fi limitat la asigurarea că medicamentele sunt în acord cu notificarea/cererea pentru autorizarea de efectuare a studiului și a oricărei procesări ulterioare cu scopul codificării, ambalării specific

studiului și etichetării. Specificațiile medicamentului vor fi limitate ca domeniu, în mod similar (de văzut punctul 9).

- c) Medicament importat direct dintr-o țară terță: îndatoririle sunt stabilite în art 50 alin. (1) lit. b) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006. Când medicamentele pentru investigație clinică sunt importate dintr-o țară terță și fac obiectul acordurilor încheiate între Comunitate și acea țară, precum Acordul de Recunoaștere Mutuală (ARM), se aplică standarde de BPF echivalente, cu condiția ca orice astfel de acord să fie relevant pentru medicamentul în cauză. În absența unui ARM, persoana calificată trebuie să stabilească, prin cunoașterea sistemului calității folosit de fabricant, faptul că se aplică standarde de BPF echivalente. Această cunoaștere se dobândește, în mod normal, prin participarea la auditul sistemului calității fabricantului. În oricare din cazuri, persoana calificată poate apoi să certifice, pe baza documentației furnizate de fabricantul din țara terță (de văzut punctul 40).
- d) Pentru medicamentele de referință importate pentru care nu se poate obține o asigurare potrivită pentru a certifica faptul că fiecare serie a fost fabricată conform standardelor de BPF echivalente, obligația persoanei calificate este definită în art. 50 alin. (1) lit.c) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006.

40. Evaluarea fiecărei serii pentru certificare înainte de eliberare poate include, după caz:
- înregistrări ale seriei, inclusiv rapoarte de control, rapoarte de teste în proces și rapoarte de eliberare care demonstrează conformitatea cu specificațiile medicamentului, comanda, protocolul și codul de randomizare. Aceste înregistrări trebuie să includă toate deviațiile sau schimbările planificate și orice verificări și teste suplimentare ulterioare, trebuie să fie completate și aprobate de personalul autorizat pentru aceasta, conform sistemului calității;
  - condițiile de fabricație;
  - starea validării facilităților, proceselor și metodelor;
  - examinarea ambalajelor finite;
  - când este cazul, rezultatele oricăror analize sau teste efectuate după import;
  - rapoartele de stabilitate;
  - proveniența și verificarea condițiilor de depozitare și transport;
  - rapoartele de audit privind sistemul calității fabricantului;
  - documentele care certifică faptul că fabricantul este autorizat de autoritățile competente din țara de export să fabrice medicamente pentru investigație clinică sau medicamente de referință, pentru export;
  - când este relevant, cerințele de reglementare pentru autorizarea de punere pe piață, standardele BPF aplicabile și orice verificare oficială a respectării BPF;
  - toți ceilalți factori de care persoana calificată are cunoștință că sunt relevanți pentru calitatea seriei.

Relevanța elementelor de mai sus este influențată de țara de origine a medicamentului, de fabricant și de statutul pe piață al medicamentului (cu sau fără o autorizație de punere pe piață, în UE sau într-o țară terță) și de etapa sa de dezvoltare.

Sponsorul trebuie să se asigure că elementele avute în vedere de persoana calificată la certificarea seriei sunt consecvente cu informațiile notificate în acord cu art. 37 din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006. (de văzut, de asemenea, punctul 44).

41. Când medicamentele pentru investigație clinică sunt fabricate și ambalate în locuri de fabricație diferite, sub supravegherea unor persoane calificate diferite, recomandările enumerate în Anexa 16 a ghidului BPF trebuie să fie urmate, după caz.

42. Atunci când, în acord cu reglementările naționale, ambalarea sau etichetarea sunt efectuate la locul de investigație clinică de către sau sub supravegherea unui farmacist pentru studii clinice sau a altui profesionist în domeniul sănătății, după cum permit acele reglementări, nu e necesar ca persoana calificată să certifice activitatea în cauză. Totuși, sponsorul este responsabil să asigure că activitatea este documentată și efectuată corespunzător, în conformitate cu principiile BPF și trebuie să obțină avizul persoanei calificate în această privință.

### **Transportul**

43. Medicamentele pentru investigație clinică trebuie să rămână sub controlul sponsorului până la încheierea unei proceduri de eliberare în două etape: certificarea de către persoana calificată; și eliberarea de către sponsor, după îndeplinirea cerințelor capitolului XI (Începerea unui studiu clinic) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006. Ambele etape trebuie înregistrate<sup>11</sup> și păstrate în dosarele relevante ale studiului păstrate de sau în numele sponsorului. Sponsorul trebuie să se asigure că acestea sunt consecvente cu detaliile din dosarul studiului clinic depus și trebuie considerate de persoana calificată ca fiind consistente cu ceea ce a fost acceptat de către Autoritatea Competentă. Pentru îndeplinirea acestor cerințe trebuie stabilite aranjamente adecvate. Din punct de vedere practic, acest lucru poate fi cel mai bine obținut printr-un proces de control al schimbării pentru Specificația medicamentului și definit într-un acord tehnic între persoana calificată și sponsor.
44. Transportul medicamentelor pentru investigație clinică trebuie să se realizeze în conformitate cu instrucțiunile date de sponsor sau în numele acestuia, în comanda de transport.
45. Acordurile privind decodificarea trebuie să fie la dispoziția personalului responsabil potrivit, înainte ca medicamentele pentru investigație clinică să fie transportate la locul de investigație.
46. Trebuie păstrat un inventar detaliat al transporturilor făcute de fabricant sau importator. Acesta trebuie să menționeze, în mod deosebit, identitatea destinatarului.
47. Transferurile medicamentelor pentru investigație clinică de la un loc al studiului la altul, trebuie să rămână o excepție. Astfel de transferuri trebuie să facă obiectul procedurilor standard de operare. Istoria medicamentului pe timpul cât nu se află sub controlul fabricantului, trebuie să fie analizată (de exemplu prin rapoarte de monitorizare a studiului și înregistrări ale condițiilor de depozitare la locul original al studiului) ca parte a evaluării conformității pentru transfer a medicamentului și trebuie să se obțină avizul persoanei calificate. Dacă este necesar, medicamentul trebuie returnat la fabricant sau la un alt fabricant autorizat pentru re-etichetare și certificare de către o persoană calificată. Trebuie păstrate înregistrări și trebuie asigurată trasabilitatea completă.

### **Reclamații**

48. Concluziile oricărei investigații efectuate în legătură cu o reclamație care poate surveni în legătură cu calitatea medicamentului trebuie discutate între fabricant sau importator și sponsor (dacă sunt diferiți). Această discuție trebuie să implice persoana calificată și pe cei responsabili de studiul clinic respectiv, pentru a evalua orice posibil impact asupra studiului, asupra dezvoltării medicamentului și asupra subiecților.

---

<sup>11</sup> Un format armonizat pentru certificarea seriei cu scopul facilitării circulației între Statele Membre este atașat în anexa 3.



### **Retrageri și returnări**

#### **Retrageri**

49. Trebuie să fie stabilite de către sponsor, în colaborare cu fabricantul sau importatorul, dacă sunt diferiți, proceduri privind recuperarea medicamentelor pentru investigație clinică și documentarea acestei recuperări. Este necesar ca investigatorul și monitorul să înțeleagă obligațiile care le revin conform procedurii de recuperare.
50. Sponsorul trebuie să asigure că furnizorul oricărui medicament de referință sau al altei medicații care va fi folosit/folosită în studiul clinic are un sistem de a comunica sponsorului necesitatea de a retrage orice medicament furnizat.

#### **Returnări**

51. Medicamentele pentru investigație clinică trebuie să fie returnate în condițiile stabilite, definite de sponsor, specificate în proceduri scrise aprobate.
52. Medicamentele pentru investigație clinică returnate trebuie să fie identificate în mod clar și păstrate într-o zonă dedicată, controlată corespunzător. Trebuie păstrate înregistrările de inventar ale medicamentelor returnate.

#### **Distrugere**

53. Sponsorul este responsabil de distrugerea medicamentelor pentru investigație clinică nefolosite și/sau returnate. Prin urmare, medicamentele pentru investigație clinică nu trebuie distruse fără aprobarea scrisă prealabilă a sponsorului.
54. Cantitățile de medicament pentru investigație clinică furnizate, folosite și recuperate trebuie să fie înregistrate, reconciliate și verificate de către sponsor sau în numele său, pentru fiecare loc al studiului și pentru fiecare perioadă de studiu. Distrugerea medicamentelor pentru investigație clinică nefolosite trebuie să se realizeze pentru un loc al studiului dat sau pentru o perioadă de studiu dată, numai după ce orice neconcordanțe au fost investigate și explicate mulțumitor, iar reconcilierea a fost acceptată. Înregistrarea operațiilor de distrugere trebuie efectuată astfel încât toate operațiile să poată fi dovedite. Înregistrările trebuie păstrate de sponsor.
55. Când are loc distrugerea medicamentelor pentru investigație clinică, trebuie să fie predat/predată sponsorului un certificat datat sau o chitanță de distrugere. Aceste documente trebuie să identifice clar seriile și/sau numărul pacienților implicați și cantitățile exacte distruse sau să permită trasabilitatea seriilor și pacienților implicați și a cantităților exacte distruse.

### **TABELUL 1. REZUMATUL DETALIILOR DE ETICHETARE (pct. 26-30)**

a) numele, adresa și numărul de telefon al sponsorului, organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului (persoana principală de contact pentru informații privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență);

b) forma farmaceutică dozată, calea de administrare, numărul unităților dozate și, în cazul studiilor deschise, numele/identitatea medicamentului și concentrația/activitatea;

#### **CAZ GENERAL**

Atât pentru ambalajul secundar, cât și pentru ambalajul primar (pct. 26)

c) seria și/sau codul numeric pentru a identifica conținutul și operația de ambalare;

Detalii  
a<sup>4</sup> la k

d) un cod de referință al studiului care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;

e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului și, unde este relevant, numărul vizitei;

#### AMBALAJUL PRIMAR

Când ambalajul primar și cel secundar rămân împreună tot timpul (pct. 29)<sup>5</sup>

f) numele investigatorului [dacă nu a fost inclus la a) sau d)]

g) instrucțiuni de folosire (se poate face referire la un prospect sau la alt document explicativ destinat subiectului studiului sau persoanei care administrează medicamentul);

a<sup>6</sup> b<sup>7</sup> c d e

h) „numai pentru folosire în studiu clinic” sau o formulare similară;

i) condițiile de depozitare;

#### AMBALAJUL PRIMAR

Blistere sau mici unități de ambalare (pct. 30)<sup>5</sup>

j) perioada de folosire (data limită de folosire, data de expirare sau data de re-testare, după caz) în format lună/an și într-un mod care evită orice ambiguitate;

a<sup>6</sup> b<sup>7,8</sup> c d e

k) „a nu se lăsa la îndemâna copiilor” cu excepția situației când medicamentul este destinat a se folosi în studii în care nu este luat acasă de către subiecți.

<sup>4</sup> Adresa și numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informațiile privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență nu este necesar să apară pe eticheta, când subiectului i s-a dat un prospect sau o fișă care oferă aceste detalii și când a fost instruit să îl/o păstreze cu sine tot timpul (pct. 27)

<sup>5</sup> Când ambalajul secundar conține detaliile enumerate la pct. 26.

<sup>6</sup> Adresa și numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informațiile privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență nu este necesar să fie incluse.

<sup>7</sup> Calea de administrare poate fi exclusă, pentru formele dozate solide orale.

<sup>8</sup> Forma farmaceutică dozată și cantitatea unităților dozate pot fi omise.

**TABELUL 2: ELIBERAREA SERIILOR DE MEDICAMENTE PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ**

ELEMENTE DE LUAT ÎN CONSIDERARE (3)	MEDICAMENT DISPONIBIL ÎN UE		MEDICAMENT IMPORTAT DINTR-O ȚARĂ TERȚĂ		
	Medicament fabricat în UE fără APP	Medicament cu APP și disponibil pe piața UE	Medicament fără nici o APP în UE	Medicament cu APP în UE	Medicament de referință pentru care nu poate fi obținută documentația care certifică faptul că fiecare serie a fost fabricată în condiții cel puțin echivalente cu cele stabilite în Legea nr. 95/2006, Titlul XVII, Medicamentul.
ÎNAINTE DE EFECTUAREA STUDIULUI CLINIC					
a) Condiții de transport și depozitare	Da				
b) Toți factorii relevanți <sup>1</sup> care demonstrează că fiecare serie a fost fabricată și eliberată în acord cu Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul sau cu standarde BPF cel puțin egale cu cele stabilite în Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul	Da -		(2) Da		
c) documentație care demonstrează că fiecare serie a fost eliberată în UE conform cerințelor BPF (de văzut Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul, art. 760) sau documentație care demonstrează că medicamentul este disponibil pe piața UE și că a fost achiziționat conform art. 791 lit. b) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul		Da			
d) Documentație care demonstrează că medicamentul este disponibil pe piața națională și documentație care dovedește că cerințele de reglementare naționale privind autorizarea de punere pe piață și eliberarea pentru folosire pe plan național sunt adecvate.					Da
e) Rezultatele tuturor analizelor, testelor și verificărilor efectuate pentru a evalua calitatea seriei importate, conform:					

<p>cerințelor APP [de văzut Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul, art. 760 alin. (1) lit. b)], sau conform specificațiilor medicamentului, comenzii, articolului 37 (depunerea la autoritățile de reglementare) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006</p> <p>Când aceste analize și teste nu sunt efectuate în UE, trebuie să se justifice și persoana calificată trebuie să certifice că acestea au fost efectuate în conformitate cu standarde BPF cel puțin echivalente cu cele stabilite de Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul.</p>		-	Da	-
		Da	-	Da
		Da	Da	Da
		-		
<b>DUPĂ EFECTUAREA STUDIULUI CLINIC</b>				
<p>f) În plus față de evaluarea dinaintea efectuării studiului clinic, toți factorii ulteriori relevanți (1) care demonstrează că fiecare serie a fost procesată cu scopul codificării, ambalării specifice studiului, etichetării și testării conform Legii nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul sau cu standarde BPF cel puțin echivalente cu cele stabilite în Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul</p>	Da	(2)		
	-	Da		

(1) Acești factori sunt rezumați la punctul 40.

(2) Când există un acord de recunoaștere reciprocă sau un alt acord similar, cuprinzând medicamentele în discuție, se aplică standarde echivalente cu BPF.

(3) În toate cazurile, informațiile notificate ca urmare a art. 37 din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 trebuie să fie consecvente cu elementele de care ține cont persoana calificată care certifică seria înainte de eliberare.

### **Anexa 3**

#### [ANTETUL FABRICANTULUI]

#### Conținutul Certificatului Seriei

La care se face referire în art. art. 50 alin. (1) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006

- i. Numele produsului (produselor)/identificarea (identificările) produsului așa cum sunt ele în dosarul studiului clinic, unde este cazul
  - ii. Numărul(numerele) EudraCT și numărul de cod al protocolului sponsorului, când este cazul
  - iii. Concentrație  
*Identitatea(numele) și cantitatea pe unitate dozată a tuturor substanțelor active pentru toate medicamentele de investigație clinică (inclusiv placebo). Modul în care sunt acestea furnizate nu trebuie să decodifice studiul.*
  - iv. Forma dozată (forma farmaceutică)
  - v. Mărimea ambalajului (conținutul recipientului) și tipul (de ex. flacon, blister etc.).
  - vi. Numărul seriei/lotului
  - vii. Data de expirare/retestare/utilizare
  - viii. Numele și adresa fabricantului care deține persoana calificată care emite certificatul
  - ix. Autorizația de fabricație pentru locul menționat la punctul 8.
  - x. Comentarii/remarci
  - xi. Orice informații suplimentare considerate relevante de către persoana calificată.
  - xii. Concluzia certificatului
- (13) “Certific că această serie este în conformitate cu cerințele art. 50 alin. (1) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006”
- (14) Numele persoanei calificate care semnează certificatul
- (15) Semnătura
- (16) Data semnării

#### **Notă explicativă**

Medicamentele de investigație clinică nu pot fi utilizate într-un studiu clinic efectuat într-un stat membru al Spațiului Economic European până la finalizarea celor două etape ale procedurii descrise la punctul 43 ale acestei Anexe. Prima etapă este certificarea fiecărei serii de către persoana calificată a fabricantului sau importatorului referitoare la conformitatea cu art. 50 alin. (1) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 și documentată în acord cu art. 52 al aceluiași Ordin. Conform Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 o serie de medicament de investigație clinică nu trebuie să mai fie supusă unor controale suplimentare în raport cu prevederile art. 50 (a), (b), (c) din același Ordin atunci când este transferată între Statele Membre însoțită de certificarea seriei semnată de persoana calificată. Pentru a ușura transferul între Statele Membre a medicamentelor de investigație clinică, conținutul acestor certificate trebuie să fie în acord cu formatul de mai sus armonizat. Acest format poate fi utilizat și pentru certificarea seriilor destinate a fi utilizate în Statele Membre ale fabricantului sau importatorului.

**ANEXA 14****FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR DERIVATE DIN SÂNGE SAU PLASMĂ UMANE****Glosar****Sânge**

Sângele, la care face referire Legea nr. 282/2005 (Anexa nr. 1) reprezintă sângele total colectat de la un singur donator și procesat, fie pentru transfuzie, fie pentru fabricație ulterioară.

**Component din sânge**

Un component al sângelui, la care face referire Legea nr. 282/2005 (Anexa nr. 1), utilizat în terapie (hematii, celule albe, plasmă și plachete) care poate fi obținut prin diferite metode.

**Centru de sânge**

Un centru de sânge, la care face referire Legea nr. 282/2005 (Anexa nr. 1), reprezintă orice structură sau organism care este responsabil pentru orice aspect privind colectarea și testarea sângelui sau componentelor din sânge uman, oricare ar fi scopul căruia îi sunt destinate, precum și pentru fabricația, depozitarea și distribuția lor, când acestea sunt destinate transfuziei. Deși definiția nu include băncile de sânge din spitale, se înțelege că include centrele unde se efectuează afereza plasmei.

**Produse din sânge**

Un produs din sânge, la care face referire Legea nr. 282/2005 (Anexa nr. 1), reprezintă orice produs utilizat în terapie, care este derivat din sânge sau plasmă umane.

**Fracționare, centru de fracționare**

Procesul de fabricație industrial (într-un centru de fracționare), prin care componentele plasmatică sunt separate/purificate prin diferite metode fizice și chimice, de ex. precipitare, cromatografie.

**Ghiduri de bună practică**

Interpretează standardele comunitare și specificațiile definite pentru sistemele calității din centrele de sânge, prevăzute în Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007<sup>12</sup>.

**Medicamente derivate din sânge sau plasmă umană**

Medicamentele derivate din sânge sau plasmă umană, la care face referire Legea nr. 95/2006 Titlul XVII (art. 695 nr. 9) sunt medicamente bazate pe constituenți din sânge, care sunt obținute industrial în fabrici publice sau private.

**Plasmă pentru fracționare**

Partea lichidă din sângele uman care rămâne după separarea elementelor celulare din sângele recoltat într-un recipient care conține un anticoagulant, sau separate prin filtrare continuă sau prin centrifugarea sângelui necoagulat, printr-o procedură de afereză; este destinată fabricației medicamentelor derivate din plasmă, în special a albuminei, factorilor de coagulare și

<sup>12</sup> La data publicării acestei Anexe, adoptarea ghidurilor de bună practică de fabricație de către Comisia Europeană era în așteptare

imunoglobulinelor de origine umană și specificată în monografia „Plasmă umană pentru fracționare” (0853) din Farmacopeea Europeană.

### ***Dosarul standard al plasmei***

Dosarul standard al plasmei, la care face referire Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 906/2006 cu modificările ulterioare (partea a III-a, nr. 1.1.a) este un document de sine-stătător, care este separat de dosarul pentru autorizarea de punere pe piață. Furnizează toate informațiile detaliate relevante privind caracteristicile plasmei umane totale folosită ca materie primă și/sau ca material pentru fabricația fracțiilor pre/intermediare, a constituenților excipienților și substanțelor active, care sunt parte a medicamentelor derivate din plasmă sau a dispozitivelor medicale.

### ***Procesare***

Conform terminologiei din Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007, procesarea reprezintă „orice etapă în prepararea unui component sanguin care este parcursă între recoltarea sângelui și livrarea unui component sanguin”, de ex. separarea și înghețarea componentelor sângelui. În această Anexă, procesarea se referă în plus și la acele operații efectuate la centrele de sânge care sunt specifice pentru plasma utilizată pentru fracționare.

### ***Persoana Calificată***

Este persoana la care se face referire în Legea nr. 95/2006 Titlul XVII (Art. 757).

### ***Persoana Responsabilă***

Este persoana la care se face referire în Legea nr. 282/2005 (Art. 19).

### ***Programul de fracționare pe bază de contract în țările terțe***

Este o fracționare pe bază de contract într-o fabrică a fabricantului/celui care face fracționarea din UE/SEE folosind materie primă din țări terțe și care fabrică produse care nu sunt destinate pieței din UE/SEE.

## ***1. Scop***

- 1.1 Prevederile prezentei anexe se aplică medicamentelor derivate din sânge și plasmă umane, fracționate în UE/SEE. De asemenea, această anexă se aplică și materiilor prime (de ex. plasmă umană) pentru aceste produse. În acord cu cerințele stabilite în Legea nr. 95/2006 și în Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 906/2006 cu modificările ulterioare, acestea se aplică și pentru derivați stabili de sânge și plasmă umane (de ex. albumina) încorporate în dispozitive medicale.
- 1.2 Această anexă definește cerințe specifice de bună practică de fabricație (BPF) pentru procesarea, depozitarea și transportul plasmei umane utilizată pentru fracționare și pentru fabricația de medicamente derivate din sânge și plasmă umane.
- 1.3 Această anexă se referă la prevederile specifice care se aplică atunci când materia primă este importată din țări terțe și pentru programe de fracționare sub contract pentru țări terțe.
- 1.4 Această anexă nu se aplică componentelor din sânge care se intenționează a fi utilizate pentru transfuzii.

## ***2. Principiu***

- 2.1. Medicamentele derivate din sânge sau plasmă umane (și substanțele active care sunt utilizate ca materii prime) trebuie să fie conforme cu principiile și liniile directoare ale buneii practici de fabricație (conform Ordinului Ministrului Sănătății Publice nr. 905/2006 și ghidului BPF publicat de Comisia Europeană) și cu autorizația de punere pe piață

- relevantă (Legea nr. 95/2006, Titlul XVII art. 754, art. 760). Sunt considerate medicamente biologice și materiile prime, cum ar fi celule sau fluide (inclusiv sânge sau plasmă) de origine umană (Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 906/2006, Partea I nr. 3.2.1.1.b). Anumite aspecte rezultă din natura biologică a materialului-sursă. De exemplu, materialul-sursă poate fi contaminat cu agenții etiologici ai unor boli, mai ales virusuri. De aceea, calitatea și siguranța acestor produse se bazează atât pe controlul materialelor-sursă și a originii lor, cât și pe procedeele de fabricație ulterioare, incluzând testarea markerilor infecțioși, îndepărtarea și inactivarea virusului.
- 2.2 În principiu, substanțele active utilizate ca materii prime pentru medicamente trebuie să respecte principiile și liniile directoare ale bunei practici de fabricație (a se vedea 2.1). Pentru materiile prime derivate din sânge sau plasma umane, trebuie respectate cerințele privind colectarea și testarea definite în Legea nr. 282/2005. Colectarea și testarea trebuie efectuate în acord cu un sistem de calitate adecvat ale cărui cerințe sunt definite în Anexa Ordinului Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007 și interpretate în ghidul de bună practică la care se face referire în același ordin. În plus, se aplică cerințele Ordinului Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006 privind trasabilitatea și reacțiile adverse severe și notificarea incidentelor adverse severe de la donator la primitor. În plus, trebuie ținut cont și de monografiile din Farmacopeea Europeană (Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 906/2006, Partea III 1.1b).
- 2.3 Materiile prime pentru fabricația medicamentelor derivate din sânge sau plasmă umane importate din țări terțe și care se intenționează a fi utilizate sau distribuite în UE/SEE trebuie să îndeplinească standarde echivalente cu cele comunitare și specificații referitoare la sistemul calității pentru centre de sânge așa cum sunt stabilite în Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007, cerințele privind trasabilitatea și notificarea reacțiilor adverse severe și a evenimentelor adverse severe stabilite în Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006 și cerințele tehnice pentru sânge și componente din sânge așa cum sunt ele stabilite în Directiva Comisiei 2004/33/EC (Recital 4; punctul 2.3 din Anexa V).
- 2.4 În cazul programelor de contracte de fracționare din țări terțe, materiile prime importate din țări terțe trebuie să fie în conformitate cu cerințele de calitate și siguranță așa cum sunt ele stabilite în Legea nr. 282/2005 și în Anexa V a Directivei 2004/33/EC. Activitățile efectuate în UE/SEE trebuie să fie în conformitate cu BPF. Trebuie să se ia în considerare și standardele comunitare și specificațiile referitoare la sistemul de calitate pentru centrele de sânge stabilite în Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007, cerințele privind trasabilitatea și notificarea reacțiilor adverse severe și a evenimentelor stabilite în Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006 și în ghidurile relevante ale Organizației Mondiale a Sănătății și în recomandările listate în anexă.
- 2.5 Pentru toate etapele ulterioare după colectare și testare (de ex. procesarea-inclusiv separarea, înghețarea, depozitarea și transportul la fabricant) trebuie aplicate cerințele Legii nr. 95/2006 Titlul XVII și deci, în consecință trebuie să se efectueze în acord cu principiile și ghidurile de bună practică de fabricație. În mod normal, aceste activități trebuie efectuate sub responsabilitatea unei Persoane Calificate într-un loc care deține autorizație de fabricație. Atunci când etape specifice de procesare ale plasmei pentru fracționare au loc într-un centru de sânge, sarcinile specifice ale unei Persoane Calificate pot să nu fie totuși proporționale ținând cont de prezența și responsabilitățile unei Persoane Responsabile. Pentru a ține cont de această situație particulară și pentru a asigura că responsabilitățile Persoanei Calificate sunt în mod corect asumate, fabrica/fabricantul de fracționare trebuie să stabilească un contract în acord cu Capitolul 7 al ghidului BPF cu centrul de sânge care să definească responsabilitățile respective și să detalieze cerințele de asigurare a conformității. Persoana Responsabilă a centrului de sânge și Persoana Calificată a unității de fracționare/fabricație (a se vedea 3.5) trebuie să



fie implicate în întocmirea acestui contract. Persoana Calificată trebuie să se asigure că sunt efectuate audituri pentru a confirma că centrul de sânge se conformează contractului.

- 2.6 Cerințele specifice privind documentația și alte aranjamente referitoare la materiile prime pentru medicamente derivate din plasmă sunt definite în Dosarul Standard al Plasmei.

### **3. Managementul calității**

- 3.1 Managementul calității trebuie să acopere toate etapele, de la selecția donatorului până la livrarea produsului finit. Trebuie să se facă referință la Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006 pentru trasabilitate până la și incluzând livrarea plasmei la fabrica de fracționare și la Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007 pentru toate etapele referitoare la colectarea și testarea sângelui și plasmei umane pentru a fi utilizate la fabricarea medicamentelor.
- 3.2 Sângele sau plasma folosite ca material-sursă pentru fabricația medicamentelor trebuie colectate în centre și testate în laboratoare care aplică sisteme de calitate în acord cu Ordinul Ministrului Sănătății 1132/2007 care sunt autorizate de autoritatea națională competentă și sunt supuse inspecțiilor regulate așa cum se face referire în Legea nr. 282/2005. Programele de fracționare pe bază de contract în țări terțe trebuie notificate autorității competente din UE de către fabricant așa cum se face referire în Legea nr. 95/2006 Titlul XVII.
- 3.3 Dacă plasma este importată din țări terțe trebuie să fie achiziționată doar de la furnizori aprobați (de ex. centre de sânge, inclusiv depozite externe). Trebuie să fie nominalizate în specificațiile pentru materiile prime așa cum sunt acestea definite de fabrica de fracționare/fabricant și trebuie să fie acceptată de către o autoritate competentă din UE/SEE (de ex. în urma unei inspecții) și de către Persoana Calificată a fabricii de fracționare din UE/SEE. Certificarea și eliberarea plasmei (plasma pentru fracționare) ca materie primă sunt menționate în secțiunea 6.8.
- 3.4 Calificarea furnizorului, inclusiv auditurile, trebuie efectuate de către fabrica de fracționare/fabricantul de produs finit în acord cu proceduri scrise. Recalificarea furnizorului trebuie efectuată la intervale regulate ținând cont de abordarea pe bază de risc.
- 3.5 Fabrica de fracționare/fabricantul de produs finit trebuie să stabilească contracte scrise cu centre de furnizare sânge. Cel puțin următoarele aspecte cheie trebuie să fie incluse:
- definirea sarcinilor și a responsabilităților respective;
  - cerințele privind sistemul calității și documentația;
  - criteriile de selectare a donatorilor și testarea;
  - cerințe pentru separarea sângelui în componente de sânge/plasmă;
  - înghețarea plasmei;
  - depozitarea și transportul plasmei;
  - trasabilitatea și informații post donare/colectare (inclusiv evenimente adverse).
- Rezultatele testării tuturor unităților furnizate de către centrul de sânge trebuie să fie disponibile fabricii de fracționare/fabricantului de medicamente. În plus, orice etapă de fracționare subcontractată trebuie definită într-un acord scris.
- 3.6 Trebuie să existe un sistem oficial de control al schimbărilor pentru a planifica, evalua și documenta toate schimbările care pot afecta calitatea sau siguranța produselor, sau trasabilitatea. Trebuie evaluat potențialul impact al schimbărilor propuse. Trebuie determinată nevoia de teste adiționale și validare, în special inactivare virală și etape de îndepărtare.
- 3.7 Trebuie să existe o strategie adecvată pentru siguranță pentru a micșora riscul de la agenții infecțioși și agenți infecțioși noi. Această strategie trebuie să includă o evaluare de risc care:

- să definească un timp de păstrare (timp intern de carantină) înainte de procesarea plasmei, adică îndepărtarea unităților anterioare<sup>13</sup>;
- să ia în considerare toate aspectele referitoare la reducerea virală și/sau testarea pentru agenți infecțioși sau surogate;
- să ia în considerare capacitățile de reducere virală, mărimea probei și alte aspecte relevante ale procesului de fabricație.

#### **4. Trasabilitatea și măsuri post colectare**

- 4.1 Trebuie să existe un sistem care să permită trasabilitatea fiecărei donații, de la donator și donație prin intermediul centrului de sânge până la seria de medicament finit și vice-versa.
- 4.2 Responsabilitățile privind trasabilitatea produsului trebuie definite (nu trebuie să existe goluri):
  - de la donator și colectarea la centrul de sânge până la fabrica de fracționare (aceasta este responsabilitatea Persoanei Responsabile de la centrul de sânge),
  - de la fabrica de fracționare la fabricantul medicamentului și orice facilitate secundară, indiferent dacă este fabricant de medicamente sau dispozitive medicale (aceasta este responsabilitatea Persoanei Calificate).
- 4.3 Datele necesare pentru trasabilitatea completă trebuie păstrate pentru cel puțin 30 de ani, în acord cu art. 12 al Ordinului Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006 și art. 37 din Legea nr. 282/2005.<sup>14</sup>
- 4.4 Contractele (menționate la 3.5) între centrele de sânge (inclusiv laboratoarele de testare) și fabrica de fracționare/fabricant trebuie să asigure că trasabilitatea și măsurile post colectare acoperă întregul lanț de la colectarea plasmei până la toți fabricanții responsabili de eliberarea produselor finite.
- 4.5 Centrele de sânge trebuie să notifice fabrica de fracționare/fabricantul despre orice eveniment care poate afecta calitatea sau siguranța produsului inclusiv evenimentele listate în Anexa nr. 2 partea A și Anexa nr. 3 Partea A la Normele din Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006 și alte informații relevante găsite după acceptarea donatorului sau eliberarea plasmei, de ex. informații ulterioare<sup>15</sup> (informații post colectare). Atunci când fabrica de fracționare/fabricantul este localizat într-o țară terță, informația trebuie transmisă fabricantului responsabil pentru eliberarea în UE/SEE a oricărui medicament fabricat din plasma respectivă. În ambele cazuri, dacă este relevant pentru calitatea sau siguranța produsului finit, această informație trebuie transmisă autorității responsabile<sup>16</sup> pentru fabrica de fracționare/fabricant.
- 4.6 Procedura de notificare descrisă la punctul 4.5 se aplică de asemenea și când o inspecție a unui centru de sânge efectuată de către o autoritate competentă conduce la retragerea unei autorizații/certificat/aprobare existente.
- 4.7 Managementul informațiilor post colectare trebuie descris în proceduri standard de operare și trebuie să țină cont de obligațiile și procedurile de informare a autorităților competente. Măsurile post colectare trebuie să fie disponibile așa cum sunt definite în „Note for guidance on Plasma Derived Medicinal Products”, versiunea curentă adoptată

<sup>13</sup> Unitățile de plasmă colectate de la donatori pentru o perioadă definită (așa cum este definită la nivel național sau UE) înainte de a se descoperi că o donare de la un donator cu risc mare ar fi trebuit exclusă de la procesare (de ex. Din cauza unui rezultat pozitiv al testării).

<sup>14</sup> Ambele acte legislative sunt legate de art. 821 al Legii nr. 95/2006 Titlul XVII care definește regulile specifice pentru medicamente derivate din sânge sau plasmă umană.

<sup>15</sup> Informații care apar dacă o donare succesivă de la un donator care anterior a fost găsit negativ pentru markeri virali este găsit pozitivă pentru orice marker viral sau orice alt factor de risc care poate provoca o infecție virală

<sup>16</sup> așa cum se face referire în Legea nr. 95/2006 Titlul XVII

de Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (CHMP) și publicată de Agenția Europeană a Medicamentului<sup>17</sup>.

### 5. Localuri și echipamente

- 5.1 Pentru a micșora contaminarea microbiologică sau introducerea unui material străin în amestecul de plasmă, dezghețarea și amestecarea unităților de plasmă trebuie să se facă într-o zonă conformă cu cerințele cel puțin de clasă D definite în Anexa 1 a ghidului BPF. Trebuie purtat echipament adecvat care să includă măști de față și mănuși. Orice altă manipulare în sistem deschis în timpul fabricației trebuie să fie efectuată în condiții conforme cu cele adecvate din Anexa 1 a ghidului BPF.
- 5.2 Monitorizarea mediului trebuie să se efectueze în mod regulat, în special în timpul deschiderii containerelor cu plasmă și în timpul proceselor ulterioare de dezghețare și amestecare în acord cu Anexa 1 a ghidului BPF. Trebuie specificate limite de acceptare.
- 5.3 În fabricarea medicamentelor derivate din plasmă, se utilizează proceduri adecvate de inactivare virală sau îndepărtare și trebuie să se ia măsuri pentru a preveni contaminarea încrucișată a produselor tratate cu cele netratate. După tratamentul de inactivare virală, pentru etapele de fabricație ulterioare trebuie utilizate localuri și echipamente dedicate.
- 5.4 Pentru a evita riscul contaminării cu virusuri în timpul fabricației de rutină, validarea metodelor de reducere a virusurilor nu trebuie să se efectueze în localurile de fabricație. Validarea trebuie efectuată conform „Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses” versiunea curentă adoptată de Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (CHMP) și publicată de Agenția Europeană a Medicamentului<sup>18</sup>.

### 6. Fabricație

#### Materia primă

- 6.1 Materia primă trebuie să fie conformă cerințelor monografiilor relevante din Farmacopeea Europeană și condițiilor stabilite în dosarul respectiv de autorizare de punere pe piață inclusiv în Dosarul Standard al Plasmei. Aceste cerințe trebuie definite în contractul scris (a se vedea 3.5) dintre centrul de sânge și fabrica de fracționare/fabricant și trebuie controlate printr-un sistem de calitate.
- 6.2 Materia primă pentru programele de fracționare din țări terțe trebuie să fie conformă cu cerințele specificate la 2.4.
- 6.3 În funcție de tipul de colectare (adică fie colectare de sânge sau afereză automată), pot fi necesare etape diferite de procesare. Toate etapele de procesare (de ex, centrifugare și/sau separare, prelevare, etichetare, înghețare) trebuie definite în proceduri scrise.
- 6.4 Trebuie evitată orice amestecare de unități și de probe, în special în timpul etichetării, ca și orice contaminare de ex. la tăierea segmentelor de tub/sigilarea containerelor.
- 6.5 Înghețarea este o etapă critică pentru recuperarea de proteine care sunt labile în plasmă, de ex. factori de coagulare. De aceea, înghețarea trebuie efectuată cât mai curând posibil după colectare (a se vedea din Farmacopeea Europeană monografia 0853 „*Human Plasma for Fractionation*” și dacă este relevant monografia 1646 “*Human Plasma pooled and treated for virus inactivation*”), utilizând o metodă validată.
- 6.6 Trebuie definite și înregistrate depozitarea și transportul de sânge sau plasmă în orice etapă din lanțul de transport până la fabrica de fracționare. Orice deviație de la temperatura definită trebuie notificată fabricii de fracționare. Trebuie utilizate echipamente calificate și proceduri validate.

<sup>17</sup> Versiunea curentă la data publicării: CPMP/BWP/269/95

<sup>18</sup> Versiunea curentă la data publicării: CHMP/BWP/268/95

**Certificarea/eliberarea plasmei pentru fracționare ca materie primă**

- 6.7 Plasma pentru fracționare trebuie eliberată din carantină numai prin intermediul unui sistem și pe baza unor proceduri care asigură calitatea necesară pentru fabricarea produsului finit. Trebuie distribuit fabricii de fracționare a plasmei/fabricantului numai după ce a fost documentată de Persoana Responsabilă (sau în cazul colectării de sânge/plasmă în țări terțe, de către o persoană cu responsabilități și calificare echivalente) că plasma pentru fracționare îndeplinește cerințele și specificațiile definite în respectivele contracte scrise și că toate etapele au fost efectuate în acord cu Buna Practică și ghidul BPF, după caz.
- 6.8 La intrarea în fabrica de fracționare, unitatea de plasmă trebuie eliberată pentru fracționare sub responsabilitatea Persoanei Calificate. Persoana Calificată trebuie să confirme că plasma este conformă cu cerințele tuturor monografiilor relevante și cu condițiile din dosarele respective de autorizare de punere pe piață inclusiv în Dosarul Standard al Plasmei sau, în cazul plasmei utilizate pentru programele de contracte de fracționare pentru țări terțe, cu cerințele specificate la 2.4.

**Procesarea plasmei pentru fracționare**

- 6.9 Etapele utilizate în procesul de fracționare variază în funcție de produs și fabricant și includ de obicei câteva proceduri de fracționare/purificare, dintre care unele pot contribui la inactivarea și/sau îndepărtarea posibilei contaminări.
- 6.10 Cerințele pentru procesele de amestecare, prelevare și fracționare/purificare și inactivare virus/îndepărtare trebuie definite și urmate întocmai.
- 6.11 Metodele utilizate în procesul de inactivare virală trebuie să respecte cu strictețe procedurile validate și trebuie să fie în conformitate cu metodele utilizate în studiile de validare. Trebuie efectuate investigații detaliate în caz de eșecuri ale procedurilor de inactivare virală. În cazul procedurilor de reducere virală, respectarea proceselor de producție validate este în mod special importantă deoarece orice deviație poate conduce la riscuri privind siguranța produsului finit. Trebuie să existe proceduri care iau în considerare acest risc.
- 6.12 Orice reprocesare sau re prelucrare poate fi efectuată doar după ce s-a efectuat un exercițiu de management al riscului referitor la calitate și utilizând etape de procesare așa cum sunt definite în autorizația de punere pe piață relevantă.
- 6.13 Trebuie să existe un sistem pentru segregarea clară/distingerea între produse sau intermediari care au fost supuși unui proces de reducere virală față de cei care nu au fost.
- 6.14 În funcție de rezultatul procesului de management al riscului (ținând cont de posibilele diferențe în epidemiologie), trebuie să se adopte fabricația în campanie incluzând separarea clară și proceduri de curățare validate atunci când în aceeași fabrică se procesează plasmă/intermediari de origini diferite. Cerințele privind aceste măsuri trebuie să se bazeze pe Ghidul referitor la Date Epidemiologice privind Infecțiile Transmisibile prin Sânge<sup>19</sup>. Procesul de management al riscului trebuie să ia în considerare necesitatea utilizării de echipamente dedicate în cazul programelor de contracte de fracționare din țări terțe.
- 6.15 Pe baza datelor din studiile de stabilitate trebuie stabilită o perioadă de valabilitate pentru produsele intermediare care se intenționează a fi depozitate.
- 6.16 În orice etapă a lanțului de transport trebuie specificate și înregistrate depozitarea și transportul produselor intermediare și a celor finite. Trebuie utilizate echipamente calificate și proceduri validate.

---

<sup>19</sup> EMEA/CPMP/BWP/125/04

**7 Controlul calității**

- 7.1 Cerințele privind testarea virusurilor sau altor agenți infecțioși trebuie luate în considerare ținând cont de cunoștințele dobândite cu privire la agenții infecțioși și de disponibilitatea unor metode de testare validate și adecvate.
- 7.2 Primul amestec omogen de plasmă (de ex. după separarea crioprecipitatului din amestecul de plasmă) trebuie testat folosind metode validate de testare cu sensibilitate și specificitate adecvate, în acord cu monografiile Farmacopeii Europene (de ex. nr. 0853).

**8. Eliberarea produselor intermediare și finite**

- 8.1 Trebuie eliberate numai serii derivate din amestecuri de plasmă testate și găsite negative pentru markeri virali/anticorpi și găsite în conformitate cu monografiile relevante din Farmacopeea Europeană, incluzând limite fixe virale specifice și cu specificațiile aprobate (de ex. Dosarul Standard al Plasmei).
- 8.2 Eliberarea intermediarilor care vor fi procesați ulterior la fabricant sau livrați la un alt loc de fabricație și eliberarea produselor finite trebuie efectuate de către Persoana Calificată și în acord cu autorizația de punere pe piață aprobată.
- 8.3 Eliberarea intermediarilor și produselor finite utilizate în programe de fracționare sub contract pentru țări terțe trebuie efectuată de Persoana Calificată pe baza standardelor agreeate cu furnizorul de contract și a conformității cu standardele BPF. Se poate ca să nu fie aplicabilă conformitatea cu monografiile Farmacopeii Europene deoarece aceste produs nu se intenționează a fi comercializate pe piața europeană.

**9. Păstrarea contraprobelor de amestec de plasmă**

Un amestec de plasmă poate fi utilizat pentru fabricarea mai multor serii și/sau mai multor produse. Trebuie păstrate contraprobe și înregistrări din fiecare amestec pentru cel puțin un an după data de expirare a produsului cu cea mai lungă valabilitate care provine din acel amestec.

**10. Distrugerea deșeurilor**

Trebuie să existe proceduri scrise și înregistrări pentru depozitarea și distrugerea în siguranță a deșeurilor a articolelor de distrus și a celor respinse (de ex. unități contaminate, unități de la donatori infectați, sânge, plasmă, intermediari, produse finite expirate),

## Anexă

## A) România a implementat următoarele legi și ordine de ministru

## 1. pentru colectarea și testarea sângelui și componentelor din sânge:

Lege/Ordin	Titlu	Scop
Legea nr. 282/2005	privind organizarea activității de transfuzie sanguină, donarea de sânge și componente sanguine de origine umană, precum și asigurarea calității și securității sanitare, în vederea utilizării lor terapeutice	<b>Art. 3</b> (1) Prezenta lege se aplică colectei, controlului biologic al sângelui și componentelor sanguine umane, preparării, stocării, distribuției și administrării acestora.
Directiva Comisiei 2004/33/EC	Implementarea Directivei 2002/98/EC a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la anumite cerințe tehnice privind sângele și componentele din sânge	Definește prevederile privind informațiile pentru donatorii prospectivi și informațiile cerute de la donatori (Partea A și B, Anexa II), eligibilitatea donatorilor (Anexa III), condițiile de depozitare, transport și distribuție pentru sânge și componente din sânge (Anexa IV), precum și cerințele privind calitatea și siguranța pentru sânge și componente din sânge (Anexa V).
Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006	pentru aprobarea Normelor privind organizarea sistemului de hemovigilență, de asigurare a trasabilității, precum și a Regulamentului privind sistemul de înregistrare și raportare în cazul apariției de incidente și reacții adverse severe legate de colecta și administrarea de sânge și de componente sanguine umane	Definește cerințele privind trasabilitatea pentru centrele de sânge, donatori, sânge și componente din sânge și pentru destinația finală a fiecărei unități, indiferent de scopul propus. În plus, definește cerințele privind raportarea de incidente și reacții adverse severe.
Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007	pentru aprobarea Normelor privind standardele și specificațiile referitoare la sistemul de calitate pentru instituțiile medicale care desfășoară activități în domeniul transfuziei sanguine	Definește implementarea standardelor și specificațiilor de calitate la care se face referire în articolul 756 din Legea nr. 95/2006 Titlul XVII - Medicamentul.

## 2. pentru colectarea și transmiterea la autoritatea de reglementare a datelor/informațiilor despre plasma pentru fracționare:

Lege/Ordin	Titlu	Scop
Legea nr. 95/2006 Titlul XVII - Medicamentul	Medicamentul	Art. 696 (1) Prevederile prezentului titlu se aplică medicamentelor de uz uman, destinate punerii pe piață în România, fabricate industrial sau produse printr-o metodă implicând un proces industrial.

Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 906/2006	pentru aprobarea Normelor și protocoalelor analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor	
Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 905/2006	Principiile și liniile directe de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică	Principiile și liniile directe de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică
Ghidul de bună practică de fabricație	Interpretarea principiilor și liniilor directe privind buna practică de fabricație	
EMEA/CHMP/BWP/3794/03 Rev.1, 15. Nov. 2006	Ghid privind cerințele datelor științifice pentru Dosarul Standard al Plasmei (DSP Revizia 1)	
EMEA/CHMP/BWP/548524/2008 EMEA Guideline	Ghid privind date epidemiologice privind transmiterea bolilor de sânge transmisibile	

B). Alte documente relevante:

Document	Titlu	Scop
Recomandarea nr. R (95) 15 (Consiliul Europei)	Ghid privind prepararea, utilizarea și asigurarea calității componentelor de sânge	
OMS Recomandări pentru producția, controlul și reglementarea plasmei umane pentru fracționare. Anexa 4 în: Comitetul Experților OMS privind Standardizarea Biologică. Raportul 56, Geneva, Organizația Mondială a Sănătății 2007 (OMS Seria de Rapoarte Tehnice nr. 941)	Recomandările OMS pentru fabricația, controlul și reglementarea plasmei umane pentru fracționare	Ghid privind producția, controlul și reglementarea plasmei umane pentru fracționare
Ghidul OMS de bună practică de fabricație pentru centre de sânge		

Trebuie să se facă referire la ultima versiune a acestor documente.

## ANEXA 15

### CALIFICAREA ȘI VALIDAREA

#### Principii

1. Prezenta Anexă descrie principiile calificării și validării, care se aplică în fabricația medicamentelor. Este o cerință a BPF ca fabricanții să identifice activitățile de validare care sunt necesare pentru a menține sub control aspectele critice ale operațiilor lor specifice. Schimbările semnificative privind facilitățile, echipamentul și procesele, care pot afecta calitatea produsului, trebuie validate. Trebuie folosit un studiu de evaluare a riscului, pentru a determina scopul și extinderea validării.

### **Planificarea validării**

2. Toate activitățile de validare trebuie planificate. Elementele cheie ale programului de validare trebuie clar definite și documentate într-un plan standard de validare (PSV) sau în documente echivalente.
3. PSV trebuie să fie un document – rezumat scurt, concis și clar.
4. PSV trebuie să conțină date despre cel puțin următoarele:
  - a) politica de validare;
  - b) structura organizatorică a activităților de validare;
  - c) o prezentare concisă a facilităților, sistemelor, echipamentelor și proceselor care vor fi validate;
  - d) tipizate pentru documente: tipizatul folosit pentru protocoale și rapoarte;
  - e) planificări și programe;
  - f) controlul schimbărilor;
  - g) referiri la documentele existente.
5. În cazul unor proiecte mari, poate fi necesară crearea de planuri standard de validare separate.

### **Documente**

6. Trebuie să existe un protocol scris prin care să se specifice cum vor fi conduse calificarea și validarea. Protocolul trebuie să fie verificat și aprobat. Protocolul trebuie să menționeze etapele critice și criteriile de acceptabilitate.
7. Trebuie pregătit un raport care face referire la protocolul de calificare și/sau validare, care să prezinte pe scurt rezultatele obținute, comentarii asupra deviațiilor observate, concluziile rezultate, incluzând recomandările pentru schimbările care se impun pentru a corecta deficiențele. Orice schimbare față de planul definit în protocol trebuie documentată și justificată corespunzător.
8. După finalizarea satisfăcătoare a unei calificări, aprobarea oficială pentru următoarea etapă în calificare și validare trebuie făcută sub forma unei autorizații scrise.

### **Calificarea**

#### **Calificarea proiectului**

9. Primul element în validarea noilor facilități, sisteme sau echipamente, poate fi calificarea proiectului (CPr).
10. Trebuie demonstrată și documentată, conformitatea proiectului cu BPF.

#### **Calificarea instalării**

11. Calificarea instalării (CI) trebuie efectuată atât pentru facilitățile, sistemele sau echipamentele noi cât și pentru cele modificate.
12. CI trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:
  - a) instalarea echipamentului, a tubulaturii, a utilităților și instrumentelor prevăzute în proiectele și specificațiile curente;
  - b) colectarea și verificarea instrucțiunilor de operare și utilizare de la furnizor și a cerințelor privind întreținerea;
  - c) cerințele privind calibrarea;
  - d) verificarea materialelor de construcție.

#### **Calificarea operațională**

13. Calificarea operațională (CO) trebuie să urmeze după calificarea la instalare.
14. CO trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:
  - a) teste care au rezultat din cunoașterea proceselor, sistemelor și a echipamentelor;



- b) teste care să includă o condiție sau un set de condiții care să cuprindă limitele de operate inferioare și superioare, denumite uneori condițiile „celui mai rău caz”.
15. Efectuarea cu succes a calificării operaționale trebuie să permită finalizarea procedurilor de calibrare, de operare și curățare, a instruirii operatorilor și a cerințelor de întreținere preventivă.  
Aceasta trebuie să permită o aprobare oficială a facilităților, sistemelor și a echipamentelor.

### ***Calificarea performanței***

16. Calificarea performanței (CP) trebuie să urmeze după finalizarea reușită a CI și CO.
17. CP trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:
- a) teste, folosind materiale din fabricație, substituenți calificați sau produse simulate, care au rezultat din cunoașterea procesului și a facilităților, sistemelor sau echipamentelor;
  - b) teste care să includă o condiție, sau un set de condiții, care să cuprindă limitele de operare superioare și inferioare.
18. Deși CP este descrisă ca operație separată, aceasta, în unele cazuri, se poate desfășura împreună cu CO.

### ***Calificarea facilităților, sistemelor și echipamentelor aflate în uz***

19. Trebuie să existe dovezi disponibile pentru a susține și verifica parametrii de funcționare și limitele parametrilor critici ai echipamentului. În plus, trebuie să existe proceduri referitoare la calibrare, curățare, întreținere preventivă, operare și de instruire a operatorilor, iar înregistrările trebuie să fie documentate.

### ***Validarea procesului***

#### ***Generalități***

20. Cerințele și principiile conturate în acest capitol se referă la fabricarea formelor farmaceutice dozate. Ele cuprind validarea inițială a proceselor noi, validarea ulterioară a proceselor modificate și revalidarea.
21. În mod normal, validarea procesului trebuie să fie terminată înainte distribuției și vânzării medicamentului (validare prospectivă). În cazuri excepționale, când acest lucru nu este posibil, poate fi necesar să se valideze procesele în timpul fabricației de rutină (validare concurrentă). Procesele folosite de un anumit timp trebuie de asemenea validate (validare retrospectivă).
22. Facilitățile, sistemele și echipamentele care vor fi folosite trebuie să fie calificate, iar metodele de testare analitică trebuie să fie validate. Personalul care ia parte la activitatea de validare trebuie să fie instruit corespunzător.
23. Facilitățile, sistemele, echipamentele și procesele trebuie să fie evaluate periodic, pentru a verifica dacă ele funcționează încă într-un mod validat.

#### ***Validarea prospectivă***

24. Validarea prospectivă trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:
- a) descrierea pe scurt a procesului;
  - b) rezumatul etapelor critice de procesare care trebuie să fie investigate;
  - c) lista echipamentelor/facilităților care trebuie să fie utilizate (incluzând echipamentul de măsurare/monitorizare/înregistrare), împreună cu statutul lor referitor la calibrare;
  - d) specificațiile produsului finit, pentru eliberare;
  - e) lista metodelor analitice, după caz;
  - f) controalele în proces propuse, cu criteriile lor de acceptabilitate;

- g) testări suplimentare care trebuie să fie realizate, cu criteriile de acceptabilitate și validarea analitică, după cum este cazul;
  - h) planul de prelevare;
  - i) metode pentru înregistrarea și evaluarea rezultatelor;
  - j) funcții și responsabilități;
  - k) calendarul propus.
25. Folosind acest proces definit (incluzând componentele specificate), pot fi produse în condiții de rutină, un număr de serii ale unui produs finit. Teoretic, numărul de cicluri de procese realizate și observațiile făcute ar trebui să fie suficiente pentru a permite stabilirea extinderii normale a variației și stabilirea tendințelor și pentru a furniza suficiente date pentru evaluare. În general, pentru validarea unui proces este considerată acceptabilă situația în care trei serii/cicluri consecutive s-au finalizat, în parametrii aprobați.
26. Seriile fabricate pentru validarea procesului trebuie să fie identice ca mărime cu seriile care vor fi produse la scară industrială.
27. Dacă se intenționează vânzarea sau distribuirea seriilor fabricate pentru validare, condițiile în care au fost produse trebuie să corespundă, în totalitate, cu cerințele BPF, incluzând rezultatul satisfăcător al procesului de validare și cu autorizația de punere pe piață.

#### **Validarea concurentă**

28. În situații excepționale, se poate accepta ca fabricația de rutină să înceapă înainte ca programul de validare să se termine.
29. Decizia privind efectuarea unei validări concurente trebuie justificată, documentată și aprobată de personal autorizat.
30. Documentația necesară pentru validarea concurentă este aceeași cu cea specificată pentru validarea prospectivă.

#### **Validarea retrospectivă**

31. Validarea retrospectivă este acceptată numai în cazul proceselor bine stabilite și este nepotrivită atunci când au avut loc schimbări recente în compoziția produsului, în procedurile de operare sau echipamente.
32. Validarea unor astfel de procese trebuie să se bazeze pe date istorice. Pașii urmați necesită pregătirea unui protocol specific și raportarea rezultatelor verificării datelor, care trebuie să conducă la o concluzie și o recomandare.
33. Sursa datelor necesare pentru această validare trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, înregistrările de fabricație și de ambalare ale seriei, graficele de control ale procesului, registrele de întreținere a echipamentelor, înregistrările schimbărilor de personal, studii privind eficiența procesului, datele referitoare la produsul finit, incluzând evidențele tendințelor și rezultatele stabilității în timpul depozitării.
34. Seriile selectate pentru validarea retrospectivă trebuie să fie reprezentative pentru toate seriile de produse fabricate în perioada aleasă pentru verificare, incluzând oricare din seriile care nu au fost conforme cu specificațiile și trebuie să fie suficiente ca număr pentru a demonstra consecvența procesului. Pot fi necesare teste suplimentare pe contraprobe, pentru a obține cantitatea necesară sau categoria de informații necesare pentru a valida retrospectiv procesul.
35. În general, pentru validarea retrospectivă, trebuie să fie examinate datele a 10 până la 30 de serii consecutive, pentru a evalua consecvența procesului, dar, dacă se justifică, se pot examina și mai puține serii.

**Validarea curățării**

36. Validarea curățării trebuie făcută pentru a confirma eficacitatea procedurii de curățare. Argumentația în alegerea limitelor urmelor de produs, de agenți de curățare și de contaminare microbiană trebuie să se bazeze în mod logic pe materialele folosite. Limitele trebuie să poată fi realizabile și verificabile.
37. Trebuie să se folosească metode analitice validate a căror sensibilitate să permită detectarea reziduurilor sau contaminanților. Limita de detecție pentru fiecare metodă analitică trebuie să fie suficient de sensibilă pentru a detecta nivelul stabilit de reziduu sau de contaminant acceptat.
38. În mod normal, trebuie validate numai procedurile de curățare pentru suprafețele echipamentelor care vin în contact cu produsul. Trebuie luate în considerare și părțile echipamentului, care nu vin în contact cu produsul. Trebuie validate atât intervalele între utilizare și curățare, cât și cele dintre curățare și reutilizare. Trebuie determinate intervalele și metodele de curățare.
39. În cazul produselor și proceselor similare, pentru procedurile de curățare se acceptă selectarea unei game de produse și procese similare.  
Se va face un singur studiu de validare folosind situația „celui mai rău caz”, care să țină cont de punctele critice.
40. În mod normal, trebuie efectuate și dovedite a fi reușite trei aplicări consecutive ale procedurii de curățare, pentru a dovedi că metoda este validată.
41. Testarea „până este curat” nu se consideră o alternativă corespunzătoare pentru validarea curățării.
42. Se pot utiliza, în mod excepțional, produse care simulează proprietățile fizico-chimice ale substanțelor care trebuie îndepărtate, în locul substanțelor respective, dacă acestea sunt toxice sau periculoase.

**Controlul schimbărilor**

43. Trebuie să existe proceduri scrise care să descrie măsurile care trebuie luate, dacă se propune o schimbare referitoare la o materie primă, component intermediar, echipament de proces, mediul procesului (sau locului de fabricație), metoda de fabricație sau de testare, sau orice altă schimbare care poate afecta calitatea sau reproductibilitatea procesului. Procedurile de control al schimbărilor trebuie să asigure că sunt generate date suficiente, care să demonstreze că procesul revizuit va conduce la obținerea unui produs de calitate dorită, conform cu specificațiile aprobate.
44. Toate schimbările care pot afecta calitatea produsului sau reproductibilitatea procesului trebuie oficial solicitate, documentate și acceptate. Trebuie evaluat impactul posibil al schimbării facilităților, sistemelor și echipamentelor asupra produsului, incluzând analiza riscului. Trebuie determinată necesitatea de recalificare și revalidare precum și extinderea acestora.

**Revalidare**

45. Periodic, facilitățile, sistemele, echipamentele și procesele, inclusiv curățarea, trebuie evaluate pentru a se confirma că acestea rămân validate. Acolo unde nu s-au făcut modificări semnificative față de statutul validat, este suficientă pentru revalidare o verificare a evidențelor, pentru a se stabili dacă facilitățile, sistemele, echipamentele și procesele îndeplinesc cerințele pentru a fi revalidate.

**Glosar**

În cele ce urmează sunt definiți termenii utilizați în prezenta anexă, referitori la calificare și validare, care nu apar în glosarul ghidului curent BPF.

**Analiza riscului**

Metodă de evaluare și caracterizare a parametrilor critici în funcționarea unui echipament sau proces.

**Calificarea instalării**

Verificarea, pe bază de documente, care atestă că facilitățile, sistemele și echipamentele instalate sau modificate, sunt conforme cu proiectul aprobat și cu recomandările fabricantului.

**Calificarea performanțelor**

Verificarea, pe bază de documente, care atestă că facilitățile sistemele și echipamentele conectate împreună, pot funcționa eficient și reproductibil, conform metodelor aprobate pentru proces și a specificațiilor produsului.

**Calificarea operațională**

Verificarea, pe bază de documente, care atestă că facilitățile sistemele și echipamentele instalate sau modificate, operează în limitele stabilite anticipat.

**Calificarea proiectării**

Verificarea, pe bază de documente, care atestă că proiectul propus pentru facilități, sisteme și echipamente este corespunzător scopului propus.

**„Cazul cel mai rău”**

O condiție, sau un set de condiții care include limitele superioare și inferioare și circumstanțele procesării, prevăzute în procedurile standard de operare, care asigură cea mai mare șansă de eșec a procesului sau a produsului, în comparație cu condițiile ideale. Astfel de condiții nu induc neapărat un eșec de proces sau produs.

**Controlul schimbării**

Un sistem oficial prin care reprezentanți calificați aparținând unor discipline corespunzătoare verifică schimbările propuse sau pe cele actuale, care pot afecta statutul validat al facilităților, sistemelor, echipamentelor sau proceselor. Scopul este de a determina necesitatea unei acțiuni care să asigure și să documenteze că sistemul este menținut în starea validată.

**Produs simulat**

Un material care aproximează îndeaproape caracteristicile fizice și, unde este practic, pe cele chimice (de ex. vâscozitate, dimensiunea particulelor, pH etc.) ale produsului supus validării. În multe cazuri, aceste caracteristici pot fi satisfăcute prin fabricarea unei serii de produs placebo.

**Revalidarea**

O repetare a procesului de validare care asigură că schimbările în proces/echipament, introduse în acord cu procedurile de control al schimbărilor, nu afectează negativ caracteristicile procesului și calitatea produsului.

**Validarea concurentă**

Validarea realizată în timpul fabricației de rutină a produselor care se intenționează a fi comercializate.

***Validarea curățării***

Dovada, pe bază de documente, a faptului că o procedură de curățenie aprobată va furniza echipament corespunzător pentru procesarea medicamentului.

***Validarea procesului***

Evidența, pe bază de documente care atestă că procesul, condus la parametrii stabiliți, se desfășoară eficient și reproductibil pentru a fabrica medicamente care să se încadreze în specificațiile și caracteristicile de calitate prestabilite.

***Validarea prospectivă***

Validarea desfășurată înaintea începerii activității de fabricație de rutină a produselor care se intenționează a fi comercializate.

***Validarea retrospectivă***

Validarea unui proces al unui produs care a fost deja comercializat, pe baza datelor acumulate referitoare la fabricația, testarea și controlul seriei.

***ANEXA 16******CERTIFICAREA DE CĂTRE O PERSOANĂ CALIFICATĂ ȘI ELIBERAREA SERIEI******1. Scop***

- 1.1. Prezenta anexă la Ghidul BPF pentru medicamente oferă îndrumări privind certificarea de către o persoană calificată și eliberarea seriei în cadrul comunității europene (CE) sau Spațiului Economic European (SEE) a medicamentelor care dețin o autorizație de punere pe piață sau sunt destinate exportului. Cerințele legislative relevante sunt incluse în Articolul 760 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul.
- 1.2. Prezenta anexă se referă în special la acele cazuri în care o serie are diferite etape de fabricație sau testare efectuate în locuri diferite sau de către fabricanți diferiți și în cazul în care o serie de produs intermediar sau vrac este divizată în mai multe serii de produs finit. De asemenea, se referă și la eliberarea seriilor importate în CE/SEE din țări terțe, indiferent dacă există sau nu un acord de recunoaștere mutuală între Statele membre ale UE și țara terță. Prezentul ghid se poate aplica de asemenea și medicamentelor pentru investigație clinică pentru care pot exista prevederi legale specifice și, mai ales, anexa 13 a prezentului ghid.
- 1.3. Prezenta anexă nu descrie, toate acordurile posibile care sunt acceptate din punct de vedere legal. De asemenea, nu se referă la eliberarea seriei de către autoritatea competentă care poate fi specificată pentru anumite produse din sânge și imunologice în acord cu Art. 821 și 822 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul.
- 1.4. Prevederile de bază referitoare la eliberarea seriei unui produs sunt definite de către autorizația sa de punere pe piață. Aceste prevederi nu pot fi substituite de prezenta anexă.

***2. Principii***

- 2.1. Fiecare serie de produs finit trebuie să fie certificată de către o persoană calificată din CE/SEE înainte de a fi eliberată pentru vânzare în CE/SEE sau pentru export.
- 2.2. Scopul controlării seriei în acest fel este:

- de a asigura că seria a fost fabricată și verificată în acord cu cerințele autorizației sale de punere pe piață, principiilor și liniilor directoare ale BPF din România sau ale BPF dintr-o țară terță recunoscută ca fiind echivalentă de către un acord de recunoaștere mutuală și oricăror alte cerințe legale, înainte de a fi comercializată și,
- în cazul în care o deficiență trebuie să fie investigată sau o serie să fie retrasă, de a asigura că persoana calificată care a certificat seria și înregistrările relevante sunt ușor de identificat.

### **3. Introducere**

- 3.1 Fabricația, incluzând testarea calității unei serii de medicament are loc în etape care pot fi efectuate în locuri diferite și de către fabricanți diferiți. Fiecare etapă trebuie efectuată în acord cu respectiva autorizație de punere pe piață, cu BPF și cu legislația națională în vigoare și trebuie luată în considerare de către persoana calificată care certifică seria de produs finit înainte de eliberarea pe piață.
- 3.2 Totuși, în industrie nu este totdeauna posibil ca o singură persoană calificată să fie implicată îndeaproape în fiecare etapă de fabricație. În consecință, poate fi necesar ca persoana calificată care certifică o serie de produs finit să se bazeze parțial pe sfatul și deciziile altora. Înainte de a face acest lucru trebuie să se asigure că încrederea sa este bine fundamentată, fie prin cunoașterea personală fie prin confirmarea de către o altă persoană calificată din cadrul unui sistem al calității care a fost acceptat.
- 3.3 Atunci când anumite etape de fabricație au loc într-o țară terță este totuși o cerință ca fabricația și controlul să fie în acord cu autorizația de punere pe piață, fabricantul să fie autorizat în acord cu legile statului respectiv și fabricația să se facă în conformitate cu BPF, cel puțin echivalentă cu cea din CE.
- 3.4 Anumite cuvinte folosite în prezenta anexă au anumite sensuri atribuite, așa cum sunt definite în glosar.

### **4. Generalități**

- 4.1 O serie de produs finit poate avea diferite etape de fabricație, import, testare și depozitare înainte de eliberare, efectuate în locuri diferite. Fiecare loc trebuie să fie aprobat prin una sau mai multe autorizații de fabricație și trebuie să aibă la dispoziția sa cel puțin o persoană calificată. Totuși, indiferent de numărul de locuri implicate, corecta fabricație a unei anumite serii de produs, trebuie să fie responsabilitatea totală a persoanei calificate care certifică eliberarea produsului finit.
- 4.2 Serii diferite ale unui produs pot fi fabricate sau importate și eliberate în locuri diferite din CE/SEE. De exemplu, o autorizație de punere pe piață comunitară poate nominaliza locuri de eliberare a seriei în mai mult de un stat membru, iar o autorizație națională poate de asemenea, să nominalizeze mai multe locuri pentru eliberare. În acest caz, deținătorul autorizației de punere pe piață și al fiecărui loc autorizat să elibereze seriile de produs trebuie să fie capabili să identifice locul în care orice serie particulară a fost eliberată și persoana calificată care a fost responsabilă de certificarea acelei serii.
- 4.3 Persoana calificată care certifică o serie de produs finit înainte de eliberare poate face acest lucru pe baza propriilor cunoștințe privind toate facilitățile și procedurile folosite, a experienței persoanelor implicate și a sistemului calității în cadrul căruia operează acestea. Alternativ, persoana calificată se poate baza pe confirmarea de către una sau mai multe persoane calificate a conformității diferitelor etape intermediare de fabricație din cadrul sistemului calității acceptat.  
Această confirmare de către o altă persoană calificată trebuie să fie documentată și trebuie să identifice clar aspectele care au fost confirmate. Trebuie să existe un acord scris care să definească aceste prevederi sistematice.

- 4.4 Acordul menționat mai sus este necesar ori de câte ori o persoană calificată dorește să se bazeze pe confirmarea altei persoane calificate. Acordul trebuie să fie în conformitate cu Capitolul 7 al prezentului ghid. Persoana calificată care certifică seria de produs finit trebuie să se asigure că prevederile acordului sunt verificate. Forma acestui acord trebuie să fie adecvată relației dintre părți; de exemplu o procedură standard de operare în cadrul unei companii sau un contract oficial între companii diferite chiar dacă acestea fac parte din același grup.
- 4.5 Acordul trebuie să includă obligația furnizorului unui produs vrac sau intermediar de a anunța beneficiarul/beneficiarii asupra oricăror deviații, rezultate în afara specificațiilor, neconformități privind BPF, investigații, reclamații, sau alte probleme care trebuie luate în considerare de către persoana calificată care este responsabilă cu certificarea seriei de produs finit.
- 4.6 Atunci când pentru înregistrarea certificării și pentru eliberarea seriei se folosește un sistem computerizat, trebuie ținut cont de anexa 11 a prezentului ghid.
- 4.7 Certificarea unei serii de produs finit în ceea ce privește conformitatea cu o autorizație de punere pe piață relevantă de către o persoană calificată din CE/SEE nu trebuie să se repete dacă această serie rămâne în CE/SEE.
- 4.8 Indiferent de acordurile particulare existente privind certificarea și eliberarea seriilor, trebuie întotdeauna să fie posibilă identificarea și retragerea fără întârzieri a tuturor produselor care pot deveni periculoase printr-o neconformitate de calitate a seriei.

## **5. Testarea seriei și eliberarea medicamentelor fabricate în CE/SEE**

- 5.1 *Toată fabricația se desfășoară într-un singur loc autorizat*  
Atunci când toată fabricația și controlul se desfășoară într-un singur loc, efectuarea anumitor verificări și controale poate fi delegată altora, dar persoana calificată din acel loc care certifică seria de produs finit trebuie în mod normal să aibă responsabilitatea aceasta în cadrul unui sistem al calității definit. Alternativ, totuși persoana calificată poate lua în considerare confirmarea etapelor intermediare de către alte persoane calificate din acel loc, care sunt responsabile pentru acele etape.
- 5.2 *Diferite etape de fabricație se desfășoară în locuri diferite din cadrul aceleiași companii*  
Atunci când diferite etape de fabricație a unei serii se desfășoară în locuri diferite din cadrul aceleiași companii (care pot face sau nu obiectul aceleiași autorizații de fabricație), o persoană calificată trebuie să fie responsabilă pentru fiecare etapă. Certificarea seriei de produs finit trebuie făcută de o persoană calificată a deținătorului autorizației de fabricație responsabil pentru eliberarea seriei pe piață, care își poate asuma personal responsabilitatea pentru toate etapele sau poate lua în considerare confirmarea primelor etape de către persoana calificată responsabilă pentru acele etape.
- 5.3 *Anumite etape intermediare sunt contractate unei companii diferite*  
Una sau mai multe etape de fabricație și control pot fi contractate unui deținător de autorizație de fabricație într-o altă companie. O persoană calificată a furnizorului de contract poate lua în considerare confirmarea etapelor relevante de către o persoană calificată a beneficiarului de contract, dar este responsabilă să se asigure că această activitate se efectuează conform termenilor contractului scris. Seria de produs finit trebuie certificată de o persoană calificată a deținătorului autorizației de fabricație responsabil cu eliberarea seriei pe piață.
- 5.4 *Dintr-o serie de produs vrac se obțin în locuri diferite mai multe serii de produs finit care sunt eliberate conform unei singure autorizații de punere pe piață. Acest lucru se poate întâmpla, de exemplu pentru o autorizație de punere pe piață națională, când totalitatea locurilor sunt într-un stat membru sau, pentru o autorizație de punere pe piață comunitară când locurile sunt în mai mult de un stat membru.*

5.4.1 O alternativă este ca o persoană calificată a deținătorului autorizației de fabricație a seriei de produs vrac să certifice toate seriile de produs finit înainte de eliberare lor pe piață. Făcând acest lucru, poate, fie să-și asume responsabilitatea pentru toate etapele de fabricație, fie să ia în considerare confirmarea obținerii produselor finite de către o persoană calificată de la locul de obținere a acestora.

5.4.2 O altă alternativă este ca certificarea fiecărei serii de produs finit înainte de eliberarea pe piață să fie efectuată de o persoană calificată a fabricantului care a efectuat operația finală de obținere a produsului finit. Făcând acest lucru, persoana calificată poate fie să-și asume personal responsabilitatea pentru toate etapele de fabricație, fie să ia în considerare confirmarea seriei de produs vrac de către o persoană calificată a fabricantului seriei vrac.

5.4.3 În toate situațiile de obținere a produselor finite în locuri diferite sub o singură autorizație de punere pe piață, trebuie să existe o persoană, în mod normal persoana calificată a fabricantului seriei de produs vrac, care are toată responsabilitatea pentru toate seriile de produs finit eliberate, derivate dintr-o serie de produs vrac. Sarcina acestei persoane este să se informeze asupra tuturor problemelor de calitate raportate pentru oricare din seriile de produs finit și să coordoneze orice acțiuni necesare ivite ca urmare a unor probleme legate de seria de produs vrac.

Deoarece numerele de serie ale produsului vrac și ale produsului finit nu sunt în mod necesar aceleași, trebuie să existe o legătură documentată între cele două numere astfel încât să se poată stabili istoricul lor.

5.5 *Dintr-o serie de produs vrac se obțin în locuri diferite mai multe serii de produs finit care sunt eliberate conform unor autorizații de punere pe piață diferite. Acest lucru se poate întâmpla de exemplu, atunci când o organizație multinațională deține autorizații de punere pe piață naționale pentru un produs în mai multe state membre sau când un fabricant de generice achiziționează produse vrac pe care le ambalează și eliberează pentru vânzare sub propria sa autorizație de punere pe piață.*

5.5.1 O persoană calificată a fabricantului care face ambalarea și care certifică seria de produs finit poate, fie să-și asume personal responsabilitatea pentru toate etapele de fabricație, fie să ia în considerare confirmarea seriei de produs vrac de către o persoană calificată a fabricantului de produs vrac.

5.5.2 Orice problemă identificată în oricare din seriile de produs finit, care ar fi putut să apară în seria de produs vrac trebuie comunicată persoanei calificate responsabile pentru confirmarea seriei de produs vrac, care trebuie să ia toate măsurile necesare referitoare la toate seriile de produs finit fabricate din seria de produs vrac suspectată. Această prevedere trebuie definită într-un acord scris.

5.6 *O serie de produs finit este achiziționată și eliberată pe piață de către un deținător de autorizație de fabricație în acord cu propria sa autorizație de punere pe piață. Acest lucru se poate întâmpla, de exemplu, atunci când o companie care furnizează produse generice și deține o autorizație de punere pe piață pentru produse fabricate de altă companie, achiziționează produse finite care nu au fost certificate conform autorizației sale de punere pe piață și le eliberează sub propria sa autorizație de fabricație, în acord cu propria sa autorizație de punere pe piață.*

În această situație o persoană calificată a cumpărătorului trebuie să certifice seria de produs finit înainte de eliberare. Făcând acest lucru poate, fie să-și asume responsabilitatea pentru toate etapele de fabricație, fie să ia în considerare confirmarea seriei de către o persoană calificată a vânzătorului fabricant.

5.7 *Laboratorul de control al calității și locul de fabricație dețin autorizații de fabricație diferite.*



O persoană calificată care certifică o serie de produs finit poate, fie să-și asume responsabilitatea pentru testarea de laborator, fie să ia în considerare confirmarea de către o altă persoană calificată a testelor și rezultatelor. Nu este necesar ca celălalt laborator și persoana calificată să fie în același stat membru cu deținătorul de autorizație de fabricație care eliberează seria. În absența unei astfel de confirmări, persoana calificată trebuie să dețină cunoștințe solide referitoare la controlul de laborator și la procedurile relevante ale produsului finit pe care îl certifică.

## **6. Testarea și eliberarea seriei medicamentelor importate dintr-o țară terță**

### **6.1 Generalități**

6.1.1 Importul produselor finite trebuie efectuat de către un importator așa cum este definit în glosarul prezentei anexe.

6.1.2 Fiecare serie de produs finit importată trebuie să fie certificată de o persoană calificată a importatorului înainte de eliberarea pentru vânzare în CE/SEE.

6.1.3 Probe din fiecare serie de produs trebuie să fie testate în CE/SEE înainte de certificarea seriei de produs finit de către o persoană calificată, cu excepția cazurilor când un acord de recunoaștere mutuală între CE și țara terță (de văzut secțiunea 7) este operațional. Importul și testarea nu este obligatoriu să se realizeze în același stat membru.

6.1.4 Îndrumările din prezenta secțiune trebuie de asemenea să se aplice unde este cazul și importului produselor parțial fabricate.

### **6.2 O serie întregă sau o parte a unei serii dintr-un medicament este importată.**

Seria întregă sau partea din serie trebuie să fie certificată de o persoană calificată a importatorului înainte de eliberare. Această persoană calificată poate lua în considerare confirmarea verificării, prelevării sau testării seriei importate de către o persoană calificată a altui deținător de autorizație de fabricație (de ex. din CE/SEE).

### **6.3 O parte a seriei de produs finit este importată după ce o altă parte a aceleiași serii a fost importată anterior la același sau într-un loc diferit.**

6.3.1 O persoană calificată a importatorului care primește o parte ulterioară a seriei poate lua în considerare testarea și certificarea de către o persoană calificată care a eliberat prima parte a seriei. În această situație, persoana calificată trebuie să se asigure, cu dovezi, că cele două părți provin într-adevăr din aceeași serie, că cea de-a doua parte a fost transportată în aceleași condiții cu prima și că probele care au fost testate sunt reprezentative pentru întreaga serie.

6.3.2 Condițiile de la punctul 6.3.1 sunt cel mai probabil întâlnite atunci când fabricantul dintr-o țară terță și importatorul/importatorii din CE/SEE aparțin aceleiași organizații care operează în cadrul unui sistem de asigurare a calității al corporației. Dacă persoana calificată nu poate asigura respectarea condițiilor de la punctul 6.3.1, fiecare parte a seriei trebuie tratată ca o serie separată.

6.3.3 Când sunt eliberate părți diferite ale unei serii pe baza aceleiași autorizații de punere pe piață, o persoană, în mod normal persoana calificată a importatorului primei părți a seriei, trebuie să-și asume întreaga responsabilitate de a asigura că sunt păstrate înregistrări referitoare la importul tuturor părților din acea serie și că distribuția tuturor părților seriei poate fi urmărită în CE/SEE. Persoana calificată trebuie să cunoască orice probleme de calitate raportate în legătură cu orice parte a seriei și trebuie să coordoneze orice acțiuni necesare referitoare la aceste probleme și la rezolvarea lor.

Acest aspect trebuie reglementat printr-un acord scris între toți importatorii implicați.

#### 6.4 *Locul de prelevare pentru testare este în CE/SEE.*

6.4.1 Probele trebuie să fie reprezentative pentru serie și trebuie să fie testate în CE/SEE. Pentru a reprezenta seria, este de preferat ca prelevarea să fie făcută în timpul procesării din țara terță. De exemplu, probe pentru testarea sterilității pot fi prelevate cel mai bine în timpul operației de umplere. Totuși pentru a reprezenta o serie după depozitare și transport, trebuie luate unele probe și după primirea seriei în CE/SEE.

6.4.2 Atunci când orice probe se prelevează în țara terță, acestea trebuie să fie transmise în aceleași condiții ca și seria pe care o reprezintă, sau, dacă sunt transmise separat, trebuie să se demonstreze că probele sunt încă reprezentative pentru serie, de exemplu prin definirea și monitorizarea condițiilor de depozitare și transport. Atunci când persoana calificată dorește să se bazeze pe testarea probelor prelevate în țara terță, acest lucru trebuie justificat pe baze tehnice.

#### 7. *Testarea seriei și eliberarea medicamentelor importate dintr-o țară terță cu care CE are un acord de recunoaștere mutuală (ARM)*

7.1 Cu excepția cazului în care se specifică în acord, un ARM nu anulează cerința ca o persoană calificată din CE/SEE să certifice a serie înainte de eliberarea sa spre vânzare sau distribuție în CE/SEE. Totuși, în funcție de detaliile particulare ale aceluși acord, persoana calificată a importatorului se poate baza pe confirmarea fabricantului că seria a fost produsă și testată în acord cu autorizația sa de punere pe piață și cu BPF din țara terță, nemaifiind necesară repetarea testării. Persoana calificată poate certifica seria pentru eliberare atunci când este mulțumit cu această confirmare și când seria a fost transportată în condițiile cerute și a fost recepționată și depozitată în CE/SEE de către un importator așa cum este definit în secțiunea 8.

7.2 Alte proceduri, inclusiv cele pentru recepția și certificare a unor părți diferite de serie la momente diferite și/sau la locuri diferite, trebuie să fie la fel cu cele descrise în secțiunea 6.

#### 8. *Sarcinile de rutină ale persoanei calificate*

8.1 Înainte de certificarea unei serii în vederea eliberării, persoana calificată trebuie să se asigure, ținând cont de îndrumările anterioare, că cel puțin următoarele cerințe au fost îndeplinite:

- a. seria și fabricația sa sunt în conformitate cu prevederile autorizației de punere pe piață (inclusiv autorizația necesară pentru import unde este cazul);
- b. fabricația s-a efectuat în acord cu BPF sau, în cazul unei serii importate dintr-o țară terță, în acord cu standarde BPF cel puțin echivalente cu BPF din CE.
- c. principalele procese de fabricație și de testare au fost validate; s-au luat în considerare condițiile actuale de fabricație și înregistrările fabricației;
- d. orice deviații sau schimbări planificate în fabricație sau controlul calității au fost autorizate de persoane responsabile în acord cu un sistem definit. Orice schimbări care necesită variații ale autorizațiilor de punere pe piață sau de fabricație au fost anunțate și autorizate de autoritatea competentă;
- e. toate verificările și testările necesare au fost efectuate, incluzând orice prelevări, inspecție, teste și verificări suplimentare inițiate din cauza deviațiilor sau schimbărilor planificate;
- f. toată documentația de fabricație și control necesară a fost completată și aprobată de persoanele autorizate pentru acest scop;
- g. toate auditurile au fost efectuate conform sistemului de asigurare a calității;

- h. în plus, persoana calificată trebuie să țină seama și de alți factori pe care îi cunoaște și care sunt relevanți pentru calitatea seriei.  
O persoană calificată poate avea și alte sarcini suplimentare, în acord cu legislația națională sau procedurile administrative.
- 8.2 O persoană calificată care confirmă respectarea unei etape intermediare de fabricație, așa cum se descrie în punctul 4.3, are aceleași obligații ca cele menționate mai sus referitor la acea etapă, cu excepția cazului în care există alte prevederi în acordul dintre persoanele calificate.
- 8.3 O persoană calificată trebuie să fie la curent cu toate noutățile privind progresul tehnic și științific și cu schimbările în managementul calității relevante pentru produsele pe care trebuie să le certifice.
- 8.4 Dacă o persoană calificată este desemnată să certifice o serie dintr-un produs cu care nu este familiarizată, de exemplu deoarece fabricantul pentru care lucrează introduce o nouă gamă de produse sau deoarece începe să lucreze pentru un alt fabricant, trebuie mai întâi să se asigure că are cunoștințele și experiența relevante pentru a îndeplini această sarcină.

## **9. Glosar**

Anumite cuvinte sau expresii din prezenta anexă sunt folosite cu un anumit înțeles, definit mai jos. De asemenea, trebuie să se facă referire și la glosarul din partea generală a ghidului.

### ***Acord de recunoaștere mutuală (ARM)***

„Aranjamentele adecvate” între CE și țara exportatoare menționate în art. 760 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII – Medicamentul.

### ***Certificarea unei serii de produs finit***

Certificarea într-un registru sau un document echivalent de către persoana calificată definită în art. 760 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul, înainte ca o serie să fie eliberată pentru vânzare sau distribuție.

### ***Confirmare***

O declarație scrisă care atestă că un proces sau o testare au fost efectuate în acord cu BPF și cu autorizația de punere pe piață relevantă, așa cum se menționează în acordul scris cu persoana calificată responsabilă cu certificarea seriei de produs finit înainte de eliberare.

### ***Importator***

Deținătorul autorizației definite în art. 748 alin. (3) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul pentru importul medicamentelor din țări terțe.

### ***Persoană Calificată***

Persoana definită conform art. 757 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul.

### ***Serie de produs finit***

De văzut definiția din glosarul ghidului BPF. În contextul prezentei anexe, termenul definește, în particular, seria de produs în ambalajul său final pentru eliberarea pe piață.

### *Serie de produs vrac*

O serie de produs, cu mărimea descrisă în dosarul de autorizare de punere pe piață, fie gata pentru ambalare în recipiente finale, fie în recipiente individuale gata pentru ambalare în ambalajele finale. (O serie de produs vrac poate, de exemplu, să fie o cantitate vrac dintr-un produs lichid, o formă solidă dozată cum sunt comprimatele sau capsulele, sau fiole umplute).

## **ANEXA 17**

### **ELIBERAREA PARAMETRICĂ**

#### **1. Principiu**

- 1.1 Definiția eliberării parametrice utilizată în prezenta anexă, se bazează pe cea propusă de Organizația Europeană pentru Calitate: „Un sistem de eliberare care conferă siguranța că produsul este de calitate intenționată, pe baza informațiilor colectate pe parcursul procesului de fabricație și a conformității cu cerințele BPF specifice referitoare la eliberarea parametrice”.
- 1.2 Eliberarea parametrice trebuie să se conformeze cerințelor de bază ale BPF, anexelor aplicabile și următoarelor linii directoare.

#### **2. Eliberarea parametrice**

- 2.1 Este recunoscut faptul că un set cuprinzător de teste și controale în proces poate furniza o siguranță mai mare că produsul finit îndeplinește specificația, decât testarea produsului finit.
- 2.2 Eliberarea parametrice poate fi autorizată pentru anumiți parametri specifici ca o metodă alternativă la testarea de rutină a produselor finite. Autorizarea pentru eliberarea parametrice trebuie acordată, refuzată sau retrasă în comun de către cei responsabili cu evaluarea produselor și inspectorii BPF.

#### **3. Eliberarea parametrice pentru medicamente sterile**

- 3.1 Această secțiune se referă numai la eliberarea parametrice care implică eliberarea de rutină a produselor finite fără efectuarea unui test de sterilitate. Eliminarea testului de sterilitate este valabilă numai prin demonstrarea cu succes a faptului că au fost îndeplinite condiții de sterilizare predeterminate, validate.
- 3.2 Un test de sterilitate oferă numai prilejul detectării unui eșec major al sistemului de asigurare a sterilității provocat de limitările statistice ale metodei.
- 3.3 Eliberarea parametrice poate fi autorizată dacă datele care demonstrează procesarea corectă a seriei furnizează suficientă siguranță prin ele însele că procesul proiectat și validat să asigure sterilitatea produsului a fost realizat.
- 3.4. În prezent, eliberarea parametrice poate fi aprobată numai pentru produse sterilizate în recipientul final.
- 3.5 Metodele de sterilizare care utilizează abur, căldură uscată și radiații ionizante, în acord cu cerințele Farmacopeii Europene, pot fi luate în considerare pentru eliberarea parametrice.
- 3.6 Este puțin probabil ca un produs complet nou să fie considerat corespunzător pentru eliberarea parametrice deoarece o perioadă cu rezultate satisfăcătoare ale testului de sterilitate va fi parte a criteriilor de acceptabilitate. Pot exista cazuri în care un produs

- nou este numai o variație minoră, din punct de vedere al asigurării sterilității și pot fi considerate ca relevante date existente ale testului de sterilitate pentru alte produse.
- 3.7 Trebuie realizată o analiză a riscului sistemului de asigurare a sterilității, orientată pe o evaluare a eliberării produselor nesterilizate.
  - 3.8 Fabricantul trebuie să aibă un istoric al conformității cu BPF.
  - 3.9 Istoria non-sterilității produselor și al rezultatelor testelor de sterilitate realizate pe produsul în cauză, împreună cu produse procesate prin același sistem de asigurare a sterilității sau unul similar trebuie luate în considerare când se evaluează conformitatea cu BPF.
  - 3.10 Un inginer calificat, cu experiență în asigurarea sterilității și un microbiolog calificat trebuie în mod normal să fie prezenți în locul de producție și sterilizare.
  - 3.11 Proiectarea și validarea inițială a produsului trebuie să asigure că integritatea poate fi menținută în toate condițiile relevante.
  - 3.12 Sistemul de control al schimbării trebuie să ceară analiza schimbării, de către personalul de asigurare a sterilizării.
  - 3.13 Trebuie să existe un sistem pentru a controla contaminarea microbiologică a produsului înainte de sterilizare.
  - 3.14 Nu trebuie să existe nici o posibilitate de amestecări între produsele sterilizate și cele nesterilizate. Bariere fizice sau sisteme electronice validate pot furniza o astfel de siguranță.
  - 3.15 Înregistrările sterilizării trebuie verificate în ceea ce privește conformitatea cu specificația, de către cel puțin două sisteme independente. Aceste sisteme pot fi constituite din două persoane sau dintr-un sistem computerizat validat și o persoană.
  - 3.16 Următoarele aspecte adiționale trebuie confirmate înainte de eliberarea fiecărei serii de produs:
    - Toate întreținerile planificate și verificările de rutină au fost finalizate în sterilizatorul utilizat.
    - Toate reparațiile și modificările au fost aprobate de către inginerul de asigurare a sterilității și de către microbiolog.
    - Toate instrumentele au fost calibrate.
    - Sterilizatorul are o validare la zi pentru încărcătura de produs procesată.
  - 3.17. După ce eliberarea parametrică a fost acordată, deciziile de eliberare sau respingere a unei serii trebuie să se bazeze pe specificații aprobate. Neconformitatea cu specificația pentru eliberarea parametrică nu poate fi anulată de un test de sterilitate acceptabil.

#### **4. Glosar**

##### ***Eliberare parametrică***

Un sistem de eliberare care oferă siguranța că produsul este de calitate intenționată, pe baza informațiilor colectate pe parcursul procesului de fabricație și a conformității cu cerințele BPF specifice referitoare la eliberarea parametrică.

##### ***Sistem de asigurare a sterilității***

Suma totală a măsurilor luate pentru a asigura sterilitatea produselor. Pentru produsele sterilizate în recipient final acestea includ în general următoarele etape:

- a) proiectarea produsului;
- b) cunoașterea și, dacă este posibil, controlul contaminării microbiologice a materiilor prime și a adjuvanților (de exemplu gaze și lubrifianți);
- c) controlul contaminării procesului de fabricație pentru a evita pătrunderea și multiplicarea microorganismelor în produs. Aceasta se realizează de obicei prin curățarea și igienizarea suprafețelor de contact cu produsul, prin prevenirea contaminării purtate de aer prin manipulare în camere curate, prin includerea limitelor de timp pentru controlul procesului și, dacă este aplicabil, prin etape de filtrare;

- d) prevenirea intersectării dintre fluxurile de produse sterile și ne-sterile;
- e) menținerea integrității produsului;
- f) procesul de sterilizare;
- g) ansamblul sistemului calității care conține sistemul de asigurare a sterilității, de exemplu controlul schimbării, instruire, proceduri scrise, verificări ale eliberării, întreținere preventivă planificată, modul de analiză a eșecului, prevenirea erorii umane, validarea, calibrarea etc.

## ANEXA 19

### PROBE DE REFERINȚĂ ȘI CONTRAPROBE

#### 1. Scop

- 1.1 Prezenta anexă la ghidul BPF pentru medicamente oferă îndrumări privind luarea și păstrarea probelor de referință de materii prime, materiale de ambalare sau produse finite și de contraprobe de produs finit.
- 1.2 Cerințe specifice pentru medicamentele pentru investigație clinică sunt prevăzute în Anexa 13 a ghidului.

#### 2. Principiu

- 2.1 Probele se păstrează în două scopuri: în primul rând, pentru a furniza o probă pentru testarea analitică și, în al doilea rând, pentru a furniza o mostră din produsul finit. Probele se pot încadra astfel în 2 categorii:

*Probă de referință:* o probă dintr-o serie de materie primă, material de ambalare sau produs finit, care este păstrată cu scopul de a fi analizată în cazul în care această necesitate apare în timpul perioadei de valabilitate a seriei respective. În cazul în care stabilitatea permite, trebuie păstrate probe de referință din etapele intermediare critice (de ex. cele care necesită testare analitică și eliberare) sau din produsul intermediar care este transportat în exterior, ieșind de sub controlul fabricantului.

*Contraprobă:* o probă constând într-o unitate complet ambalată dintr-o serie de produs finit. Este păstrată în scopuri de identificare. De exemplu, modul de prezentare, ambalare, etichetare, prospectul cu informații pentru pacient, numărul seriei, data de expirare dacă această necesitate apare în perioada de valabilitate a seriei respective. Pot exista circumstanțe excepționale, când această cerință poate fi îndeplinită fără păstrarea de probe duble, de exemplu atunci când cantități mici dintr-o serie sunt ambalate pentru piețe diferite sau când se fabrică medicamente foarte scumpe.

Pentru produsele finite, în multe cazuri probele de referință și contraprobele vor fi prezentate în mod identic cu unitatea ambalată complet. În asemenea situații, probele de referință și contraprobele pot fi considerate a fi interschimbabile.

- 2.2 Este necesar ca fabricantul, importatorul sau locul de eliberare a seriei, așa cum se precizează în secțiunile 7 și 8, să păstreze probe de referință și/sau contraprobe din fiecare serie de produs finit și fabricantul să păstreze o probă de referință dintr-o serie de materie primă (cu unele excepții – de văzut punctul 3.2 de mai jos) și/sau de produs intermediar. Fiecare loc de ambalare trebuie să păstreze probe de referință din fiecare serie de materiale de ambalare primară și materiale de ambalare inscripționate. Materialele inscripționate care sunt disponibile ca parte componentă a contraprobei și/sau probei de referință a produsului finit pot fi acceptate.

- 2.3 Probele de referință și/sau contraprobele servesc ca înregistrare a seriei de produs finit sau materie primă și pot fi evaluate în cazul, de exemplu, al unei reclamații privind calitatea unei forme dozate, al unei probleme referitoare la conformitatea cu autorizația de punere pe piață, al unei probleme privind etichetarea/ambalarea sau al unui raport de farmacovigilență.
- 2.4 Înregistrări privind trasabilitatea probelor trebuie păstrate și puse la dispoziția autorității competente pentru verificare.

### **3. Durata de păstrare**

- 3.1 Probele de referință și contraprobele din fiecare serie de produs finit trebuie păstrate cel puțin un an după data de expirare. Proba de referință trebuie păstrată în ambalajul său primar sau în ambalaj compus din același material ca recipientul primar în care produsul este pus pe piață.
- 3.2 Probele de materii prime (altele decât solvenții, gazele sau apa folosită în procesul de fabricație) trebuie păstrate cel puțin doi ani după data de eliberare a produsului. Această perioadă poate fi scurtată dacă perioada de stabilitate a materialului, așa cum este indicată în specificația relevantă, este mai scurtă. Materialele de ambalare trebuie păstrate pe perioada de valabilitate a produsului finit respectiv.

### **4. Cantitatea probelor de referință și a contraprobelor**

- 4.1 Probele de referință trebuie să fie în cantitate suficientă pentru a permite efectuarea, în cel puțin două ocazii, a controalelor analitice complete ale seriei, în conformitate cu dosarul de autorizare de punere pe piață care a fost evaluat și aprobat de către autoritatea/autoritățile competente relevante. În cazul în care acest lucru este necesar, trebuie folosite ambalaje nedeschise atunci când se efectuează fiecare set de controale analitice. Orice excepție propusă de la aceasta trebuie justificată și agreată de autoritatea competentă relevantă.
- 4.2 Dacă este cazul, trebuie urmate cerințele naționale referitoare la mărimea probelor de referință și dacă este necesar, a contraprobelor.
- 4.3 Probele de referință trebuie să fie reprezentative pentru seria de materie primă, produs intermediar sau produs finit din care sunt luate. Alte probe pot fi luate, de asemenea, pentru a monitoriza cea mai dificilă parte a unui proces (de ex. începutul sau sfârșitul unui proces). În cazul în care o serie este ambalată în două sau mai multe operații de ambalare distincte, cel puțin o contraprobă trebuie luată din fiecare operație de ambalare individuală. Orice excepție propusă de la aceasta trebuie justificată și agreată de autoritatea competentă relevantă.
- 4.4 Trebuie să se asigure că toate materialele și echipamentele analitice necesare sunt încă disponibile, sau pot fi ușor obținute, pentru a efectua toate testele din specificație un an după data de expirare a ultimei serii fabricate.

### **5. Condiții de depozitare**

- 5.1 Depozitarea probelor de referință ale produselor finite și ale substanțelor active trebuie făcută în acord cu Ghidul privind Declarația condițiilor de depozitare a medicamentelor și substanțelor active.
- 5.2 Condițiile de depozitare trebuie să fie în acord cu autorizația de punere pe piață (de ex. depozitare în frigider când este relevant).

### **6. Acorduri scrise**

- 6.1 Atunci când deținătorul autorizației de punere pe piață nu este aceeași entitate legală cu locul/locurile responsabil/responsabile de eliberarea seriei în cadrul SEE, responsabilitatea pentru luarea și păstrarea probelor de referință/contraprobelor trebuie definită într-un acord scris între cele 2 părți, în conformitate cu prevederile Capitolului 7 al ghidului de Bună Practică de Fabricație. Aceasta se aplică, de asemenea, atunci când orice activitate de

- fabricație sau eliberare a seriei se efectuează într-un alt loc față de cel care are întreaga responsabilitate a seriei pe piața din SEE, iar înțelegerile dintre diferitele locuri pentru luarea și păstrarea de probe de referință și contraprobe trebuie definite într-un acord scris.
- 6.2 Persoana calificată care certifică o serie în vederea comercializării trebuie să se asigure că toate probele de referință și contraprobele relevante sunt disponibile în orice moment. Când este necesar, prevederile pentru un astfel de acces trebuie definite într-un acord scris.
- 6.3 Atunci când mai mult de un loc de fabricație este implicat în fabricația produsului finit, existența acordurilor scrise este esențială pentru a controla luarea și localizarea probelor de referință și contraprobelor.

### **7. Probe de referință – aspecte generale**

- 7.1 Probele de referință sunt destinate analizelor și, deci, trebuie să fie în mod convenabil disponibile pentru un laborator cu metodologie validată. Pentru materiile prime folosite la fabricația medicamentelor în SEE, acesta este locul original de fabricație a produsului finit. Pentru produsele finite fabricate în SEE, acesta este locul original de fabricație.
- 7.2 Pentru produsele finite fabricate de un fabricant dintr-o țară din afara SEE:
- 7.2.1 Atunci când există un ARM operațional, probele de referință pot fi luate și depozitate la locul de fabricație. Acest lucru trebuie inclus într-un acord scris (așa cum se face referire în secțiunea 6 de mai sus) între importator/locul de eliberare a seriei și fabricantul situat în afara SEE.
- 7.2.2 Atunci când nu există un ARM operațional, probele de referință de medicament finit trebuie luate și depozitate la un fabricant autorizat localizat în SEE. Aceste probe trebuie luate în conformitate cu un acord scris între toate părțile implicate. Probele trebuie, de preferat, să fie depozitate în locația unde s-a efectuat testarea importului.
- 7.2.3 Probe de referință pentru materii prime și materiale de ambalare trebuie păstrate la locul de fabricație original unde au fost folosite la fabricarea medicamentului.

### **8. Contraprobe – aspecte generale**

- 8.1 O contraprobă trebuie să reprezinte o serie de produs finit așa cum este distribuită în SEE și poate fi necesar să fie examinată pentru a confirma caracteristici ne-tehnice privind conformitatea cu autorizația de punere pe piață sau cu legislația UE. În consecință, contraprobele trebuie în toate situațiile să se găsească în SEE. Este de preferat ca acestea să fie depozitate la locul unde persoana calificată care a certificat seria de produs finit este situată.
- 8.2 În acord cu punctul 8.1 de mai sus, atunci când există un ARM operațional și probele de referință sunt păstrate la un fabricant dintr-o țară din afara SEE (punctul 7.2.2 de mai sus), contraprobe separate trebuie păstrate în SEE.
- 8.3 Contraprobele trebuie depozitate în localurile unui fabricant autorizat pentru a fi ușor accesibile autorității competente.
- 8.4 Atunci când mai mult de un loc de fabricație din SEE este implicat în fabricația/importul/ambalarea/testarea/eliberarea seriei, responsabilitatea pentru luarea și depozitarea contraprobelor trebuie definită într-un acord scris între părțile implicate, în funcție de fiecare produs.

### **9. Probe de referință și contraprobe pentru produsele importate/distribuite paralel**

- 9.1 Atunci când ambalajul secundar nu este deschis, numai materialul de ambalare folosit trebuie păstrat, deoarece riscul de amestecare a produselor nu există sau este foarte mic.
- 9.2 Atunci când ambalajul secundar este deschis, de exemplu pentru a înlocui cutia sau prospectul cu informații pentru pacient, trebuie luată o contraprobă de produs pentru fiecare operație de ambalare, deoarece există un risc de amestecare a produsului în timpul procesului respectiv. Este important să se poată identifica ușor responsabilul în cazul unei



amestecări (fabricantul original sau ambalatorul importului paralel), deoarece acest lucru va influența extinderea oricărei retrageri ulterioare.

#### **10. Probe de referință și contraprobe în cazul închiderii fabricantului**

10.1 Atunci când un fabricant se închide și autorizația sa este returnată, revocată, sau când încetează să mai existe, este posibil ca multe serii neexpirate de medicamente fabricate de acel fabricant să rămână pe piață. Pentru ca aceste serii să rămână pe piață, fabricantul trebuie să aibă acorduri detaliate pentru transferul probelor de referință și al contraprobelor (și a documentației BPF relevante) către un loc de depozitare autorizat. Fabricantul trebuie să dovedească autorității competente că acordurile privind depozitarea sunt mulțumitoare și că probele pot, dacă este cazul, să fie ușor accesibile și analizate.

10.2 Dacă nu poate să facă toate acordurile necesare, fabricantul poate delega aceasta unui alt fabricant. Deținătorul autorizației de punere pe piață este responsabil de această delegare și de furnizarea tuturor informațiilor necesare autorității competente. În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie, în conexiune cu conformitatea acordurilor propuse pentru depozitarea probelor de referință și a contraprobelor, să se consulte cu autoritatea competentă din fiecare Stat Membru al UE în care orice serie încă neexpirată a fost pusă pe piață.

Aceste cerințe se aplică, de asemenea, și în eventualitatea închiderii unui fabricant localizat în afara SEE. În asemenea situații, importatorul are, în particular, responsabilitatea să se asigure că există acorduri mulțumitoare și că autoritatea/autoritățile competente este/sunt consultată/consultate.

## **GLOSAR**

În înțelesul prezentului ghid, termenii și noțiunile folosite au semnificațiile de mai jos. În alt context ei pot avea semnificații diferite.

#### **Agenți biologici**

Microorganisme, inclusiv cele obținute prin inginerie genetică, culturi de celule și endoparaziți, patogene sau nepatogene.

#### **Ambalare**

Toate operațiile, incluzând umplerea și etichetarea, pe care le suportă un produs vrac pentru a deveni un produs finit.

Notă: Umplerea sterilă nu trebuie privită în mod normal ca parte a ambalării, produsul vrac fiind umplut în recipiente primare, dar nu în ambalaj final.

#### **Bancă de celule**

*Sistem de bancă de celule:* Un sistem prin care loturi succesive dintr-un produs sunt fabricate prin cultivare în celule derivate din aceeași bancă de celule „mamă”. Pentru obținerea unei bănci de celule „de lucru” se folosește un număr de flacoane cu celule din banca de celule „mamă”. Sistemul de bancă de celule este validat pentru un nivel de trecere sau ca număr de dublări de populație superior celui obținut în timpul producției curente.

*Banca de celule „mamă”:* O cultură de celule (caracterizată complet) divizată în flacoane în cursul unei singure operații, procesate împreună astfel încât să se asigure omogenitatea și păstrate în condiții care să garanteze stabilitatea. De obicei, o bancă de celule „mamă” se păstrează la temperatura de - 70°C sau mai scăzută.

*Banca de celule „de lucru”*: O cultură de celule obținută din banca de celule „mamă” și destinată pregătirii producției de culturi de celule. De obicei, banca de celule „de lucru” se păstrează la temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  sau mai scăzută.

### **Biogenerator**

Un sistem închis, cum ar fi un fermentator, în care se introduc agenți biologici împreună cu alte materiale pentru a permite multiplicarea sau producerea de alte substanțe, prin reacție cu alte materiale. Biogeneratoarele au în general sisteme de reglare, control, conectare, adăugare și îndepărtare de materiale.

### **Calibrare**

Set de operații care stabilește, în condiții specifice, relația dintre valorile indicate de către un instrument sau sistem de măsură sau valorile reprezentate printr-o măsură materială și valorile corespunzătoare cunoscute ale unui standard de referință.

### **Calificare**

Acțiunea prin care se demonstrează că orice echipament funcționează corect și conduce în mod real la rezultatele așteptate. Conceptul de validare este uneori extins pentru a cuprinde și conceptul de calificare.

### **Carantină**

Statutul materiilor prime sau materialelor de ambalare, produselor intermediare, vrac sau finite, separate fizic sau prin alte mijloace eficiente, în așteptarea unei decizii asupra eliberării sau respingerii lor.

### **Contaminare încrucișată**

Contaminarea unui material sau produs cu un alt material sau un alt produs.

### **Control al calității**

*De văzut Capitolul 1.*

### **Control în proces**

Verificări efectuate în timpul fabricației în vederea monitorizării și, dacă este necesar, a adaptării procesului, pentru a se asigura că produsul este conform specificațiilor sale. Controlul mediului sau echipamentului poate fi considerat, de asemenea, un element al controlului în proces.

### **Cultură de celule**

Rezultă din creșterea „*in vitro*” a celulelor izolate din organisme pluricelulare.

### **Fabricant**

Posesorul unei autorizații de fabricație așa cum este descris în Art. 748 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul.

### **Fabricație**

Toate operațiile privind achiziționarea de materiale și produse, producția, controlul calității, eliberarea, depozitarea, distribuția medicamentelor, precum și controalele asociate.

### **Infectat**

Contaminat cu agenți biologici externi și deci, capabil să răspândească o infecție.

### **Izolare**

Acțiunea de izolare a unui agent biologic sau a altei entități într-un spațiu definit.

*Izolare primară*: Un sistem de izolare care previne trecerea unui agent biologic în mediul imediat învecinat lucrului. Aceasta presupune folosirea unor recipiente închise sau camere biologice sigure împreună cu proceduri de operare sigure.

*Izolare secundară:* Sistem de izolare care previne trecerea unui agent biologic în mediul extern sau în alte zone de lucru. Aceasta presupune folosirea unor încăperi cu sisteme de tratare a aerului proiectate special, existența de sas-uri și/sau sterilizatoare pentru scoaterea materialelor și proceduri de operare sigure. În multe situații acest sistem poate contribui la creșterea eficienței izolării primare.

### **Înregistrare**

De văzut Capitolul 4.

### **Lot de sămânță**

*Sistem de lot de sămânță:* Un sistem prin care serii succesive de produs derivă din același lot de sămânță „mamă”, aflat la un anumit nivel de pasaj. În producția curentă, lotul de sămânță „de lucru” se prepară din lotul de sămânță „mamă”. Produsul final este provenit din lotul de sămânță „de lucru” și nu a trecut printr-un număr mai mare de pasaje din lotul de sămânță „mamă” decât vaccinul care, în studiile clinice, s-a dovedit satisfăcător din punct de vedere al eficacității și al siguranței. Originea și istoricul pasajului lotului de sămânță „mamă” și al lotului de sămânță „de lucru” sunt înregistrate.

*Lot de sămânță „mamă”:* O cultură de microorganisme distribuită dintr-un singur vrac în recipiente, în cadrul unei singure operațiuni, astfel încât să se asigure uniformitatea, să se prevină contaminarea și să se asigure stabilitatea. Un lot de sămânță „mamă” în formă lichidă este păstrat de obicei la temperaturi de -70°C sau mai scăzute. Lotul de sămânță „mamă” liofilizat se păstrează la temperatura cunoscută care să-i asigure stabilitatea.

*Lot de sămânță „de lucru”:* O cultură de microorganisme obținută din lotul de sămânță „mamă” destinată utilizării în producție. Loturile de sămânță „de lucru” sunt divizate în recipiente și păstrate așa cum s-a descris mai sus, la loturile de sămânță „mamă”.

### **Material de ambalare**

Orice material utilizat la ambalarea unui medicament, excluzând ambalajul exterior destinat transportului sau expediției. Materialele de ambalare sunt primare sau secundare după cum intră sau nu în contact direct cu medicamentul.

### **Materie primă**

Orice substanță utilizată la fabricația unui medicament, excluzând materialele de ambalare.

### **Materie primă vegetală**

Plantă medicinală proaspătă sau uscată sau părți din aceasta.

### **Medicament**

Orice substanță sau combinație de substanțe prezentate ca având proprietăți pentru tratarea sau prevenirea bolilor la om.

Orice substanță sau combinație de substanțe care poate fi folosită sau administrată la om, fie pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, fie pentru stabilirea unui diagnostic medical (art. 695, pct. 1 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII – Medicamentul).

### **Medicament de origine vegetală**

Un medicament care conține ca ingrediente active material exclusiv vegetal și/ sau preparate vegetale.

**Medicament radiofarmaceutic**

Orice medicament care, atunci când este gata de folosire, conține încorporați, în scopuri medicale unul sau mai mulți radionuclizi (izotopi radioactivi) - art. 695 pct. (5) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul.

**Număr de serie (lot)**

O combinație caracteristică de cifre și/sau litere care identifică în mod specific o serie.

**Organism exotic**

Un agent biologic generator al unei boli inexistente într-o țară sau zonă geografică sau al unei boli pentru care s-au inițiat măsuri profilactice sau un program de eradicare în acea țară sau zonă geografică.

**Plantă medicinală**

Plantă întreagă sau părți ale acesteia care sunt utilizate în scopuri farmaceutice.

**Proceduri**

Descrierea operațiilor care trebuie efectuate, a precauțiilor care trebuie luate și a măsurilor care trebuie aplicate și care sunt direct sau indirect legate de fabricația unui medicament.

**Producție**

Toate operațiile implicate în prepararea unui medicament de la recepția materialelor trecând prin procesare și ambalare până la obținerea produsului finit.

**Produs finit**

Un medicament care a trecut prin toate etapele de producție incluzând ambalarea în recipientul său final.

**Produs intermediar**

Un material parțial procesat care trebuie să treacă prin alte etape de fabricație înainte de a deveni un produs vrac.

**Produs vrac**

Orice produs care a trecut prin toate etapele de fabricație cu excepția ambalării finale.

**Reconciliere**

O comparație făcută, ținând cont de variațiile normale, între cantitatea de produs sau materiale teoretică și cea produsă sau utilizată în mod real.

**Recuperare**

Introducerea, într-o altă serie și la un stadiu definit al fabricației, a unei serii precedente, în totalitate sau în parte, de calitatea cerută.

**Reprocesare**

Reprocesarea unei serii de produs întreagă sau parțială, de o calitate necorespunzătoare de la o anumită etapă de producție, prin una sau mai multe operații suplimentare, astfel încât calitatea sa să poată fi considerată corespunzătoare.

**Returnare**

Înapoierea la producător sau distribuitor a unui medicament, care poate prezenta sau nu o neconformitate de calitate.

**Sas**

Un spațiu închis, cu două sau mai multe uși, care este interpus între două sau mai multe camere, de exemplu de diferite clase de curățenie, cu scopul de a controla fluxul de aer între acele camere când trebuie să se intre.

Un sas este proiectat și utilizat fie pentru personal, fie pentru produse.

**Serie (sau lot)**

O cantitate definită dintr-o materie primă, material de ambalare sau produs procesat într-un singur proces sau serie de procese, astfel încât să poată fi considerată omogenă.

*Notă: Pentru realizarea anumitor etape de fabricație, poate fi necesară divizarea unei serii într-un număr de subserii, care ulterior sunt reunite, pentru a forma o serie finală omogenă. În cazul unei fabricații continue, seria trebuie să corespundă unei fracțiuni definite din producție, caracterizată prin omogenitatea ei scontată.*

Serie în contextul controlului medicamentului finit: o entitate care cuprinde toate unitățile unei forme farmaceutice, care sunt fabricate din aceeași cantitate inițială de material și care au suferit aceleași serii de operații de fabricație și/sau sterilizare sau, în cazul unui proces de fabricație continuu, toate unitățile fabricate într-o perioadă de timp dată (pct. 3.2.2.5 din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/2006 privind Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, care transpune prevederile Directivei 2003/63/CE, care modifică Directiva 2001/83/CE).

**Sistem**

Un model reglementat de activități și tehnici care interacționează și care sunt unite pentru a forma un întreg organizat.

**Sistem computerizat**

Un sistem care include introducerea de date, procesarea electronică și furnizarea informației destinată a fi utilizată fie pentru raportare, fie pentru control automat.

**Specificație**

De văzut Capitolul 4.

**Sterilitate**

Stare caracterizată prin absența organismelor vii. Condițiile testului de sterilitate sunt prevăzute în Farmacopeea europeană.

**Validare**

Acțiunea prin care se dovedește, în concordanță cu principiile de Bună practică de fabricație, că orice procedură, proces, echipament, material, activitate sau sistem conduce în mod real la rezultatele așteptate (de văzut, de asemenea, calificarea).

**Zonă controlată**

O zonă construită și utilizată astfel încât să permită controlul introducerii unei posibile contaminări (poate fi adecvată o alimentare cu aer din clasă aproximativ D), și al consecințelor unei eliberări accidentale a unor organisme vii. Nivelul controlului exercitat trebuie să reflecte natura organismului utilizat în proces. O condiție minimă este că o astfel de zonă trebuie să fie menținută la o presiune negativă față de cea a mediului extern imediat și să permită o îndepărtare eficientă a cantităților mici de contaminanți purtați de aer.

**Zonă curată**

O zonă cu control definit al mediului sub aspectul numărului de particule și al contaminării microbiene, construită și utilizată astfel încât să reducă introducerea, generarea și reținerea contaminanților în interiorul zonei.

*Notă: Gradele diferite de control al mediului sunt definite în Anexa privind fabricația medicamentelor sterile.*

***Zonă curată/izolată***

O zonă construită și utilizată astfel încât să îndeplinească, în același timp, condițiile de zonă curată și izolată.

***Zonă izolată***

O zonă construită și utilizată astfel încât (echipată cu sistem adecvat de tratare și filtrare a aerului) să prevină contaminarea mediului extern cu agenți biologici din interiorul zonei.

## **HOTĂRÂREA**

**nr. 8/17.04.2012**

### **de aprobare a modificării și completării Anexei la Hotărârea Consiliului științific nr. 29/16.12.2010 referitoare la aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, modificat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011, în conformitate cu Regulamentul de organizare și funcționare al Consiliului științific al ANMDM, art. 8 alin. (1), adoptă prin procedura scrisă următoarea

## **HOTĂRÂRE**

**Art. I.:** Anexa la Hotărârea Consiliului științific (HCS) al ANMDM nr. 29/16.12.2010, completată prin HCS nr. 26/13.12.2011, se modifică și se completează astfel:

**1.** Articolul 18 se modifică și va avea următorul cuprins:

“Art. 18. - Un studiu clinic poate începe numai dacă ANMDM a autorizat desfășurarea studiului clinic și după obținerea opiniei favorabile a Comisiei Naționale de Etică, în cazul studiilor multicentrice sau a Comisiei Instituționale de Etică, în cazul studiilor unicentrice.”

**2.** Articolul 40 se modifică și se completează și va avea următorul cuprins:

„Art. 40. – (1) Cererea de autorizare a unui studiu clinic va fi însoțită de formularul privind calificarea fiecărui investigator principal din locurile de studiu respective și angajamentul acestuia de a participa la studiul clinic (conform anexei nr. 5 care face parte integrantă din prezentele reglementări);

(2) În cazul studiilor clinice în care există diferență între specialitatea studiului/grupa terapeutică în care se încadrează medicamentul de investigație clinică și specialitatea investigatorului principal, ANMDM va solicita opinia Consiliului științific (după validarea cererii pentru autorizarea desfășurării studiului clinic).

(3) Opinia Consiliului științific se poate solicita fie în cadrul ședinței Consiliului științific, fie prin procedura scrisă, conform Regulamentului de

organizare și funcționare a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, aprobat prin Hotărârea Consiliului științific nr. 33/13.12.2010, cu completările ulterioare.”

**Art. II.** – Prevederile prezentei intră în vigoare la data publicării pe site-ul ANMDM: [www.anmdm.ro](http://www.anmdm.ro)

**PREȘEDINTELE**  
**Consiliului științific**  
**al Agenției Naționale a Medicamentului**  
**și a Dispozitivelor Medicale,**  
**Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim**



**GUVERNUL ROMÂNIEI****ORDONANȚĂ DE URGENȚĂ  
pentru modificarea și completarea unor acte normative în domeniul sanitar**

Având în vedere Directiva 2010/84/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 15 decembrie 2010 de modificare, în ceea ce privește farmacovigilența, a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman, precum și dispozițiile Directivei 2010/53/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 7 iulie 2010 privind standardele de calitate și siguranță referitoare la organele umane destinate transplantului,

ținând cont de obligația României de a respecta termenele stabilite pentru transpunerea Directivei 2010/84/UE și a Directivei 2010/53/UE în legislația națională, și anume 21 iulie 2012 și, respectiv, 27 august 2012,

în vederea diminuării riscului declanșării unei acțiuni în constatarea neîndeplinirii obligațiilor de stat membru, potrivit art. 258 din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

ținând seamă de faptul că preluarea directivelor menționate asigură condiții necesare și obligatorii în realizarea unei activități medicale de calitate pentru cetățenii României,

având în vedere că nerespectarea dispozițiilor menționate atrage riscul pronunțării unor decizii de către Curtea de Justiție a Uniunii Europene care să oblige România la plata unor sancțiuni pecuniare, potrivit art. 260 alin. (3) din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, cu impact negativ major asupra bugetului de stat,

luând în considerare Comunicarea Comisiei Europene 2011/C 12/01 privind punerea în aplicare a art. 260 alin. (3) din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, în special în ceea ce privește obligația statelor membre de a transpune directivele în termenele stabilite de legislator și de a asigura astfel o eficacitate reală a legislației Uniunii Europene,

având în vedere că prin neadoptarea de urgență a măsurilor cuprinse în prezentul act normativ pot fi afectate drepturile particularilor și aceștia pot sesiza instanțele naționale și pot invoca principiul efectului direct al directivelor, în cazul în care au suferit prejudicii ca urmare a nerespectării legislației Uniunii Europene în ceea ce privește activitatea de transplant și farmacovigilență,

în vederea asigurării accesului egal al populației la asistență medicală permanentă și de calitate și în localitățile în care spitalele și-au încetat activitatea, prin transformarea acestora în centre multifuncționale cu personalitate juridică, precum și în scopul implicării responsabile a autorităților locale în funcționarea acestor instituții publice pentru asigurarea asistenței medicale a populației,

ținând cont de obligativitatea introducerii începând cu luna august 2012 a cardului național de sănătate și de efectele pozitive pe care acest instrument le generează în gestiunea resurselor financiare alocate sistemului de sănătate,

în vederea reglementării unitare și adoptării unor măsuri imediate în scopul asigurării respectării angajamentelor asumate de Guvernul României cu ocazia negocierilor acordurilor de împrumut cu organisme financiare în ceea ce privește nivelul deficitului bugetului general consolidat pentru anul 2012,

având în vedere faptul că neadoptarea acestor măsuri imediate și a reglementărilor de implementare a acestora, prin ordonanță de urgență, ar genera disfuncționalități majore cu efecte negative asupra stării de sănătate a populației, precum și în utilizarea eficientă a resurselor umane și financiare din sistemul de sănătate,

în considerarea faptului că aceste elemente cu impact major în sănătatea populației vizează interesul general public și constituie situații de urgență și extraordinare a căror reglementare nu poate fi amânată,

în temeiul art. 115 alin. (4) din Constituția României, republicată,

**Guvernul României** adoptă prezenta ordonanță de urgență.

**Art. I.** - Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 372 din 28 aprilie 2006, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează după cum urmează:

**1. La articolul 2, alineatul (8) se modifică și va avea următorul cuprins:**

"(8) Responsabilitatea pentru asigurarea sănătății publice revine Ministerului Sănătății, autorităților de sănătate publică teritoriale, autorităților de sănătate publică din cadrul ministerelor și instituțiilor cu rețea sanitară proprie, precum și autorităților din administrația publică locală."

**2. La articolul 16, după alineatul (1) se introduce un nou alineat, alineatul (1<sup>1</sup>), cu următorul cuprins:**

"(1<sup>1</sup>) În exercitarea atribuțiilor și responsabilităților prevăzute la alin. (1), Ministerul Sănătății, în calitate de autoritate centrală în domeniul asistenței de sănătate publică, are acces nemijlocit și utilizează datele din cadrul Platformei informatice din asigurările de sănătate, cu respectarea prevederilor Legii nr. 677/2001 pentru protecția persoanelor cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date, cu modificările și completările ulterioare."

**3. La articolul 26, după alineatul (1) se introduce un nou alineat, alineatul (1<sup>1</sup>), cu următorul cuprins:**

"(1<sup>1</sup>) Furnizorii de servicii medicale din sectorul public și privat, precum și toate unitățile supuse inspecției sanitare, conform legislației în vigoare din domeniul sănătății publice, au obligația de a permite accesul persoanelor împuternicite de către Ministerul Sănătății în vederea efectuării controlului."

**4. La articolul 26, după alineatul (6) se introduce un nou alineat, alineatul (7), cu următorul cuprins:**

"(7) Refuzul de a permite accesul personalului împuternicit în vederea efectuării controlului sau de a accepta efectuarea controlului ori de a pune la dispoziția acestui personal documentele și informațiile necesare realizării atribuțiilor de control se sancționează conform legislației în vigoare."

**5. Articolul 141 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 141. - (1) Donarea și transplantul de organe, țesuturi și celule de origine umană se fac în scop terapeutic, cu asigurarea unor standarde de calitate și siguranță în vederea garantării unui nivel ridicat de protecție a sănătății umane, în condițiile prezentului titlu.

(2) Prezenta lege se aplică donării, testării, evaluării, prelevării, conservării, distribuirii, transportului și transplantului de organe, țesuturi și celule de origine umană destinate transplantului.

(3) În cazul în care astfel de organe, țesuturi și celule de origine umană sunt utilizate în scopul cercetării, prezenta lege nu se aplică decât dacă acestea sunt destinate transplantului uman."

**6. Articolul 142 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 142. - În înțelesul prezentului titlu, termenii și expresiile de mai jos au următoarea semnificație:

a) *acreditare* - acordarea dreptului de a desfășura activități de donare, testare, evaluare, prelevare, conservare, distribuire, transport și transplant al organelor, țesuturilor și celulelor de origine umană în funcție de specificul fiecărei activități, după constatarea îndeplinirii criteriilor

stabilite prin ordin al ministrului sănătății. Acreditarea se face de către reprezentanți ai Agenției Naționale de Transplant și se aprobă prin ordin al ministrului sănătății;

b) *autoritate competentă* - instituțiile responsabile cu coordonarea, supravegherea, acreditarea și inspecția activității din domeniul transplantului, precum și implementarea oricăror dispoziții privind activitatea din domeniul transplantului;

c) *autorizație specială* - permisiune de export-import eliberată de Agenția Națională de Transplant în vederea introducerii ori scoaterii din țară de organe, țesuturi și/sau celule de origine umană, în condițiile în care donarea, prelevarea, procesarea, conservarea, depozitarea, transportul și transplantul se fac în unități acreditate și/sau agreate de Agenția Națională de Transplant;

d) *bancă agreată* - banca de țesuturi și celule de origine umană aflată în afara teritoriului României. Pentru țări terțe banca trebuie să respecte standardele de calitate și siguranță impuse de Directiva 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31 martie 2004 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane și să prezinte documente justificative în acest sens. Pentru statele membre ale Uniunii Europene, banca trebuie să fie acreditată de autoritatea competentă din țara respectivă;

e) *banca de țesuturi și celule* - unitate sanitară acreditată/agreată care desfășoară activități de prelucrare, conservare, stocare sau distribuire de țesuturi și celule umane;

f) *celula* - unitatea elementară anatomică și funcțională a materiei vii. În sensul prezentei legi, termenul celulă/celule se referă la celula umană individuală sau la o colecție de celule umane, care nu sunt unite prin nicio formă de substanță intercelulară;

g) *centru de prelevare* - o unitate sanitară publică sau privată, o echipă medicală ori un departament din cadrul unui spital, o persoană sau oricare alt organism care realizează și/sau coordonează prelevarea de organe, țesuturi și/sau celule și este acreditat în domeniul transplantului;

h) *centru de transplant* - o unitate sanitară publică sau privată, o echipă medicală ori un departament din cadrul unui spital sau oricare alt organism care realizează transplantul de organe, țesuturi și celule de origine umană și este acreditat în domeniul transplantului;

i) *conservare* - utilizarea unor agenți chimici, a unor modificări ale condițiilor de mediu sau a altor mijloace pentru a împiedica ori pentru a întârzia deteriorarea biologică sau fizică a organelor, țesuturilor și celulelor de la prelevare la transplant;

î) *distrugere* - destinația finală a unui organ, țesut sau a unei celule în cazul în care nu este utilizat(ă) pentru transplant;

j) *donare* - faptul de a ceda organe, țesuturi și/sau celule destinate transplantului;

k) *donator* - persoană care donează unul sau mai multe organe, țesuturi și/sau celule de origine umană pentru utilizare terapeutică, indiferent dacă donarea a avut loc în timpul vieții persoanei în cauză sau după decesul acesteia;

l) *evaluarea donatorului* - colectarea de informații relevante cu privire la caracteristicile donatorului, necesare pentru a evalua eligibilitatea acestuia în vederea donării de organe, țesuturi și celule pentru a efectua o estimare adecvată a riscurilor în vederea reducerii la minimum a acestora pentru primitor și pentru a optimiza alocarea organelor, țesuturilor și celulelor;

m) *evaluarea organului* - colectarea de informații relevante cu privire la caracteristicile organului, necesare pentru a evalua compatibilitatea sa, pentru a efectua o estimare adecvată a riscurilor în vederea reducerii la minimum a acestora pentru primitor și pentru a optimiza alocarea organelor;

n) *incident advers sever* - orice incident nedorit și neașteptat intervenit în orice etapă a lanțului de la donare la transplant care ar putea determina transmiterea unei boli transmisibile, decesul sau punerea în pericol a vieții ori care poate provoca o invaliditate sau o incapacitate a pacientului ori care poate provoca sau prelungi spitalizarea ori morbiditatea;

o) *organ* - partea diferențiată în structura unui organism, adaptată la o funcție definită, alcătuită din mai multe țesuturi sau tipuri celulare, prezentând vascularizație și inervație proprii. Constituie organ în înțelesul arătat și o parte a unui organ, dacă este destinată utilizării în corpul uman în același scop ca organul întreg, menținându-se cerințele legate de structură și vascularizare;

p) *organizație europeană de schimb de organe* - o organizație nonprofit, publică sau privată, consacrată schimbului național și transfrontalier de organe, ale cărei țări membre sunt în majoritate state membre ale Uniunii Europene;

q) *prelevare* - recoltarea de organe și/sau țesuturi și/sau celule de origine umană sănătoase morfologic și funcțional, în vederea efectuării unor proceduri de transplant;

r) *proceduri operaționale* - instrucțiunile scrise care descriu etapele dintr-un proces specific, inclusiv materialele și metodele care trebuie utilizate și rezultatul final preconizat;

s) *reacție adversă severă* - o reacție nedorită, inclusiv o boală transmisibilă, la donatorul viu sau la primitor, intervenită în orice etapă a lanțului de la donare la transplant, care este fatală, pune în pericol viața ori provoacă o invaliditate sau o incapacitate a pacientului ori care provoacă sau prelungește spitalizarea ori morbiditatea;

t) *transplant* - acea activitate medicală prin care, în scop terapeutic, în organismul unui pacient, denumit în continuare primitor, este implantat sau grefat un organ, țesut ori o celulă prelevat/prelevată de la o altă persoană, numită donator. Reglementările cuprinse în prezenta lege se adresează inclusiv tehnicilor de fertilizare în vitro;

ț) *trasabilitate* - capacitatea de a localiza și identifica organul, țesutul sau celula în orice etapă a lanțului de la donare la transplant sau distrugere, inclusiv capacitatea de a identifica donatorul și centrul de prelevare, primitorul și centrul de transplant, de a localiza și identifica toate informațiile fără caracter personal relevante privind produsele și materialele care intră în contact cu organul, țesutul sau celula respectivă;

u) *țesut* - gruparea de celule diferențiate, unite prin substanța intercelulară amorfă, care formează împreună o asocieră topografică și funcțională;

v) *unitate sanitară acreditată* - unitatea sanitară publică sau privată care îndeplinește criteriile de acreditare pentru desfășurarea activităților din domeniul transplantului, respectiv donare, testare, evaluare, prelevare, conservare, distribuire, transport și transplant."

### **7. Articolul 143 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 143. - (1) Autoritățile competente în domeniul activității de transplant din România sunt Agenția Națională de Transplant și Ministerul Sănătății, prin structura de control în domeniul sănătății.

(2) Coordonarea, supravegherea, aprobarea și implementarea oricăror dispoziții privind activitatea de transplant revin Agenției Naționale de Transplant.

(3) Inspecția și măsurile de control privind activitatea de transplant revin Ministerului Sănătății, prin structura de control în domeniul sănătății.

(4) Prelevarea de organe, țesuturi și celule de origine umană se realizează în unități sanitare publice sau private acreditate. Criteriile de acreditare se stabilesc de către Agenția Națională de Transplant și se aprobă prin ordin al ministrului sănătății.

(5) Transplantul de organe, țesuturi și celule de origine umană se realizează în centre de transplant publice sau private acreditate. Acreditarea emisă va menționa tipul sau tipurile de transplant pe care centrul de transplant în cauză le poate desfășura. Criteriile de acreditare se stabilesc de către Agenția Națională de Transplant și sunt aprobate prin ordin al ministrului sănătății.

(6) În toate etapele lanțului de transplant, de la donare la transplantul propriu-zis sau, după caz, la distrugerea organelor, țesuturilor și celulelor neutilizate/neutilizabile nu poate fi implicat decât personal calificat și competent pentru îndeplinirea atribuțiilor și care a beneficiat de instruire profesională specializată în domeniu.

(7) Registrul Național al Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice este instituția responsabilă cu procesarea cererilor, din țară sau din străinătate, pentru utilizarea de celule stem hematopoietice de la donatori neînruțiți cu pacienții.

(8) Pentru realizarea interconectării cu instituții similare internaționale, precum și pentru acreditarea Registrului Național al Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice prevăzut la alin. (7) și a laboratoarelor de imunogenetică și histocompatibilitate (HLA), registrul poate plăti anual cotizații și taxe.

(9) Nivelul cotizațiilor și taxelor prevăzute la alin. (8) se aprobă anual prin hotărâre a Guvernului și se asigură de la bugetul de stat, prin bugetul Ministerului Sănătății."

#### **8. Articolul 144 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 144. - (1) Prelevarea de organe, țesuturi și celule de origine umană de la donatorul în viață se face în următoarele condiții:

a) prelevarea de organe, țesuturi și celule de origine umană în scop terapeutic se poate efectua de la persoane majore în viață, având capacitate de exercițiu deplină, după obținerea consimțământului informat, scris, liber, prealabil și expres al acestora, conform modelului prevăzut în anexa nr. 1. Se interzice prelevarea de organe, țesuturi și celule de la persoane fără discernământ;

b) consimțământul se semnează numai după ce donatorul a fost informat de medic, asistentul social sau alte persoane cu pregătire de specialitate asupra eventualelor riscuri și consecințe pe plan fizic, psihic, familial, profesional și social, rezultate din actul prelevării;

c) donatorul poate reveni asupra consimțământului dat, până în momentul prelevării;

d) prelevarea și transplantul de organe, țesuturi și celule de origine umană ca urmare a exercitării unei constrângeri de natură fizică sau morală asupra unei persoane sunt interzise;

e) donarea și transplantul de organe, țesuturi și celule de origine umană nu pot face obiectul unor acte și fapte juridice în scopul obținerii unui folos material sau de altă natură;

f) donatorul și primitorul vor semna un înscris autentic prin care declară că donarea se face în scop umanitar, are caracter altruist și nu constituie obiectul unor acte și fapte juridice în scopul obținerii unui folos material sau de altă natură, conform modelului prevăzut în anexa nr. 1;

g) donatorul va fi scutit de plata spitalizării/spitalizărilor aferente donării, precum și a costurilor aferente controalelor medicale periodice postdonare.

(2) Centrele de prelevare și cele de transplant vor păstra o evidență a donatorilor vii care au donat în centrul respectiv, în conformitate cu dispozițiile naționale privind protecția datelor cu caracter personal și confidențialitatea statistică.

(3) Monitorizarea donatorilor vii include controalele medicale periodice obligatorii care se vor realiza la o lună, 3 luni, 6 luni și un an postdonare, iar ulterior anual."

#### **9. La articolul 145, alineatul (2) se modifică și va avea următorul cuprins:**

"(2) Prin excepție de la prevederile alin. (1), în cazul în care donatorul este minor și este rudă de până la gradul al IV-lea cu primitorul, prelevarea de celule stem hematopoietice medulare sau periferice se face în următoarele condiții:

a) prelevarea de celule stem hematopoietice medulare sau periferice de la minori se poate face numai cu consimțământul minorului dacă acesta a împlinit vârsta de 10 ani și cu acordul scris al ocrotitorului legal, respectiv al părinților, tutorei sau al curatorului, conform anexei nr. 2. Dacă minorul nu a împlinit vârsta de 10 ani, prelevarea se poate face cu acordul ocrotitorului legal;

b) în cazul donatorului care are cel puțin 10 ani, consimțământul acestuia, scris sau verbal, se exprimă în fața președintelui tribunalului în a cărui circumscripție teritorială se află sediul centrului unde se efectuează transplantul sau al tribunalului în a cărui circumscripție teritorială locuiește donatorul, după efectuarea obligatorie a unei anchete psihosociale de către direcția generală de asistență socială și protecția copilului."

**10. La articolul 146, după alineatul (6) se introduce un nou alineat, alineatul (6<sup>1</sup>), cu următorul cuprins:**

"(6<sup>1</sup>) În cazul recoltării de sânge placentar, mostre de sânge, piele, spermă, cap femural, placentă, membrane amniotice, sânge din cordonul ombilical și țesut din cordonul ombilical la naștere, va trebui adăugat pe autorizație și numărul documentului de acreditare sau agreare a băncii de către Agenția Națională de Transplant."

**11. La articolul 147, punctele 4-6 se modifică și vor avea următorul cuprins:**

"4. prelevarea de organe, țesuturi și/sau celule de la persoanele decedate se face numai cu consimțământul scris al cel puțin unuia dintre membrii majori ai familiei sau al rudelor, în următoarea ordine: soț supraviețuitor, părinți, descendenți, frate/soră, altă rudă în linie colaterală până la gradul al IV-lea inclusiv, conform modelului prevăzut în anexa nr. 4.

5. prelevarea se poate face fără consimțământul membrilor familiei dacă, în timpul vieții, persoana decedată și-a exprimat deja opțiunea în favoarea donării, printr-un act notarial de consimțământ pentru prelevare și înscrierea în Registrul național al donatorilor de organe, țesuturi și celule, conform modelului prevăzut în anexa nr. 5;

6. prelevarea nu se poate face sub nicio formă dacă, în timpul vieții, persoana decedată și-a exprimat deja opțiunea împotriva donării, prin act de refuz al donării. Actul de refuz al donării va fi prezentat de către aparținători coordonatorului de transplant."

**12. Articolul 148 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 148. - (1) Prelevarea de organe, țesuturi și celule de la donatori vii și decedați se efectuează numai după un control clinic și de laborator care să stabilească compatibilitatea donatorului cu primitorul și să excludă orice boală infecțioasă, o posibilă contaminare sau alte afecțiuni care reprezintă un risc pentru primitor, conform protocoalelor stabilite pentru fiecare organ, țesut sau celulă. În cazul celulelor stem contaminate, excepție făcând HIV, lues și infecții rezistente la antibioticele uzuale, acestea pot fi depozitate la cererea familiei donatorului separat de probele sterile.

(2) Repartiția organelor, țesuturilor și celulelor de origine umană, cu excepția celulelor stem hematopoietice, prelevate la nivel național se efectuează de către Agenția Națională de Transplant, în funcție de regulile stabilite de aceasta privind alocarea organelor, țesuturilor și celulelor de origine umană în cadrul sistemului de transplant din România.

(3) În condițiile în care pe teritoriul național nu există niciun primitor compatibil cu organele, țesuturile și celulele de origine umană disponibile, acestea pot fi alocate în rețeaua internațională de transplant, pe baza unei autorizații speciale emise de Agenția Națională de Transplant, conform modelului prevăzut în anexa nr. 7.

(4) Țesuturile și celulele de origine umană prelevate pot fi utilizate imediat pentru transplant sau pot fi procesate și depozitate în băncile de țesuturi și celule acreditate ori agreate de Agenția Națională de Transplant.

(5) Transplantul de țesuturi sau celule de origine umană se efectuează numai din băncile acreditate ori agreate de Agenția Națională de Transplant.

(6) Fiecare prelevare de organ, țesut sau celulă de origine umană de la un donator decedat este anunțată imediat și înregistrată în Registrul național de transplant la Agenția Națională de Transplant, conform procedurilor stabilite prin ordin al ministrului sănătății; în cazul donatorilor vii, aceste date sunt raportate Agenției Naționale de Transplant la fiecare 6 luni.

(7) Medicii care au efectuat prelevarea de organe și țesuturi de la o persoană decedată vor asigura restaurarea cadavrului și a fizionomiei sale prin îngrijiri și mijloace specifice, inclusiv chirurgicale, dacă este necesar, în scopul obținerii unei înfățișări demne a corpului defunctului.

(8) Prelevarea de organe, țesuturi și celule de origine umană, în cazuri medico-legale, se face numai cu consimțământul medicului legist și nu trebuie să compromită rezultatul autopsiei medico-legale, conform modelului prevăzut în anexa nr. 8.

(9) Introducerea sau scoaterea din țară de organe, țesuturi, celule de origine umană, cu excepția celulelor stem hematopoietice, se face numai pe baza autorizației speciale emise de

Agencia Națională de Transplant, după modelul prevăzut în anexa nr. 7, respectiv în anexa nr. 9, conform legislației vamaie.

(10) Importul și exportul de celule hematopoietice se fac pe baza autorizației emise de către Registrul Național al Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice.

(11) Raportarea autorizațiilor emise de Agencia Națională de Transplant către Ministerul Sănătății se face anual sau la cererea acestuia.

(12) Se interzice divulgarea oricărei informații privind identitatea donatorului cadavru, precum și a primitorului, exceptând cazurile în care familia donatorului, respectiv primitorul sunt de acord, precum și cazurile în care declararea identității este obligatorie prin lege. Datele privind donatorul și primitorul, inclusiv informațiile genetice, la care pot avea acces terțe părți vor fi comunicate sub anonimat, astfel încât nici donatorul, nici primitorul să nu poată fi identificați. Orice accesare neautorizată a datelor sau a sistemelor care face posibilă identificarea donatorilor sau a primitorilor se sancționează în conformitate cu reglementările legale în vigoare.

(13) Agencia Națională de Transplant poate acorda servicii funerare și/sau transportul cadavrului, în cazul donatorilor de la care s-au prelevat organe și/sau țesuturi și/sau celule.

(14) După fiecare prelevare de organe, țesuturi și/sau celule de la donatorii cadavru se vor completa, cu datele din momentul prelevării, Fișa pentru declararea donatorului și Fișa prelevare organe și țesuturi, prevăzute în anexa nr. 10.

(15) Structura de control în domeniul sănătății publice a Ministerului Sănătății stabilește împreună cu Agencia Națională de Transplant un sistem de vigilență pentru raportarea, investigarea, înregistrarea și transmiterea informațiilor despre incidentele adverse severe și reacțiile adverse severe apărute în orice etapă a lanțului de la donare la transplant, aprobat prin ordin al ministrului sănătății.

(16) Structura de control în domeniul sănătății publice a Ministerului Sănătății coordonează și organizează sistemul de vigilență prevăzut la alin. (15) pentru notificarea incidentelor adverse severe și a reacțiilor adverse severe din domeniul activității de transplant.

(17) Activitatea de supervizare a schimburilor de organe cu țări terțe poate fi delegată de către Agencia Națională de Transplant organizațiilor europene de schimb de organe.

(18) Agencia Națională de Transplant poate încheia acorduri cu organizații europene de schimb de organe, cu condiția ca aceste organizații să asigure respectarea cerințelor prevăzute în Directiva 2010/53/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 7 iulie 2010 privind standardele de calitate și siguranță referitoare la organele umane destinate transplantului, delegându-le acestor organizații, printre altele, următoarele:

a) realizarea activităților prevăzute de cadrul privind calitatea și siguranța;

b) atribuții specifice legate de schimbul de organe între România și state membre și între România și țări terțe."

### **13. Articolul 152 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 152. - Prin excepție de la prevederile art. 150, în cazul minorilor sau persoanelor lipsite de capacitate de exercițiu, consimțământul va fi dat de părinți sau de celelalte persoane care au calitatea de ocrotitor legal al acestora, după caz, conform modelului prevăzut în anexa nr. 13."

### **14. Articolul 153 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 153. - Costul investigațiilor, spitalizării, intervențiilor chirurgicale, medicamentelor, materialelor sanitare, al îngrijirilor postoperatorii, precum și cheltuielile legate de coordonarea de transplant se pot deconta după cum urmează:

a) din bugetul Fondului național unic de asigurări sociale de sănătate, pentru pacienții incluși în Programul național de transplant;

b) de la bugetul de stat, pentru pacienții incluși în Programul național de transplant;

c) prin contribuția personală a pacientului sau, pentru el, a unui sistem de asigurări voluntare de sănătate;

d) din donații și sponsorizări de la persoane fizice sau juridice, organizații neguvernamentale ori alte organisme interesate."

**15. Articolul 154 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 154. - Organizarea și efectuarea prelevării și/sau transplantului de organe, țesuturi și/sau celule de origine umană în alte condiții decât cele prevăzute de prezentul titlu constituie infracțiuni și se pedepsesc conform legii."

**16. La articolul 158, alineatul (1) se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 158. - (1) Organizarea și/sau efectuarea prelevării și/sau transplantului de organe și/sau țesuturi și/sau celule de origine umană în scopul obținerii unui profit material pentru donator sau organizator constituie infracțiuni de trafic de organe și/sau țesuturi și/sau celule de origine umană și se pedepsesc cu închisoarea de la 3 la 10 ani."

**17. Articolul 160 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 160. - (1) Prelevarea și transplantul de organe, țesuturi și celule de origine umană se efectuează de către medici de specialitate, în unități sanitare publice sau private acreditate de către Agenția Națională de Transplant și aprobate prin ordin al ministrului sănătății.

(2) Acreditarea în domeniul transplantului a unităților sanitare publice sau private are valabilitate de 5 ani. Orice modificare a criteriilor inițiale de acreditare intervenită în cadrul unităților acreditate se notifică Agenției Naționale de Transplant în vederea re acreditării.

(3) Criteriile de acreditare a unităților sanitare prevăzute la alin. (1) sunt stabilite de Agenția Națională de Transplant, prin normele metodologice de aplicare a prezentului titlu, aprobate prin ordin al ministrului sănătății, în conformitate cu legislația europeană în domeniu.

(4) Suspendarea sau revocarea acreditării se realizează prin ordin al ministrului sănătății, la propunerea structurii de control în sănătate publică a Ministerului Sănătății, în cazul în care în cadrul inspecțiilor efectuate de către personalul împuternicit se constată că unitatea sanitară acreditată în domeniul transplantului nu respectă prevederile legale în vigoare. Inspecțiile vor fi efectuate periodic, iar intervalul dintre două inspecții nu trebuie să depășească 2 ani, conform legislației în vigoare.

(5) Unitățile sanitare acreditate stabilesc un sistem de identificare a fiecărui act de donare, prin intermediul unui cod unic, precum și a fiecărui produs asociat cu el. Pentru organe, țesuturi și celule este necesară etichetarea codificată, care să permită stabilirea unei legături de la donator la primitor și invers. Informațiile vor fi păstrate cel puțin 30 de ani pe suport hârtie sau pe suport electronic.

(6) Unitățile sanitare acreditate pentru activitatea de procesare și/sau utilizare de țesuturi și/sau celule vor păstra o înregistrare a activității lor, incluzând tipurile și cantitățile de țesuturi și/sau celule procurate, testate, conservate, depozitate, distribuite sau casate, precum și originea și destinația acestor țesuturi și/sau celule pentru utilizare umană. Ele vor trimite anual un raport de activitate Agenției Naționale de Transplant. Prevederile prezentului alineat se aplică în mod corespunzător și în cazul transplantului de organe.

(7) Agenția Națională de Transplant gestionează registrele naționale, prin care se asigură monitorizarea continuă a activității de transplant, a activităților centrelor de prelevare și a centrelor de transplant, inclusiv numărul total al donatorilor vii și decedați, tipurile și numărul de organe prelevate și transplantate sau distruse, în conformitate cu dispozițiile naționale privind protecția datelor cu caracter personal și confidențialitatea datelor statistice.

(8) Agenția Națională de Transplant va institui și va menține o evidență actualizată a centrelor de prelevare și a centrelor de transplant și va furniza informații, la cerere, în acest sens.

(9) Agenția Națională de Transplant va raporta Comisiei Europene la fiecare 3 ani cu privire la activitățile întreprinse în legătură cu dispozițiile Directivei 2010/53/UE, precum și cu privire la experiența dobândită în urma punerii sale în aplicare.

(10) Registrul Național al Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice coordonează metodologic activitățile de recrutare, testare și donare de celule stem hematopoietice



de la donatori neînruțiți, răspunde de auditarea activităților pe care le coordonează și de implementarea Sistemului unic de codificare și etichetare în acord cu cerințele europene de codificare în activitatea de donare pentru transplantul de celule stem hematopoietice de la donatori neînruțiți."

**18. După articolul 164, mențiunea privind transpunerea normelor Uniunii Europene se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Prevederile prezentului titlu transpun Directiva 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31 martie 2004 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane și dispozițiile art. 1-3, art. 4 alin. (3), art. 5 alin. (1), art. 9 alin. (1), art. 10, art. 11 alin. (1), art. 12-16, art. 17 alin. (1), alin. (2) lit. b), g) și h), art. 18 alin. (1) lit. a) și c), art. 20 alin. (1), art. 21-23 și 31 din Directiva 2010/53/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 7 iulie 2010 privind standardele de calitate și siguranță referitoare la organele umane destinate transplantului."

**19. La articolul 189<sup>1</sup> alineatul (1), litera c) se abrogă.**

**20. După articolul 196 se introduce un nou articol, articolul 196<sup>1</sup>, cu următorul cuprins:**

"Art. 196<sup>1</sup>. - Asistenții medicali încadrați în unitățile sanitare publice în baza diplomei/certificatului de studii sanitare postliceale sau superioare de scurtă durată de specialitate care au dobândit gradul de principal și ulterior au absolvit studii superioare în profilul acestora se încadrează în funcția corespunzătoare studiilor superioare absolvite, cu menținerea gradului de principal și a gradației avute la data promovării."

**21. La articolul 197, alineatul (2) se modifică și va avea următorul cuprins:**

"(2) Cuantumul cheltuielilor aferente drepturilor de personal stabilite potrivit alin. (1) este supus aprobării ordonatorului principal de credite de către manager, cu avizul consiliului de administrație."

**22. La articolul 212, alineatul (1) se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 212. - (1) Documentele prin care se atestă calitatea de asigurat sunt, după caz, adeverința de asigurat eliberată prin grija casei de asigurări la care este înscris asiguratul sau documentul rezultat prin accesarea de către furnizorii aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate a instrumentului electronic pus la dispoziție de CNAS. După implementarea dispozițiilor din cuprinsul titlului IX, aceste documente justificative se înlocuiesc cu cardul național de asigurări sociale de sănătate. Data de la care urmează a se utiliza cardul național de asigurări sociale de sănătate se stabilește prin hotărâre a Guvernului."

**23. La articolul 270, după alineatul (1) se introduce un nou alineat, alineatul (1<sup>1</sup>), cu următorul cuprins:**

"(1<sup>1</sup>) CNAS organizează și administrează Platforma informatică din asigurările de sănătate, care cuprinde: sistemul informatic unic integrat, sistemul național al cardului de asigurări sociale de sănătate, sistemul național de prescriere electronică și sistemul dosarului național al pacientului."

**24. Articolul 332 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 332. - (1) Cheltuielile necesare pentru producerea cardului național de asigurări sociale de sănătate, respectiv a documentului propriu-zis prin care se atestă calitatea de asigurat se suportă din bugetul Ministerului Sănătății.

(2) Cheltuielile necesare pentru producerea soluțiilor informatice pentru administrarea cardului național de asigurări sociale de sănătate se suportă de CNAS din bugetul Fondului național unic de asigurări sociale de sănătate.

(3) Pentru plata și distribuția cardului național de asigurări sociale de sănătate se încheie un contract de către Ministerul Sănătății și CNAS cu Compania Națională «Imprimeria Națională» - S.A. Modalitatea de plată a cardului național de asigurări sociale de sănătate din bugetul Ministerului Sănătății către Compania Națională «Imprimeria Națională» - S.A., precum

și mecanismul de distribuție a cardului administrat de CNAS se stabilesc prin normele metodologice prevăzute la art. 331 alin. (6).

(4) Distribuția cardurilor către asigurați se realizează de casele de asigurări sociale de sănătate prin furnizorii de servicii medicale din asistența medicală primară.

(5) În situația solicitării de eliberare a unui card duplicat de către asigurat, cu excepția faptului în care aceasta se face din motive tehnice de funcționare, cheltuielile aferente producerii și distribuției se suportă de către asigurat.

(6) Metodologia de eliberare a cardului duplicat prevăzută la alin. (5) se aprobă prin ordin al președintelui CNAS."

**25. La articolul 333, alineatul (2) se modifică și va avea următorul cuprins:**

"(2) Cardul național de asigurări sociale de sănătate se eliberează și se administrează prin utilizarea serviciilor de operare și management al unei unități specializate în acest scop. CNAS eliberează și administrează cardul național de asigurări sociale de sănătate și are calitatea de operator de date cu caracter personal pentru datele menționate."

**26. La articolul 338<sup>1</sup>, alineatele (1) și (3) se modifică și vor avea următorul cuprins:**

"Art. 338<sup>1</sup>. - (1) Producerea cardului național de asigurări sociale de sănătate se realizează de către Compania Națională «Imprimeria Națională» - S.A., care poate primi în acest scop sume în avans din bugetul Ministerului Sănătății de 30% din fondurile alocate anual pentru producerea cardului național de asigurări sociale de sănătate.

.....  
 (3) Echipamentele și aplicațiile de personalizare necesare potrivit alin. (2), precum și serviciile pentru funcționarea neîntreruptă a acestora se asigură de către Compania Națională «Imprimeria Națională» - S.A. și de către CNAS."

**27. La articolul 362, litera a) se modifică și va avea următorul cuprins:**

"a) investiții în infrastructură și dotări la unitățile sanitare din rețeaua Ministerului Sănătății și la spitalele publice din rețeaua autorității administrației publice locale în condițiile stabilite la art. 190<sup>5</sup> alin. (1);"

**28. La articolul 695, punctele 10 și 14 se modifică și vor avea următorul cuprins:**

"10. *reacție adversă* - un răspuns nociv și neintenționat determinat de un medicament;

.....  
 14. *studiu de siguranță postautorizare* - orice studiu referitor la un medicament autorizat, desfășurat în scopul identificării, caracterizării sau cuantificării riscului din punct de vedere al siguranței, confirmând profilul de siguranță al medicamentului, sau în scopul de a măsura eficiența măsurilor de management al riscului."

**29. La articolul 695, punctul 13 se abrogă.**

**30. La articolul 695, după punctul 28 se introduce un nou punct, punctul 28<sup>1</sup>, cu următorul cuprins:**

"28<sup>1</sup>. Noțiuni în sfera farmacovigilenței:

a) *sistem de management al riscului* - un set de activități de farmacovigilență și intervenții menite să identifice, să caracterizeze, să prevină sau să reducă la minimum riscurile în legătură cu un medicament, inclusiv evaluarea eficienței acestor activități și intervenții;

b) *plan de management al riscului* - o descriere detaliată a sistemului de management al riscului;

c) *sistem de farmacovigilență* - un sistem utilizat de deținătorul autorizației de punere pe piață și de statele membre ale Uniunii Europene pentru a îndeplini sarcinile și responsabilitățile enumerate la cap. X și menite să monitorizeze siguranța medicamentelor autorizate și să detecteze orice modificare a raportului risc-beneficiu;

d) *dosar standard al sistemului de farmacovigilență* - o descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență utilizat de deținătorul autorizației de punere pe piață în legătură cu unul sau mai multe medicamente autorizate."

**31. La articolul 702 alineatul (4), literele k) și o) se modifică și vor avea următorul cuprins:**

"k) un rezumat al sistemului de farmacovigilență al solicitantului care să includă următoarele elemente:

- dovada că solicitantul dispune de serviciile unei persoane calificate responsabile cu farmacovigilența;
- lista statelor membre în care persoana calificată își are reședința și unde își desfășoară activitatea;
- datele de contact ale persoanei calificate;
- declarație pe propria răspundere care să arate că solicitantul dispune de mijloacele necesare pentru a îndeplini sarcinile și responsabilitățile enumerate la cap. X;
- indicarea adresei unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilență pentru medicament;

.....  
o) copii după următoarele:

- orice autorizație de punere pe piață a medicamentului obținută într-un alt stat membru sau într-o țară terță, un rezumat al datelor privind siguranța, inclusiv datele disponibile în rapoartele periodice actualizate privind siguranța, în cazul în care acestea există, precum și rapoartele privind reacțiile adverse suspectate, însoțite de o listă a statelor membre în care se află în curs de examinare o cerere pentru autorizare, în conformitate cu Directiva 2001/83/CE;

- rezumatul caracteristicilor produsului propus de către solicitant în conformitate cu art. 708 sau aprobat de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în conformitate cu art. 726 și prospectul propus în conformitate cu art. 769 sau aprobat de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în conformitate cu art. 771;

- detalii ale oricărei decizii de refuzare a autorizării, pronunțate fie în Uniunea Europeană, fie într-o țară terță, precum și motivele acestei decizii."

**32. La articolul 702 alineatul (4), după litera k) se introduce o nouă literă, litera k<sup>1</sup>) cu următorul cuprins:**

"k<sup>1</sup>) planul de management al riscului, care prezintă sistemul de management al riscului pe care solicitantul îl va introduce pentru medicamentul în cauză, însoțit de un rezumat."

**33. La articolul 702 alineatul (4), litera q) se abrogă.**

**34. La articolul 702, după alineatul (5) se introduce un nou alineat, alineatul (6), cu următorul cuprins:**

"(6) Sistemul de management al riscului menționat la alin. (4) lit. k<sup>1</sup>) trebuie să fie proporțional cu riscurile identificate, cu riscurile potențiale ale medicamentului, precum și cu necesitatea de a dispune de date de siguranță postautorizare. Informațiile de la alin. (4) se actualizează ori de câte ori este necesar."

**35. Articolul 708 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 708. - (1) Rezumatul caracteristicilor produsului conține, în ordinea indicată mai jos, următoarele informații:

1. denumirea medicamentului urmată de concentrație și de forma farmaceutică;
2. compoziția calitativă și cantitativă în ceea ce privește substanțele active și acei excipienți a căror cunoaștere este necesară pentru corecta administrare a medicamentului; se folosesc denumirile comune uzuale sau denumirile chimice;
3. forma farmaceutică;
4. date clinice:
  - 4.1. indicații terapeutice;
  - 4.2. doze și mod de administrare pentru adulți și, dacă este cazul, pentru copii;
  - 4.3. contraindicații;

4.4. atenționări și precauții speciale pentru utilizare și, în cazul medicamentelor imunologice, orice precauții speciale ce trebuie luate de persoanele care manipulează astfel de produse și le administrează pacienților, împreună cu precauțiile care trebuie luate de pacient;

4.5. interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune;

4.6. utilizare în timpul sarcinii și alăptării;

4.7. efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje;

4.8. reacții adverse;

4.9. supradozaj (simptome, proceduri de urgență, antidoturi);

5. proprietăți farmacologice:

5.1. proprietăți farmacodinamice;

5.2. proprietăți farmacocinetice;

5.3. date preclinice de siguranță;

6. informații farmaceutice:

6.1. lista excipienților;

6.2. incompatibilități majore;

6.3. perioada de valabilitate, inclusiv după reconstituirea medicamentului sau după ce ambalajul primar a fost deschis pentru prima dată, unde este cazul;

6.4. precauții speciale pentru păstrare;

6.5. natura și conținutul ambalajului;

6.6. precauții speciale privind eliminarea medicamentelor nefolosite sau a reziduurilor rezultate din aceste medicamente, dacă este cazul;

7. deținătorul autorizației de punere pe piață;

8. numărul (numerele) autorizației de punere pe piață;

9. data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației;

10. data revizuirii textului;

11. pentru medicamentele radiofarmaceutice, detaliile complete privind dozimetria radiațiilor interne;

12. pentru medicamentele radiofarmaceutice, instrucțiuni suplimentare detaliate pentru prepararea extemporanee și controlul calității unui astfel de preparat și, unde este cazul, durata maximă de păstrare în timpul căreia orice preparat intermediar, cum ar fi o eluție sau medicamentul gata de utilizare, corespunde specificațiilor.

(2) În cazul autorizărilor conform prevederilor art. 704, nu trebuie incluse acele părți ale rezumatului caracteristicilor medicamentului de referință cu privire la indicații sau forme farmaceutice încă protejate de brevet la momentul în care un medicament generic este pus pe piață.

(3) Pentru medicamentele incluse pe lista menționată la art. 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei agenții europene a medicamentelor, cu modificările și completările ulterioare, rezumatul caracteristicilor produsului include următoarea precizare: «Acest medicament face obiectul unei monitorizări adiționale». Această precizare este precedată de simbolul negru menționat la art. 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și este urmată de o notă explicativă standard corespunzătoare. În cazul tuturor medicamentelor se include un text standard care solicită în mod expres profesioniștilor din domeniul sănătății să raporteze orice reacții adverse suspectate Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, menționat la art. 819<sup>1</sup> alin. (1). Sunt disponibile modalități diverse de raportare, inclusiv raportare electronică, în conformitate cu art. 819<sup>1</sup> alin. (1) prima teză."

**36. La articolul 720, alineatul (1) se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 720. - (1) Dispozițiile art. 697 lit. a) și b), art. 700 alin. (1), art. 709, art. 722 alin. (1), art. 724, 725, 728, 730, 731, 748-761, 780-796, 812-820<sup>1</sup>, art. 823 alin. (1) și (3), art. 824, 828, 829, 830, 839, 840, 842, art. 843 alin. (2) și art. 846, precum și Principiile și ghidurile de

bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman și medicamentele investigaționale de uz uman, aprobate prin ordin al ministrului sănătății, sunt aplicabile și autorizațiilor pentru medicamente din plante medicinale cu utilizare tradițională."

**37. Articolul 722 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 722. - (1) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ia toate măsurile pentru a se asigura că procedura de eliberare a autorizației de punere pe piață este finalizată în maximum 210 zile de la depunerea unei cereri valide; cererile pentru autorizare de punere pe piață în România, în încă unul sau mai multe state membre ale Uniunii Europene privind același medicament se depun în concordanță cu prevederile art. 736-747.

(2) În situația în care Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale constată că o altă cerere de autorizare de punere pe piață pentru același medicament este examinată în alt stat membru al Uniunii Europene, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale refuză evaluarea cererii și îi comunică solicitantului că în acest caz se aplică prevederile art. 736-747."

**38. Articolul 723 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 723. - În situația în care Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale este informată, în conformitate cu prevederile art. 702 alin. (4) lit. o), că un alt stat membru al Uniunii Europene a autorizat un medicament pentru care se solicită autorizarea în România, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale respinge solicitarea, dacă aceasta nu a fost depusă în conformitate cu prevederile art. 736-747."

**39. La articolul 726, alineatele (3) și (4) se modifică și vor avea următorul cuprins:**

"(3) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pune la dispoziția publicului fără întârziere autorizația de punere pe piață, împreună cu prospectul, rezumatul caracteristicilor produsului și orice condiții stabilite în conformitate cu art. 726<sup>1</sup>, 727 și 727<sup>1</sup>, precum și eventualele termene pentru îndeplinirea condițiilor, dacă este cazul, pentru orice medicament pe care aceasta îl autorizează.

(4) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale întocmește un raport de evaluare și comentarii asupra documentației în ceea ce privește rezultatele testelor farmaceutice și preclinice, studiile clinice, sistemul de management al riscului și sistemul de farmacovigilență ale medicamentului în cauză. Raportul de evaluare se actualizează ori de câte ori devin disponibile informații noi importante pentru evaluarea calității, siguranței sau eficacității medicamentului în cauză. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pune la dispoziția publicului fără întârziere raportul de evaluare, împreună cu motivele care au stat la baza deciziei sale, cu excepția informațiilor comerciale confidențiale. Motivele sunt furnizate separat pentru fiecare indicație terapeutică solicitată. Raportul public de evaluare include un rezumat redactat într-o formă accesibilă publicului. Rezumatul conține, în special, o secțiune privind condițiile de utilizare a medicamentului."

**40. La articolul 726, alineatul (5) se abrogă.**

**41. După articolul 726 se introduce un nou articol, articolul 726<sup>1</sup>, cu următorul cuprins:**

"Art. 726<sup>1</sup>. - (1) În completarea dispozițiilor menționate la art. 724, o autorizație de punere pe piață a unui medicament poate fi acordată sub rezerva îndeplinirii uneia sau mai multora din următoarele condiții:

a) adoptarea anumitor măsuri pentru a garanta utilizarea în siguranță a medicamentului incluse în sistemul de management al riscului;

b) efectuarea de studii de siguranță postautorizare;

c) îndeplinirea unor obligații mai stricte decât cele menționate la cap. X în ceea ce privește înregistrarea și raportarea reacțiilor adverse suspectate;

d) orice alte condiții sau restricții cu privire la utilizarea sigură și eficientă a medicamentului;

e) existența unui sistem adecvat de farmacovigilență;

f) efectuarea unor studii de eficacitate postautorizare, în cazul în care preocupările referitoare la anumite aspecte ale eficacității medicamentului sunt identificate și pot fi soluționate doar după punerea pe piață a medicamentului; obligația de a efectua aceste studii se bazează pe acte delegate adoptate de Comisia Europeană în conformitate cu art. 22b din Directiva 2010/84/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 15 decembrie 2010 de modificare, în ceea ce privește farmacovigilența, a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman, ținând seama, în același timp, de ghidurile științifice menționate la art. 820<sup>1</sup>.

(2) În autorizațiile de punere pe piață se stabilesc, după caz, termene pentru îndeplinirea condițiilor prevăzute la alin. (1)."

#### **42. Articolul 727 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 727. - (1) În situații excepționale și ca urmare a consultării cu solicitantul, autorizația de punere pe piață poate fi acordată sub rezerva asumării de către acesta a obligației de a îndeplini anumite condiții privind siguranța medicamentului, informarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale asupra oricărui incident legat de utilizarea acestuia și a măsurilor care se impun.

(2) Autorizația de punere pe piață poate fi acordată numai dacă solicitantul poate să demonstreze că nu este în măsură să furnizeze, din motive obiective și verificabile, informații complete privind eficacitatea și siguranța medicamentului în condiții normale de utilizare și trebuie să se bazeze pe una din premisele prevăzute în Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin ordin al ministrului sănătății; menținerea autorizației se face în baza reevaluării anuale a acestor condiții."

#### **43. După articolul 727 se introduc trei noi articole, articolele 727<sup>1</sup>-727<sup>3</sup>, cu următorul cuprins:**

"Art. 727<sup>1</sup>. - (1) După acordarea autorizației de punere pe piață, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate decide să impună deținătorului autorizației de punere pe piață următoarele:

a) să efectueze un studiu de siguranță postautorizare, dacă există temeri privind riscurile unui medicament autorizat. În cazul în care aceleași temeri se aplică mai multor medicamente, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale recomandă deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață implicați, după consultarea Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, să efectueze un studiu de siguranță postautorizare comun;

b) să efectueze un studiu de eficacitate postautorizare, atunci când datele disponibile cu privire la o boală sau metodologia clinică indică faptul că este posibil ca evaluările anterioare privind eficacitatea să trebuiască să fie revizuite în mod semnificativ. Obligația de a efectua studii de eficacitate postautorizare se bazează pe actele delegate adoptate în conformitate cu art. 22b din Directiva 2010/84/UE, ținând seama, în același timp, de ghidurile științifice menționate la art. 820<sup>1</sup>. Impunerea unei astfel de obligații se justifică în mod corespunzător, se notifică în scris și include obiectivele și termenele pentru realizarea și prezentarea studiului.

(2) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale oferă deținătorului autorizației de punere pe piață posibilitatea de a formula în scris observații cu privire la impunerea obligației, în termenul precizat de aceasta, la cererea deținătorului autorizației de punere pe piață formulată în termen de 30 de zile de la notificarea în scris a obligației.

(3) Pe baza observațiilor prezentate în scris de deținătorul autorizației de punere pe piață, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale retrace sau confirmă obligația. În cazul în care Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale confirmă obligația, autorizația de punere pe piață se modifică pentru a include obligația respectivă sub forma unei condiții la autorizația de punere pe piață, iar sistemul de management al riscului este actualizat în consecință.

Art. 727<sup>2</sup>. - În completarea dispozițiilor de la art. 726<sup>1</sup> și 727<sup>1</sup>, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale urmărește punerea în aplicare de către deținătorii

de autorizații de punere pe piață a prevederilor actelor delegate adoptate de Comisia Europeană pentru stabilirea situațiilor în care pot fi cerute studii de eficacitate postautorizare.

Art. 727<sup>3</sup>. - (1) Deținătorul autorizației de punere pe piață este obligat să includă în sistemul său de management al riscului condițiile menționate la art. 726<sup>1</sup>, 727 sau 727<sup>1</sup>, după caz.

(2) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale informează Agenția Europeană a Medicamentelor în legătură cu autorizațiile de punere pe piață acordate sub rezerva condițiilor menționate la art. 726<sup>1</sup>, 727 sau 727<sup>1</sup>, după caz."

**44. Articolul 728 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 728. - (1) După emiterea autorizației de punere pe piață, deținătorul acesteia este obligat, în ceea ce privește metodele de fabricație și control prevăzute la art. 702 alin. (4) lit. e) și i), să țină seama de progresul științific și tehnic și să introducă orice schimbare necesară pentru a face posibile fabricarea și controlul medicamentului prin metode științifice general acceptate; aceste schimbări trebuie aprobate de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

(2) Deținătorul autorizației de punere pe piață comunică fără întârziere Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale toate informațiile noi care ar putea atrage după sine modificarea informațiilor sau a documentelor menționate la art. 702 alin. (4), art. 704, 705, 706, 708 sau art. 740 ori în Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin ordin al ministrului sănătății. Deținătorul autorizației de punere pe piață comunică fără întârziere Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale orice interdicție sau restricție impusă de autoritățile competente din orice țară unde medicamentul este pus pe piață și orice alte informații noi care ar putea influența evaluarea beneficiilor și riscurilor medicamentului în cauză. Informațiile includ atât rezultatele pozitive, cât și cele negative ale studiilor clinice sau ale altor studii efectuate pentru toate indicațiile și populațiile, indiferent dacă acestea figurează sau nu în autorizația de punere pe piață, precum și datele privind utilizarea medicamentului, când această utilizare este în afara condițiilor din autorizația de punere pe piață.

(3) Deținătorul autorizației de punere pe piață se asigură că informațiile privind medicamentul sunt actualizate în funcție de cunoștințele științifice cele mai recente, inclusiv concluziile evaluării și recomandările puse la dispoziția publicului prin intermediul portalului web european privind medicamentele, creat în conformitate cu art. 26 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

(4) Pentru ca raportul risc-beneficiu să poată fi evaluat în permanență, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate oricând să ceară deținătorului autorizației de punere pe piață să comunice date care să demonstreze că raportul risc-beneficiu rămâne favorabil. Deținătorul autorizației de punere pe piață transmite un răspuns prompt și complet la orice astfel de solicitare. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate oricând să solicite deținătorului autorizației de punere pe piață să transmită o copie a dosarului standard al sistemului de farmacovigilență. Deținătorul autorizației de punere pe piață transmite copia respectivă în termen de 7 zile de la primirea solicitării."

**45. La articolul 730, alineatele (2) și (5) se modifică și vor avea următorul cuprins:**

"(2) Autorizația de punere pe piață poate fi reînnoită după 5 ani pe baza unei reevaluări a raportului risc-beneficiu de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, dacă această autoritate a eliberat autorizația; în acest scop, cu cel puțin 9 luni înainte de expirarea autorizației de punere pe piață, în conformitate cu prevederile alin. (1), deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale o versiune consolidată a dosarului cu privire la calitate, siguranță și eficacitate, inclusiv evaluarea datelor conținute de rapoartele privind reacțiile adverse suspectate și rapoartele periodice actualizate privind siguranța, transmise în conformitate cu cap. X, precum și toate variațiile depuse după acordarea autorizației de punere pe piață.

.....

(5) Autorizația de punere pe piață reînnoită este valabilă pe o perioadă nelimitată, cu excepția cazului în care Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale decide, din rațiuni justificate legate de farmacovigilență, inclusiv de expunerea unui număr insuficient de pacienți la medicamentul respectiv, să recurgă la o reînnoire suplimentară pe o perioadă de 5 ani, în conformitate cu alin. (2)."

**46. La titlul XVII capitolul III, titlul secțiunii a 5-a "Procedura de recunoaștere mutuală și procedura descentralizată" se abrogă.**

**47. Articolul 735 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 735. - (1) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale desemnează un reprezentant și un supleant în Grupul de coordonare, pentru un mandat de 3 ani, ce se poate reînnoi. Reprezentantul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în Grupul de coordonare poate fi însoțit de experți. Membrii Grupului de coordonare și experții se bazează, în îndeplinirea sarcinilor lor, pe resursele științifice și de reglementare de care dispun autoritățile naționale competente. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale monitorizează nivelul științific al evaluărilor efectuate și facilitează activitățile membrilor Grupului de coordonare și ale experților desemnați. În ceea ce privește transparența și independența membrilor Grupului de coordonare, se aplică art. 63 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

(2) Grupul de coordonare îndeplinește următoarele atribuții:

a) examinarea oricărei probleme legate de o autorizație de punere pe piață a unui medicament în două sau mai multe state membre, în conformitate cu procedurile stabilite în secțiunea a 5-a;

b) examinarea problemelor referitoare la farmacovigilența medicamentelor autorizate de statele membre, în conformitate cu art. 819<sup>3</sup>, 819<sup>5</sup>, 819<sup>7</sup>, 819<sup>11</sup> și 819<sup>17</sup>;

c) examinarea problemelor referitoare la variațiile autorizațiilor de punere pe piață acordate de statele membre, în conformitate cu art. 743.

Pentru a îndeplini sarcinile sale în materie de farmacovigilență, inclusiv aprobarea sistemelor de management al riscului și monitorizarea eficienței acestora, Grupul de coordonare se bazează pe evaluarea științifică și pe recomandările Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului menționat la art. 56 alin. (1) lit. (aa) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

(3) Reprezentantul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale la Grupul de coordonare se asigură că există o coordonare adecvată între sarcinile Grupului și activitatea autorităților competente naționale.

(4) Sub rezerva unor dispoziții contrare din prezenta lege, statele membre reprezentate în cadrul Grupului de coordonare fac tot posibilul pentru a adopta o poziție prin consens cu privire la măsurile care trebuie luate. Dacă nu se poate obține un consens, se va lua în considerare poziția majorității statelor membre reprezentate în cadrul Grupului de coordonare.

(5) Reprezentantul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale la Grupul de coordonare este obligat să asigure confidențialitatea și să nu dezvăluie informații de nicio natură care fac obiectul secretului profesional, chiar după încheierea îndatoririlor acestuia."

**48. După articolul 735 se introduce titlul unei noi secțiuni, secțiunea a 5-a, cu următorul cuprins:**

#### *"SECȚIUNEA a 5-a*

#### *Procedura de recunoaștere mutuală și procedura descentralizată"*

**49. Articolul 739 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 739. - (1) Înainte să fie luată o decizie privind o cerere de autorizare de punere pe piață sau de suspendare ori retragere a unei autorizații sau de modificare a termenilor unei autorizații de punere pe piață considerată necesară, în cazuri speciale, unde sunt implicate interesele Uniunii Europene, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale,



statele membre ale Uniunii Europene, Comisia Europeană sau solicitantul ori deținătorul autorizației de punere pe piață, se adresează Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, pentru aplicarea procedurii prevăzute la art. 32, 33 și 34 din Directiva 2001/83/CE.

(2) În cazul în care solicitarea de arbitraj are loc în urma evaluării datelor de farmacovigilență referitoare la un medicament autorizat, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale sesizează Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului cu privire la problema în discuție și se pot aplica prevederile art. 819<sup>10</sup> alin. (2). Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului emite o recomandare în conformitate cu procedura prevăzută la art. 32 din Directiva 2001/83/CE. Recomandarea finală este transmisă Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului sau Grupului de coordonare, după caz, și se aplică procedura prevăzută la art. 819<sup>11</sup>. Dacă se consideră că este necesară luarea unor măsuri urgente, se aplică procedura prevăzută la art. 819<sup>9</sup>-819<sup>11</sup>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, autoritatea competentă a altui stat membru interesat sau Comisia Europeană trebuie să identifice clar problema care este adresată Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului spre evaluare și să informeze solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață.

(3) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să furnizeze Comitetului toate informațiile disponibile despre problema în discuție.

(4) În cazul în care solicitarea de arbitraj adresată Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului se referă la o gamă de medicamente sau la o clasă terapeutică, procedura poate fi limitată la anumite părți ale autorizației; în acest caz, acelor medicamente li se aplică prevederile art. 743 numai dacă au fost folosite procedurile de autorizare prevăzute în prezenta secțiune."

#### **50. Articolul 744 se abrogă.**

#### **51. La articolul 769 alineatul (1), litera e) se modifică și va avea următorul cuprins:**

"e) o descriere a reacțiilor adverse care pot să apară în timpul utilizării normale a medicamentului și, dacă este cazul, măsurile care trebuie luate; pentru medicamentele incluse în lista menționată la art. 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, se include următoarea mențiune suplimentară: «Acest medicament face obiectul unei monitorizări adiționale»; această mențiune este precedată de simbolul negru menționat la art. 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și este urmată de o notă explicativă standard corespunzătoare; în cazul tuturor medicamentelor se include un text standard, care solicită pacienților în mod explicit să comunice orice reacție adversă suspectată medicului, farmacistului sau profesionistului din domeniul sănătății, sau, conform art. 819<sup>1</sup> alin. (1), direct Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, specificând diversele mijloace de raportare disponibile, raportare electronică, adresă poștală și/sau altele, în conformitate cu art. 819<sup>1</sup> alin. (1) prima teză."

#### **52. La articolul 773, alineatul (3) se modifică și va avea următorul cuprins:**

"(3) Dacă medicamentul nu este destinat eliberării directe către pacient sau în cazul în care există probleme semnificative privind disponibilitatea medicamentului, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate acorda, sub rezerva unor măsuri pe care le consideră necesare pentru protecția sănătății publice, exceptarea de la obligația prezentei anumitor informații pe etichetă și în prospect; de asemenea, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate acorda o derogare totală sau parțială de la obligația ca eticheta și prospectul să fie în limba română."

**53. După titlul "Capitolul X - Farmacovigilența" se introduce titlul unei noi secțiuni, cu următorul cuprins:**

#### *"SECȚIUNEA 1 Dispoziții generale"*

**54. Articolul 812 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 812. - (1) În cadrul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale se organizează și funcționează un sistem de farmacovigilență pentru îndeplinirea sarcinilor referitoare la farmacovigilență și pentru participarea la activitățile de farmacovigilență ale Uniunii Europene. Acest sistem se utilizează pentru colectarea informațiilor referitoare la riscurile medicamentelor în ceea ce privește pacienții sau sănătatea publică. Aceste informații trebuie să se refere în special la reacțiile adverse apărute la om, atât ca urmare a utilizării medicamentului în condițiile autorizației de punere pe piață, cât și ca urmare a utilizării în afara condițiilor din autorizația de punere pe piață, precum și la cele asociate cu expunerea profesională.

(2) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, prin sistemul de farmacovigilență, efectuează o evaluare științifică a tuturor informațiilor, ia în considerare opțiunile existente pentru reducerea la minimum și prevenirea riscului și adoptă măsuri de reglementare cu privire la autorizația de punere pe piață, după caz. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale efectuează un audit periodic al sistemului său de farmacovigilență și raportează rezultatele Comisiei Europene până la 21 septembrie 2013 și, ulterior, la fiecare 2 ani.

(3) Coordonarea și desfășurarea activităților sistemului de farmacovigilență se realizează prin structura de specialitate din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

(4) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale participă, sub coordonarea Agenției Europene a Medicamentelor, la armonizarea și standardizarea internațională a măsurilor tehnice din domeniul farmacovigilenței."

**55. Articolul 813 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 813. - (1) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale are următoarele atribuții:

a) adoptă toate măsurile necesare pentru a încuraja pacienții, medicii, farmaciștii și alți profesioniști din domeniul sănătății să raporteze reacțiile adverse suspectate structurii de specialitate prevăzute de art. 812 alin. (3); în acest context pot fi implicate organizațiile consumatorilor, organizațiile pacienților și organizațiile profesioniștilor din domeniul sănătății, după caz;

b) facilitează raportarea de către pacienți prin punerea la dispoziție a unor formate de raportare alternative, altele decât cele disponibile pentru profesioniștii din domeniul sănătății pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale;

c) ia toate măsurile necesare pentru a obține date exacte și verificabile pentru evaluarea științifică a rapoartelor privind cazurile de reacții adverse suspectate;

d) se asigură că publicul beneficiază la timp de informațiile de interes referitoare la aspectele de farmacovigilență, în ceea ce privește utilizarea unui medicament, prin intermediul publicării pe portalul web și prin alte mijloace de informare publică, după caz;

e) se asigură, prin metode de colectare a informațiilor și, după caz, prin urmărirea rapoartelor de reacții adverse suspectate, că s-au luat toate măsurile necesare pentru a identifica în mod clar orice medicament biologic eliberat pe bază de prescripție medicală, distribuit sau comercializat pe teritoriul României și care face obiectul unui raport de reacție adversă suspectată, acordând atenția corespunzătoare denumirii medicamentului, în conformitate cu art. 695 pct. 20 și numărului lotului/seriei;

f) adoptă măsurile necesare pentru a se asigura că unui deținător al unei autorizații de punere pe piață, care nu îndeplinește obligațiile prevăzute de prezentul capitol, i se aplică sancțiuni efective, proporționale, cu rol preventiv.

(2) Potrivit prevederilor alin. (1) lit. a) și e), Ministerul Sănătății poate impune cerințe specifice medicilor, farmaciștilor și altor profesioniști din domeniul sănătății."

**56. Articolul 814 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 814. - Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate reprezenta sau delega altui stat membru oricare dintre sarcinile atribuite în temeiul prezentului capitol, sub rezerva unui acord scris al acestuia din urmă. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale nu poate reprezenta mai mult de un singur alt stat membru. În cazul în care Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale este statul membru care delegă, informează în scris Comisia Europeană, Agenția Europeană a Medicamentelor și toate celelalte state membre în legătură cu această delegare și pune aceste informații la dispoziția publicului."

**57. Articolul 815 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 815. - (1) Deținătorul autorizației de punere pe piață dispune de un sistem de farmacovigilență în vederea îndeplinirii sarcinilor sale referitoare la farmacovigilență, echivalent cu sistemul de farmacovigilență al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, prevăzut la art. 812 alin. (1).

(2) Cu ajutorul sistemului de farmacovigilență menționat la alin. (1), deținătorul autorizației de punere pe piață efectuează o evaluare științifică a tuturor informațiilor, ia în considerare opțiunile existente pentru reducerea la minimum și prevenirea riscului și adoptă măsurile necesare, după caz. Deținătorul autorizației de punere pe piață efectuează un audit periodic al sistemului său de farmacovigilență. Acesta consemnează constatările principale ale auditului în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență și, pe baza constatărilor auditului, asigură elaborarea și aplicarea unui plan corespunzător de acțiuni corective. După ce acțiunile corective au fost aplicate pe deplin, consemnarea poate fi eliminată.

(3) În cadrul sistemului de farmacovigilență, deținătorului autorizației de punere pe piață îi revin următoarele obligații:

a) să aibă în permanență și continuu la dispoziția sa o persoană calificată corespunzător, responsabilă cu farmacovigilența;

b) să păstreze și să pună la dispoziție, la cerere, un dosar standard al sistemului de farmacovigilență;

c) să opereze un sistem de management al riscului pentru fiecare medicament;

d) să monitorizeze rezultatele măsurilor de reducere la minimum a riscului incluse în planul de management al riscului sau a celor prevăzute drept condiții ale autorizației de punere pe piață în conformitate cu art. 726<sup>1</sup>, 727 sau 727<sup>1</sup>;

e) să actualizeze sistemul de management al riscului și să monitorizeze datele de farmacovigilență pentru a determina dacă au apărut riscuri noi, modificarea riscurilor existente sau a raportului beneficiu-risc al medicamentelor.

(4) Persoana calificată menționată la alin. (3) lit. a) trebuie să aibă reședința și să își desfășoare activitatea în Uniunea Europeană și trebuie să fie responsabilă cu stabilirea și menținerea sistemului de farmacovigilență. Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să trimită Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și Agenției Europene a Medicamentelor numele și detaliile de contact ale persoanei calificate.

(5) Fără a aduce atingere dispozițiilor de la alin. (4), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate solicita numirea unei persoane de contact pentru aspectele de farmacovigilență la nivel național, care să raporteze persoanei calificate responsabile în domeniul farmacovigilenței."

**58. Articolul 816 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 816. - (1) Fără a aduce atingere alin. (2), (3) și (4) din prezentul articol, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață acordate înainte de intrarea în vigoare a prezentei legi nu sunt obligați, prin excepție de la art. 815 alin. (3) lit. c), să opereze un sistem de management al riscului pentru fiecare medicament.

(2) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate impune deținătorului unei autorizații de punere pe piață obligația să opereze un sistem de management al riscului menționat la art. 815 alin. (3) lit. c) dacă există suspiciuni privind riscurile care pot influența raportul risc-beneficiu al unui medicament autorizat. În acest context, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale solicită, de asemenea, deținătorului autorizației de punere pe piață prezentarea unei descrieri detaliate a sistemului de management al riscului pe care acesta intenționează să îl introducă pentru medicamentul în cauză. Impunerea unei astfel de obligații se justifică în mod corespunzător, se notifică în scris și trebuie să includă termenul pentru prezentarea descrierii detaliate a sistemului de management al riscului.

(3) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, la cererea deținătorului autorizației de punere pe piață formulată în termen de 30 de zile de la notificarea în scris a obligației, oferă acestuia posibilitatea de a prezenta în scris observații referitoare la impunerea obligației, în termenul stabilit de autoritate.

(4) Pe baza observațiilor prezentate în scris de deținătorul autorizației de punere pe piață, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale va retrage sau va confirma obligația în cauză. În cazul în care Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale confirmă obligația, autorizația de punere pe piață se modifică în mod corespunzător pentru a include măsurile care trebuie luate în cadrul sistemului de management al riscului, sub forma unor condiții la autorizația de punere pe piață, astfel cum este prevăzut la art. 726<sup>1</sup> alin. (1) lit. a)."

**59. Articolul 817 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 817. - (1) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale percepe tarife pentru activitățile legate de farmacovigilență, în condițiile art. 857.

(2) Resursele financiare atrase din aceste activități sunt utilizate integral de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, având ca destinație exclusivă finanțarea activităților legate de farmacovigilență, operarea rețelelor de comunicare și supraveghere a piețelor.

(3) În acest scop, în condițiile legii, Ministerul Sănătății, în calitate de ordonator principal de credite, înființează ca activitate finanțată integral din venituri proprii prestațiile pentru activitățile legate de farmacovigilență desfășurate de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale."

**60. După articolul 817 se introduce titlul unei noi secțiuni, secțiunea a 2-a, cu următorul cuprins:**

*"SECȚIUNEA a 2-a  
Transparență și comunicare"*

**61. Articolul 818 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 818. - Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale creează și gestionează un portal web național privind medicamentele, aflat în legătură electronică cu portalul web european privind medicamentele, instituit în conformitate cu art. 26 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004. Prin intermediul portalului web național privind medicamentele, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pune la dispoziția publicului cel puțin următoarele:

- a) rapoartele publice de evaluare, însoțite de un rezumat al acestora;
- b) rezumatele caracteristicilor produselor și prospectele;
- c) rezumatele planurilor de management al riscului pentru medicamentele autorizate în conformitate cu prezentul titlu;
- d) lista medicamentelor, menționată la art. 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004;
- e) informații privind diferitele modalități pentru raportarea către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a reacțiilor adverse suspectate la medicamente de

către profesioniștii din domeniul sănătății și de către pacienți, inclusiv privind formularele electronice standard structurate menționate la art. 25 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004."

**62. După articolul 818 se introduce un nou articol, articolul 818<sup>1</sup>, cu următorul cuprins:**

"Art. 818<sup>1</sup>. - (1) De îndată ce deținătorul autorizației de punere pe piață intenționează să difuzeze un anunț public referitor la aspecte de farmacovigilență în ceea ce privește utilizarea unui medicament, acesta este obligat să informeze Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Agenția Europeană a Medicamentelor și Comisia Europeană, înainte sau în același timp cu difuzarea anunțului public. Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să garanteze că informațiile destinate publicului sunt prezentate în mod obiectiv și nu sunt înșelătoare.

(2) Cu excepția cazului în care, pentru protecția sănătății publice, sunt necesare anunțuri publice urgente, prin informare reciprocă, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale informează celelalte autorități naționale competente, Agenția Europeană a Medicamentelor și Comisia Europeană, cu cel puțin 24 de ore înainte de difuzarea unui anunț public referitor la aspecte de farmacovigilență.

(3) Sub coordonarea Agenției Europene a Medicamentelor, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale depune toate eforturile rezonabile pentru a conveni asupra unui anunț public comun și a termenului de difuzare a acestuia, referitor la siguranța medicamentelor care conțin aceleași substanțe active, autorizate în mai multe state membre; Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului furnizează, la cererea Agenției Europene a Medicamentelor, consiliere privind aceste anunțuri referitoare la siguranță.

(4) Atunci când Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale face publice informațiile menționate la alin. (2) și (3), se elimină orice informație cu caracter confidențial din punct de vedere personal sau comercial, cu excepția cazului în care divulgarea sa este necesară pentru protecția sănătății publice."

**63. După articolul 818<sup>1</sup> se introduce titlul unei noi secțiuni, secțiunea a 3-a, cu următorul cuprins:**

*"SECȚIUNEA a 3-a*

*Înregistrarea, raportarea și evaluarea datelor de farmacovigilență"*

**64. După titlul secțiunii a 3-a se introduce un nou paragraf, paragraful 1, cu următorul cuprins:**

*"PARAGRAFUL 1*

*Înregistrarea și raportarea reacțiilor adverse suspectate"*

**65. Articolul 819 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 819. - (1) Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să înregistreze toate reacțiile adverse suspectate, în Uniunea Europeană sau în țări terțe, care le sunt aduse la cunoștință, indiferent dacă aceste reacții sunt semnalate spontan de pacienți sau de profesioniști din domeniul sănătății sau sunt observate în timpul unui studiu postautorizare. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să garanteze că aceste rapoarte sunt accesibile într-un singur punct în Uniunea Europeană. Prin excepție de la dispozițiile primei teze, reacțiile adverse suspectate, observate în timpul unui studiu clinic, sunt înregistrate și raportate în conformitate cu Normele referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate pe medicamente de uz uman, aprobate prin ordin al ministrului sănătății.

(2) Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu trebuie să refuze luarea în considerare a rapoartelor de reacții adverse suspectate care le sunt adresate în format electronic sau în orice alt format adecvat de către pacienți și de către profesioniștii din domeniul sănătății.

(3) Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să transmită, în format electronic, către baza de date și rețeaua informatică menționată la art. 24 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, denumită în continuare baza de date *EudraVigilance*, informații cu privire la toate reacțiile adverse suspectate grave care au loc în Uniunea Europeană și în țări terțe, în termen de 15 zile de la data la care deținătorul autorizației de punere pe piață în cauză a luat cunoștință de eveniment. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să transmită, în format electronic, către baza de date *EudraVigilance* informații cu privire la toate reacțiile adverse suspectate nongrave și care au loc în Uniunea Europeană în termen de 90 de zile de la data la care deținătorul autorizației de punere pe piață în cauză a luat cunoștință de eveniment. În cazul medicamentelor care conțin substanțe active menționate în lista de publicații monitorizate de Agenția Europeană a Medicamentelor în conformitate cu art. 27 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, deținătorul autorizației de punere pe piață nu are obligația să raporteze către baza de date *EudraVigilance* reacțiile adverse suspectate care sunt înregistrate în literatura medicală inclusă în listă, dar acesta monitorizează toate celelalte publicații medicale și raportează orice reacție adversă suspectată.

(4) Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață instituie proceduri pentru obținerea de date corecte și verificabile pentru evaluarea științifică a rapoartelor de reacții adverse suspectate. De asemenea, aceștia colectează informațiile noi primite în baza urmăririi acestor rapoarte și transmit aceste actualizări către baza de date *EudraVigilance*.

(5) Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață colaborează cu Agenția Europeană a Medicamentelor, cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și cu celelalte autorități competente naționale pentru detectarea duplicatelor rapoartelor de reacții adverse suspectate."

**66. După articolul 819 se introduc șaptesprezece noi articole, articolele 819<sup>1</sup>-819<sup>17</sup>, cu următorul cuprins:**

"Art. 819<sup>1</sup>. - (1) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale înregistrează toate reacțiile adverse suspectate care au loc pe teritoriul României care îi sunt aduse la cunoștință de către profesioniștii din domeniul sănătății și de pacienți și se asigură că rapoartele acestor reacții adverse pot fi transmise prin intermediul portalului web național privind medicamentele sau prin alte mijloace; dacă este cazul, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale implică pacienții și profesioniștii din domeniul sănătății în monitorizarea oricăror rapoarte pe care le primesc, pentru a respecta prevederile art. 813 alin. (1) lit. c) și e).

(2) În cazul rapoartelor transmise de un deținător al unei autorizații de punere pe piață pentru reacții adverse suspectate apărute pe teritoriul României, Agenția Națională a Medicamentelor și a Dispozitivelor Medicale implică deținătorul autorizației de punere pe piață în urmărirea rapoartelor.

(3) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale colaborează cu Agenția Europeană a Medicamentelor și cu deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru detectarea duplicatelor rapoartelor de reacții adverse suspectate.

(4) În termen de 15 zile de la data primirii rapoartelor menționate la alin. (1), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale transmite, în format electronic, către baza de date *EudraVigilance* rapoartele de reacții adverse suspectate grave. În termen de 90 de zile de la data primirii rapoartelor menționate la alin. (1), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale transmite, în format electronic, către baza de date *EudraVigilance* rapoartele de reacții adverse suspectate nongrave. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au acces la aceste rapoarte prin intermediul bazei de date *EudraVigilance*.

(5) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale se asigură că rapoartele de reacții adverse suspectate care îi sunt aduse la cunoștință și care survin în urma unei erori asociate cu utilizarea unui medicament sunt transmise către baza de date *EudraVigilance* și sunt puse la dispoziția autorităților, organismelor, organizațiilor și/sau a

instituțiilor responsabile de siguranța pacienților în România. Acestea se asigură, la rândul lor, că Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale este informată despre orice reacție adversă suspectată adusă la cunoștința oricărei alte autorități din România. Aceste rapoarte trebuie să fie identificate în mod corespunzător prin formularele menționate la art. 25 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

(6) Cu excepția cazului în care se justifică din motive legate de activitatea de farmacovigilență, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale nu impune, în mod individual, deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață obligații suplimentare de raportare privind reacțiile adverse suspectate."

**67. După articolul 819<sup>1</sup> se introduce un nou paragraf, paragraful al 2-lea, cu următorul cuprins:**

*"PARAGRAFUL al 2-lea  
Rapoarte periodice actualizate privind siguranța*

Art. 819<sup>2</sup>. - (1) Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață prezintă Agenției Europene a Medicamentelor rapoarte periodice actualizate privind siguranța cuprinzând:

a) rezumate ale datelor relevante pentru beneficiile și riscurile medicamentului, incluzând rezultatele tuturor studiilor, luând în considerare potențialul impact al acestora asupra autorizației de punere pe piață;

b) o evaluare științifică a raportului risc-beneficiu al medicamentului;

c) toate datele referitoare la volumul vânzărilor medicamentului, precum și orice date aflate în posesia deținătorului autorizației de punere pe piață în ceea ce privește volumul prescripțiilor, inclusiv o estimare a populației expuse la medicament.

Evaluarea menționată la lit. b) este efectuată pe baza tuturor datelor disponibile, inclusiv a celor care rezultă din studii clinice efectuate pentru alte populații și indicații neautorizate. Rapoartele periodice actualizate privind siguranța sunt prezentate în format electronic.

(2) Prin intermediul depozitului electronic menționat la art. 25a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, membrii Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, ai Comitetului pentru medicamente de uz uman și ai Grupului de coordonare pot accesa rapoartele menționate la alin. (1), puse la dispoziție de Agenția Europeană a Medicamentelor.

(3) Prin derogare de la dispozițiile alin. (1) din prezentul articol, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață corespunzătoare medicamentelor menționate la art. 704 alin. (1) sau la art. 705 și deținătorii autorizațiilor de punere pe piață emise în baza procedurilor simplificate pentru medicamentele menționate la art. 711 sau 714 transmit rapoarte periodice actualizate privind siguranța pentru medicamentele respective în următoarele cazuri:

a) această obligație a fost stabilită ca o condiție în autorizația de punere pe piață, în conformitate cu art. 726<sup>1</sup> ori cu art. 727; sau

b) la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale sau a altei autorități competente, în cazul în care există preocupări legate de datele de farmacovigilență sau dacă nu s-au furnizat rapoarte periodice actualizate privind siguranța referitoare la o substanță activă după acordarea autorizației de punere pe piață. Rapoartele de evaluare ale rapoartelor periodice actualizate privind siguranța solicitate sunt comunicate Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, care va examina dacă este necesar un raport de evaluare unic pentru toate autorizațiile de punere pe piață pentru medicamente care conțin aceeași substanță activă și va informa în consecință Grupul de coordonare sau Comitetul pentru medicamente de uz uman, pentru a aplica procedurile stabilite la art. 819<sup>3</sup> alin. (4) și la art. 819<sup>5</sup>.

Art. 819<sup>3</sup>. - (1) Frecvența cu care rapoartele periodice actualizate privind siguranța trebuie transmise este precizată în autorizația de punere pe piață. Datele de transmitere, în conformitate cu frecvența precizată, se calculează de la data autorizării.

(2) În ceea ce privește autorizațiile de punere pe piață eliberate înainte de intrarea în vigoare a prezentului act normativ și care nu sunt însoțite de o condiție specifică privind frecvența și datele de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, deținătorii acestora transmit rapoartele respective în conformitate cu a doua teză de la prezentul alineat, până când o altă frecvență sau alte date de transmitere a rapoartelor sunt stabilite în autorizația de punere pe piață sau sunt determinate în conformitate cu alin. (4), (5) sau (6). Rapoartele periodice actualizate privind siguranța se transmit Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale imediat, la cererea acesteia, sau în conformitate cu următoarele dispoziții:

a) în cazul în care medicamentul nu a fost încă pus pe piață, cel puțin la fiecare 6 luni după autorizare și până la punerea pe piață;

b) în cazul în care medicamentul a fost pus pe piață, cel puțin la fiecare 6 luni în timpul primilor 2 ani începând de la prima punere pe piață, o dată pe an pentru următorii 2 ani și, ulterior, la fiecare 3 ani.

(3) Alin. (2) se aplică și în cazul medicamentelor care sunt autorizate doar într-un singur stat membru și în cazul cărora nu se aplică alin. (4).

(4) În cazul în care medicamentele care fac obiectul unor autorizații de punere pe piață diferite conțin aceeași substanță activă sau aceeași combinație de substanțe active, frecvența și datele de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, care rezultă din aplicarea alin. (1) și (2), pot fi modificate și armonizate pentru a permite realizarea unei singure evaluări în contextul unei proceduri de repartizare a lucrărilor pentru un raport periodic actualizat privind siguranța, precum și pentru a stabili o dată de referință pentru Uniunea Europeană, începând de la care sunt calculate datele de transmitere. Frecvența armonizată pentru transmiterea rapoartelor și data de referință pentru Uniunea Europeană pot fi stabilite, după consultarea Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, de către oricare dintre următoarele organisme:

a) Comitetul pentru medicamente de uz uman, în cazul în care cel puțin una dintre autorizațiile de punere pe piață referitoare la medicamentele care conțin substanța activă în cauză a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II cap. 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004;

b) Grupul de coordonare, în cazurile diferite de cele menționate la lit. a).

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață transmit rapoartele conform frecvenței armonizate de transmitere, stabilită în conformitate cu prima și a doua teză din prezentul alineat și publicată de Agenția Europeană a Medicamentelor; deținătorii autorizațiilor de punere pe piață transmit o cerere de variație a autorizației de punere pe piață, dacă este cazul.

(5) În sensul alin. (4), data de referință pentru Uniunea Europeană aplicabilă medicamentelor care conțin aceeași substanță activă sau aceeași combinație de substanțe active corespunde uneia dintre următoarele date:

a) data primei autorizări de punere pe piață în Uniunea Europeană a unui medicament care conține respectiva substanță activă sau respectiva combinație de substanțe active;

b) dacă data menționată la lit. a) nu poate fi cunoscută, trebuie luată în considerare prima, în ordine cronologică, dintre datele cunoscute ale autorizațiilor de punere pe piață eliberate pentru medicamentele care conțin respectiva substanță activă sau respectiva combinație de substanțe active.

(6) Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au posibilitatea de a transmite Comitetului pentru medicamente de uz uman sau, după caz, Grupului de coordonare cereri privind stabilirea datelor de referință pentru Uniunea Europeană sau modificarea frecvenței de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, pentru unul dintre următoarele motive:

a) aspecte legate de sănătatea publică;

b) pentru a evita repetarea inutilă a evaluărilor;

c) pentru a obține o armonizare internațională.



Aceste cereri sunt transmise în scris și sunt justificate în mod corespunzător; în urma consultării Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, Comitetul pentru medicamente de uz uman sau Grupul de coordonare poate aproba sau respinge aceste cereri; deținătorii autorizațiilor de punere pe piață aplică orice modificare a datelor sau a frecvenței de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, publicate de Agenția Europeană a Medicamentelor și transmit o cerere de variație a autorizației de punere pe piață, dacă este cazul.

(7) Prin intermediul portalului web european privind medicamentele, Agenția Europeană a Medicamentelor publică o listă de date de referință pentru Uniunea Europeană și de frecvențe de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța; orice modificare a datelor și a frecvenței de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța menționate în autorizația de punere pe piață, care rezultă din aplicarea alin. (4), (5) și (6), intră în vigoare la 6 luni de la data unei astfel de publicări.

Art. 819<sup>4</sup>. - Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale evaluează rapoartele periodice actualizate privind siguranța pentru a determina dacă au apărut riscuri noi, modificări ale riscurilor cunoscute sau modificări în raportul risc-beneficiu al medicamentelor.

Art. 819<sup>5</sup>. - (1) În cazul medicamentelor autorizate în mai multe state membre și, în ceea ce privește cazurile care intră sub incidența art. 819<sup>3</sup> alin. (4)-(6), pentru toate medicamentele care conțin aceeași substanță activă sau aceeași combinație de substanțe active și pentru care au fost stabilite o dată de referință pentru Uniunea Europeană și o frecvență de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța se efectuează o evaluare unică a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța. Evaluarea unică este realizată:

a) fie de către un stat membru desemnat de Grupul de coordonare, în cazul în care niciuna dintre autorizațiile de punere pe piață vizate nu a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II cap. 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004;

b) fie de către un raportor desemnat de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, în cazul în care cel puțin una dintre autorizațiile de punere pe piață vizate a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II cap. 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

În situația în care se selectează statul membru în conformitate cu lit. a), Grupul de coordonare ține cont de eventuala desemnare a unui stat membru de referință, în conformitate cu art. 736 alin. (1).

(2) În cazul în care Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale este desemnată să realizeze evaluarea unică, pregătește un raport de evaluare în termen de 60 de zile de la data primirii raportului periodic actualizat privind siguranța și îl transmite Agenției Europene a Medicamentelor și statelor membre interesate. Raportul este transmis deținătorului autorizației de punere pe piață de către Agenția Europeană a Medicamentelor. În termen de 30 de zile de la data primirii raportului de evaluare, statele membre și deținătorul autorizației de punere pe piață pot prezenta observații Agenției Europene a Medicamentelor și Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

(3) După primirea observațiilor menționate la alin. (2), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale actualizează raportul de evaluare în termen de 15 zile, ținând seama de observațiile transmise, iar apoi îl transmite Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului. Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului adoptă raportul de evaluare, cu sau fără modificări suplimentare, în cadrul următoarei sale reuniuni și emite o recomandare. Recomandarea menționează pozițiile divergente, împreună cu motivele care stau la baza acestora. Agenția Europeană a Medicamentelor include raportul de evaluare adoptat și recomandarea în depozitul electronic instituit în conformitate cu art. 25a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și le transmite pe ambele deținătorului autorizației de punere pe piață.

Art. 819<sup>6</sup>. - În urma evaluării rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale examinează oportunitatea luării de măsuri în ceea ce privește termenii autorizației de punere pe piață referitoare la medicamentul în cauză. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate decide să mențină, să modifice, să suspende sau, după caz, să retragă autorizația de punere pe piață.

Art. 819<sup>7</sup>. - (1) În cazul unei evaluări unice a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, ce recomandă orice acțiune referitoare la mai multe autorizații de punere pe piață, în conformitate cu art. 819<sup>5</sup> alin. (1), dintre care niciuna nu a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II cap. 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Grupul de coordonare examinează raportul Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului în termen de 30 de zile de la data primirii acestuia și adoptă o poziție în sensul menținerii, modificării, suspendării sau retragerii autorizațiilor de punere pe piață în cauză, incluzând un calendar pentru implementarea poziției convenite.

(2) Dacă în cadrul Grupului de coordonare statele membre reprezentate ajung la un acord comun cu privire la acțiunile care trebuie luate, președintele va constata acordul și îl va transmite deținătorului autorizației de punere pe piață și statelor membre. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și autoritățile competente din celelalte state membre adoptă măsurile necesare pentru a menține, a modifica, a suspenda sau a retrage autorizațiile de punere pe piață vizate în conformitate cu termenul prevăzut în acord pentru punerea în aplicare. În cazul unei modificări, deținătorul autorizației de punere pe piață transmite Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale o cerere de variație corespunzătoare, inclusiv versiuni actualizate ale rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului, în termenul prevăzut pentru punerea în aplicare. Dacă nu se ajunge la un acord prin consens, poziția majorității statelor membre reprezentate în cadrul Grupului de coordonare este comunicată Comisiei Europene, care poate aplica procedura prevăzută la art. 33 și 34 din Directiva 2001/83/CE. În cazul în care acordul la care au ajuns statele membre reprezentate în cadrul Grupului de coordonare sau poziția majorității statelor membre diferă față de recomandarea Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, Grupul de coordonare atașează la acord sau la poziția majorității o explicație detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor de opinie, împreună cu recomandarea.

(3) În cazul unei evaluări unice a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța ce recomandă orice acțiune referitoare la mai multe autorizații de punere pe piață, în conformitate cu art. 819<sup>5</sup> alin. (1), dintre care cel puțin una a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II cap. 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comitetul pentru medicamente de uz uman examinează raportul Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, în termen de 30 de zile de la data primirii acestuia, și adoptă o opinie în sensul menținerii, modificării, suspendării sau retragerii autorizațiilor de punere pe piață în cauză, incluzând un termen pentru aplicarea opiniei. Dacă această opinie a Comitetului pentru medicamente de uz uman diferă față de recomandarea Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, Comitetul pentru medicamente de uz uman atașează la opinia sa o explicație detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor de opinie, împreună cu recomandarea.

(4) Pe baza opiniei Comitetului pentru medicamente de uz uman menționată la alin. (3):

a) poate fi adoptată, de către Comisia Europeană, o decizie adresată statelor membre în ceea ce privește măsurile care trebuie luate în legătură cu autorizațiile de punere pe piață acordate de statele membre și vizate de procedura prevăzută în prezentul paragraf; și

b) în cazul în care opinia indică faptul că este necesară o măsură de reglementare privind autorizația de punere pe piață, poate fi adoptată, de către Comisia Europeană, o decizie de modificare, de suspendare sau de retragere a autorizațiilor de punere pe piață acordate în conformitate cu procedura centralizată prevăzută de Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și vizate de procedura prevăzută în prezentul paragraf. Deciziei menționate la lit. a), precum și punerii sale în

aplicare de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale i se aplică prevederile art. 33 și 34 din Directiva 2001/83/CE. Deciziei menționate la lit. b) i se aplică prevederile art. 10 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004. În cazul în care Comisia Europeană adoptă o asemenea decizie, ea poate adopta, de asemenea, o decizie adresată Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și autorităților competente din celelalte state membre în conformitate cu art. 127a din Directiva 2001/83/CE. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale aplică deciziile Comisiei Europene menționate la lit. a) și b), în conformitate cu prevederile art. 741-742 și, respectiv, cu art. 847."

**68. După articolul 819<sup>7</sup> se introduce un nou paragraf, paragraful al 3-lea, cu următorul cuprins:**

*"PARAGRAFUL al 3-lea*

*Detectarea semnalului*

Art. 819<sup>8</sup>. - (1) În ceea ce privește medicamentele autorizate în conformitate cu prezentul titlu, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ia următoarele măsuri în colaborare cu Agenția Europeană a Medicamentelor:

a) monitorizează rezultatele măsurilor de reducere la minimum a riscului prevăzute în cadrul planurilor de management al riscului, precum și ale condițiilor menționate la art. 726<sup>1</sup>, 727 sau 727<sup>1</sup>;

b) evaluează actualizările sistemului de management al riscului;

c) monitorizează informațiile existente în baza de date EudraVigilance pentru a determina dacă au apărut riscuri noi, dacă riscurile cunoscute s-au schimbat și dacă acestea au un impact asupra raportului risc-beneficiu.

(2) Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului efectuează o primă analiză și stabilește prioritățile în ceea ce privește semnalele referitoare la riscuri noi sau la modificarea riscurilor cunoscute ori la schimbarea raportului risc-beneficiu. În cazul în care consideră că sunt necesare acțiuni de urmărire, evaluarea semnalelor respective, precum și acordul cu privire la orice acțiune ulterioară referitoare la autorizația de punere pe piață sunt efectuate în conformitate cu un calendar stabilit în funcție de amploarea și gravitatea problemei.

(3) Agenția Europeană a Medicamentelor și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și deținătorul autorizației de punere pe piață se informează reciproc în cazul detectării unor riscuri noi sau al modificării riscurilor cunoscute ori al schimbării raportului risc-beneficiu. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale se asigură că deținătorii autorizațiilor de punere pe piață informează Agenția Europeană a Medicamentelor și autoritățile competente din celelalte state membre în cazul detectării unor riscuri noi sau a modificării riscurilor cunoscute ori al modificării raportului risc-beneficiu."

**69. După articolul 819<sup>8</sup> se introduce un nou paragraf, paragraful al 4-lea, cu următorul cuprins:**

*"PARAGRAFUL al 4-lea*

*Procedura de urgență la nivelul Uniunii Europene*

Art. 819<sup>9</sup>. - (1) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, autoritatea competentă dintr-un alt stat membru sau, după caz, Comisia Europeană pot iniția procedura prevăzută în cadrul prezentului paragraf, informând celelalte autorități competente ale statelor membre ale Uniunii Europene, Agenția Europeană a Medicamentelor și Comisia Europeană, dacă consideră necesară aplicarea procedurii de urgență, ca urmare a evaluării datelor legate de farmacovigilență, în oricare dintre următoarele cazuri:

a) intenționează să suspende sau să retragă o autorizație de punere pe piață;

- b) intenționează să interzică furnizarea unui medicament;
- c) intenționează să refuze reînnoirea unei autorizații de punere pe piață;
- d) este informată de către deținătorul autorizației de punere pe piață despre faptul că, având în vedere preocupările privind siguranța, acesta a întrerupt punerea pe piață a unui medicament sau a luat măsuri în vederea retragerii unei autorizații de punere pe piață ori intenționează să facă acest lucru;
- e) consideră că este necesar să se semnaleze o nouă contraindicație, să se reducă doza recomandată sau să se restrângă indicațiile.

Agenția Europeană a Medicamentelor verifică dacă aspectele de siguranță privesc și alte medicamente decât cel menționat în informațiile transmise sau dacă acestea sunt comune tuturor medicamentelor care aparțin aceleiași grupe sau clase terapeutice. În cazul în care medicamentul(ele) în cauză este (sunt) autorizat(e) în mai mult de un stat membru, Agenția Europeană a Medicamentelor informează, fără întârzieri nejustificate, partea care a inițiat procedura despre rezultatul acestei verificări și se aplică procedurile menționate la art. 819<sup>10</sup> și 819<sup>11</sup>. În alte cazuri, aspectele de siguranță sunt abordate de statul membru în cauză. Agenția Europeană a Medicamentelor sau statul membru, după caz, pune la dispoziția deținătorilor autorizației de punere pe piață informația că procedura a fost inițiată.

(2) Fără a aduce atingere dispozițiilor alin. (1) și art. 819<sup>10</sup> și 819<sup>11</sup>, în cazul în care sunt necesare acțiuni urgente pentru a proteja sănătatea publică, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate suspenda autorizația de punere pe piață și poate interzice utilizarea medicamentului în cauză pe teritoriul României până la adoptarea unei decizii definitive. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale informează Comisia Europeană, Agenția Europeană a Medicamentelor și autoritățile competente din celelalte state membre cu privire la motivele acțiunii sale, cel târziu în următoarea zi lucrătoare.

(3) În orice stadiu al procedurii prevăzute la art. 819<sup>10</sup>-819<sup>11</sup>, Comisia Europeană poate solicita statelor membre în care este autorizat medicamentul să ia imediat măsuri temporare. În cazul în care domeniul de aplicare al procedurii, determinat în conformitate cu alin. (1), include medicamente autorizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comisia Europeană poate, în orice stadiu al procedurii deschise în temeiul prezentului paragraf, să ia imediat măsuri temporare privind autorizațiile de punere pe piață în cauză.

(4) Informațiile menționate în prezentul articol pot viza medicamente individuale, o grupă de medicamente sau o clasă terapeutică. Dacă un aspect de siguranță vizează mai multe medicamente decât cele menționate în informațiile trimise sau dacă acesta este comun tuturor medicamentelor care aparțin aceleiași grupe sau clase terapeutice, Agenția Europeană a Medicamentelor poate extinde domeniul de aplicare al procedurii în mod corespunzător. În cazul în care domeniul de aplicare al procedurii inițiate în temeiul prezentului articol vizează o grupă de medicamente sau o clasă terapeutică, medicamentele autorizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 care aparțin grupei sau clasei respective sunt, de asemenea, vizate de procedură.

(5) În momentul în care comunică informațiile menționate la alin. (1), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pune la dispoziția Agenției Europene a Medicamentelor toate informațiile științifice relevante pe care le deține, precum și orice evaluare pe care a realizat-o.

Art. 819<sup>10</sup>. - (1) După primirea informațiilor în conformitate cu art. 819<sup>9</sup> alin. (1), Agenția Europeană a Medicamentelor anunță public deschiderea procedurii prin intermediul portalului web european privind medicamentele. În paralel, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și celelalte state membre pot anunța public deschiderea procedurii, fiecare pe portalul lor web național privind medicamentele. Anunțul precizează problema care a fost înaintată Agenției Europene a Medicamentelor în conformitate cu art. 819<sup>9</sup>, medicamentele și, dacă este cazul, substanțele active în cauză. Acesta trebuie să conțină informații privind dreptul deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, profesioniștilor din domeniul sănătății și

publicului de a comunica Agenției Europene a Medicamentelor informații relevante pentru procedură și precizează demersul care trebuie urmat în acest scop.

(2) Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului evaluează situația prezentată Agenției Europene a Medicamentelor în conformitate cu art. 819<sup>9</sup>. Raportorul colaborează îndeaproape cu raportorul numit de Comitetul pentru medicamente de uz uman și statul membru de referință pentru medicamentele în cauză. În scopul acestei evaluări, deținătorul autorizației de punere pe piață poate prezenta observații în scris. Dacă urgența situației o permite, Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului poate organiza audieri publice atunci când consideră necesar acest lucru pe baza unor motive întemeiate, în special în ceea ce privește amploarea și gravitatea aspectului de siguranță. Audierile publice sunt organizate în conformitate cu modalitățile specificate de Agenția Europeană a Medicamentelor și sunt anunțate prin intermediul portalului web european privind medicamentele. Anunțul specifică modalitățile de participare. În cadrul audierii publice trebuie să se acorde atenția cuvenită efectului terapeutic al medicamentului. În cazul în care deținătorul unei autorizații de punere pe piață sau o altă persoană dorește să prezinte informații cu caracter de confidențialitate în raport cu obiectul procedurii, acesta sau aceasta poate cere permisiunea să prezinte aceste date Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului în cadrul unei audieri care nu se desfășoară public.

(3) În termen de 60 de zile de la data comunicării informațiilor, Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului formulează o recomandare, în care expune motivele pe care se bazează, ținând seama de efectul terapeutic al medicamentului. Recomandarea menționează pozițiile divergente, împreună cu motivele care stau la baza acestora. În caz de urgență, la propunerea președintelui său, Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului poate accepta un termen mai scurt. Recomandarea include una sau mai multe dintre următoarele concluzii:

- a) nu este necesară nicio altă evaluare sau acțiune la nivelul Uniunii Europene;
- b) deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să continue evaluarea datelor și să asigure urmărirea rezultatelor acestei evaluări;
- c) deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să realizeze, în calitate de sponsor, un studiu de siguranță postautorizare și să urmărească evaluarea ulterioară a rezultatelor acestui studiu;
- d) statele membre sau deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să pună în aplicare măsuri de reducere la minimum a riscului;
- e) autorizația de punere pe piață trebuie suspendată, retrasă sau nu mai trebuie reînnoită;
- f) autorizația de punere pe piață trebuie modificată.

În sensul prevederilor de la lit. d), recomandarea specifică măsurile de reducere la minimum a riscului recomandate, precum și orice condiții sau restricții la care trebuie să fie supusă autorizația de punere pe piață. Atunci când, în cazul vizat la lit. f), se recomandă modificarea sau adăugarea unor informații în rezumatul caracteristicilor produsului, pe etichetă sau în prospect, recomandarea propune formularea respectivelor informații modificate sau adăugate, precum și unde trebuie să se găsească aceste informații în rezumatul caracteristicilor produsului, pe etichetă sau în prospect.

Art. 819<sup>11</sup>. - (1) Dacă domeniul de aplicare al procedurii, determinat în conformitate cu art. 819<sup>9</sup> alin. (4), nu include nicio autorizație de punere pe piață acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II cap. 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Grupul de coordonare examinează recomandarea Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului în termen de 30 de zile de la data primirii acesteia și adoptă o poziție în sensul menținerii, modificării, suspendării, retragerii sau refuzului reînnoirii autorizației de punere pe piață în cauză, incluzând un termen pentru punerea în aplicare a poziției convenite. În cazul în care poziția trebuie adoptată urgent, la propunerea președintelui său, Grupul de coordonare poate conveni un termen mai scurt.

(2) Dacă în cadrul Grupului de coordonare, statele membre reprezentate ajung la un acord comun cu privire la acțiunile care trebuie luate, președintele constată acordul și îl transmite deținătorului autorizației de punere pe piață și statelor membre. Statele membre adoptă măsurile necesare pentru a menține, a modifica, a suspenda, a retrage sau a refuza reînnoirea autorizației de punere pe piață vizate în conformitate cu calendarul prevăzut în acord pentru punerea în aplicare. În cazul în care se convine asupra unei modificări, deținătorul autorizației de punere pe piață transmite Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale o cerere de variație corespunzătoare, inclusiv versiuni actualizate ale rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului, în termenul prevăzut pentru punerea în aplicare.

Dacă nu se ajunge la un acord prin consens, poziția majorității statelor membre reprezentate în cadrul Grupului de coordonare este comunicată Comisiei Europene, care poate aplica procedura prevăzută la art. 33 și 34 din Directiva 2001/83/CE. Cu toate acestea, prin derogare de la art. 34 alin. (1) din Directiva 2001/83/CE, se poate aplica procedura menționată la art. 121 alin. (2) din Directiva 2001/83/CE. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale aplică în acest caz deciziile Comisiei Europene.

În cazul în care acordul la care au ajuns statele membre reprezentate în cadrul Grupului de coordonare sau poziția majorității statelor membre reprezentate în cadrul Grupului de coordonare nu corespunde cu recomandarea Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, Grupul de coordonare atașează la acord sau la poziția majorității o explicație detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor, împreună cu recomandarea.

(3) Dacă domeniul de aplicare al procedurii, determinat în conformitate cu art. 819<sup>9</sup> alin. (4), include cel puțin o autorizație de punere pe piață acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II cap. 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comitetul pentru medicamente de uz uman examinează recomandarea Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului în termen de 30 de zile de la data primirii acesteia și adoptă o opinie în sensul menținerii, modificării, suspendării, retragerii sau refuzului reînnoirii autorizațiilor de punere pe piață în cauză. În cazul în care opinia trebuie adoptată urgent, Comitetul pentru medicamente de uz uman poate accepta, la propunerea președintelui său, un termen mai scurt. Dacă această opinie a Comitetului pentru medicamente de uz uman nu corespunde cu recomandarea Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, Comitetul pentru medicamente de uz uman atașează la opinia sa o explicație detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor, împreună cu recomandarea.

(4) Pe baza opiniei Comitetului pentru medicamente de uz uman menționată la alin. (3):

a) poate fi adoptată de către Comisia Europeană o decizie adresată statelor membre în ceea ce privește măsurile care trebuie luate în legătură cu autorizațiile de punere pe piață acordate de statele membre și vizate de procedura prevăzută în prezentul paragraf; și

b) în cazul în care opinia indică faptul că este necesară o măsură de reglementare privind autorizația de punere pe piață, poate fi adoptată de către Comisia Europeană o decizie de modificare, de suspendare, de retragere sau de refuz al reînnoirii autorizațiilor de punere pe piață acordate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și vizate de procedura prevăzută în prezentul paragraf.

Deciziei menționate la lit. a), precum și punerii sale în aplicare de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale i se aplică prevederile art. 33 și 34 din Directiva 2001/83/CE. Prin derogare de la art. 34 alin. (1) din Directiva 2001/83/CE, se aplică procedura menționată la art. 121 alin. (2). Deciziei menționate la lit. b) i se aplică prevederile art. 10 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004. Prin derogare de la art. 10 alin. (2) din regulamentul respectiv, se aplică procedura menționată la art. 87 alin. (2). În cazul în care Comisia adoptă o asemenea decizie, aceasta poate adopta, de asemenea, o decizie adresată statelor membre în conformitate cu art. 127a din Directiva 2001/83/CE. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale aplică deciziile Comisiei Europene menționate la lit. a) și b), în conformitate cu prevederile art. 741-742 și, respectiv, cu art. 847 din prezentul titlu."

**70. După articolul 819<sup>11</sup> se introduce un nou paragraf, paragraful al 5-lea, cu următorul cuprins:**

*"PARAGRAFUL al 5-lea  
Publicarea evaluărilor*

Art. 819<sup>12</sup>. - Concluziile finale ale evaluării, recomandările, opiniile și deciziile menționate la art. 819<sup>2</sup>-819<sup>11</sup> sunt făcute publice prin intermediul portalului web european privind medicamentele, gestionat de Agenția Europeană a Medicamentelor."

**71. La titlul XVII capitolul X, după articolul 819<sup>12</sup> se introduce o nouă secțiune, secțiunea a 4-a, cu următorul cuprins:**

*"SECȚIUNEA a 4-a  
Supravegherea studiilor de siguranță postautorizare*

Art. 819<sup>13</sup>. - (1) Prezenta secțiune reglementează studiile de siguranță postautorizare nonintervenționale care sunt inițiate, gestionate sau finanțate de către deținătorul autorizației de punere pe piață, în mod voluntar sau ca urmare a unei obligații impuse în conformitate cu art. 726<sup>1</sup> sau 727<sup>1</sup> și care presupun colectarea de informații privind siguranța de la pacienți sau de la profesioniștii din domeniul sănătății.

(2) Prezenta secțiune nu aduce atingere cerințelor naționale și nici celor de la nivelul Uniunii Europene referitoare la asigurarea bunăstării și drepturilor participanților la studiile de siguranță postautorizare nonintervenționale.

(3) Studiile nu trebuie efectuate în cazul în care realizarea lor promovează utilizarea unui medicament.

(4) Plățile efectuate profesioniștilor din domeniul sănătății pentru participarea la studii de siguranță postautorizare nonintervenționale trebuie limitate la compensarea timpului consacrat și a cheltuielilor efectuate de aceștia.

(5) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate solicita deținătorului autorizației de punere pe piață să transmită protocolul și rapoartele privind desfășurarea studiului autorităților competente ale statelor membre în care este efectuat studiul.

(6) Deținătorul autorizației de punere pe piață trimite raportul final autorităților competente ale statelor membre în care a fost efectuat studiul în termen de 12 luni de la finalizarea etapei de colectare a datelor.

(7) În timpul desfășurării studiului, deținătorul autorizației de punere pe piață monitorizează rezultatele obținute și analizează implicațiile acestora asupra raportului risc-beneficiu al medicamentului vizat. Orice informație nouă care ar putea influența evaluarea raportului risc-beneficiu al medicamentului este comunicată autorităților competente din statele membre unde medicamentul este autorizat în conformitate cu art. 728. Obligația prevăzută la a doua teză nu aduce atingere informațiilor privind rezultatele studiilor pe care deținătorul autorizației de punere pe piață le pune la dispoziție prin intermediul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța astfel cum se prevede la art. 819<sup>2</sup>.

(8) Art. 819<sup>14</sup>- 819<sup>17</sup> se aplică exclusiv studiilor menționate la alin. (1), care sunt efectuate în temeiul unei obligații impuse în conformitate cu art. 726<sup>1</sup> sau 727<sup>1</sup>.

Art. 819<sup>14</sup>. - (1) Înainte de desfășurarea unui studiu, deținătorul autorizației de punere pe piață transmite un proiect de protocol Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, cu excepția situației în care studiile urmează să fie efectuate numai în România, unde studiul este cerut în conformitate cu art. 727<sup>1</sup>. Pentru asemenea studii, deținătorul autorizației de punere pe piață transmite un proiect de protocol Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

(2) În termen de 60 de zile de la prezentarea proiectului de protocol, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale sau Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, după caz, emite:

a) o adresă prin care se aprobă proiectul de protocol;  
b) o scrisoare de obiecție, care evidențiază în detaliu motivele obiecției, în oricare din următoarele situații:

(i) consideră că desfășurarea studiului promovează utilizarea unui medicament;  
(ii) consideră că modul în care este conceput studiul nu respectă obiectivele acestuia; sau  
c) o adresă prin care i notifică deținătorului autorizației de punere pe piață faptul că studiul constituie un studiu clinic care intră sub incidența Normelor referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate pe medicamente de uz uman, aprobate prin ordin al ministrului sănătății.

(3) Studiul poate începe numai cu aprobarea scrisă a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale sau a Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, după caz; în cazul în care Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului a emis adresa de aprobare în sensul alin. (2) lit. a), deținătorul autorizației de punere pe piață transmite protocolul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, iar apoi poate începe studiul în conformitate cu protocolul aprobat.

Art. 819<sup>15</sup>. - După începerea studiului, orice amendamente semnificative ale protocolului se transmit, înainte de a fi puse în aplicare, Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale sau Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, după caz. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale sau Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, după caz, evaluează amendamentele și informează deținătorul autorizației de punere pe piață dacă le aprobă sau are obiecții. Dacă este cazul, deținătorul autorizației de punere pe piață informează statele membre în care se desfășoară studiul.

Art. 819<sup>16</sup>. - (1) După încheierea studiului, un raport final al studiului este transmis Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale sau Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului în termen de 12 luni de la finalizarea etapei de colectare a datelor, cu excepția cazului în care Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale sau Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, după caz, a acordat o derogare scrisă.

(2) Deținătorul autorizației de punere pe piață examinează dacă rezultatele studiului au un impact asupra autorizației de punere pe piață și, dacă este necesar, transmite Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale o cerere de variație a autorizației de punere pe piață.

(3) Alături de raportul final privind studiul, deținătorul autorizației de punere pe piață transmite Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale sau Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului un rezumat al rezultatelor studiului, în format electronic.

Art. 819<sup>17</sup>. - (1) În funcție de rezultatele studiului și după consultarea deținătorului autorizației de punere pe piață, Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului poate formula recomandări privind autorizația de punere pe piață, indicând motivele pe care acestea se bazează. Recomandările menționează pozițiile divergente, împreună cu motivele care stau la baza acestora.

(2) Atunci când sunt formulate recomandări privind modificarea, suspendarea sau retragerea autorizației de punere pe piață pentru un medicament autorizat de statele membre în temeiul Directivei 2001/83/CE, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și autoritățile competente din celelalte state membre reprezentate în cadrul Grupului de coordonare adoptă o poziție în privința acestora, ținând cont de recomandarea menționată la alin. (1) și incluzând un calendar pentru punerea în aplicare a poziției convenite. Dacă în cadrul



Grupului de coordonare statele membre reprezentate ajung la un acord comun cu privire la acțiunile care trebuie luate, președintele constată acordul și îl transmite deținătorului autorizației de punere pe piață și statelor membre. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și autoritățile competente din celelalte state membre adoptă măsurile necesare pentru a menține, modifica, suspenda sau retrage autorizația de punere pe piață vizată în conformitate cu termenul de punere în aplicare prevăzut în acord. În cazul în care se convine asupra unei modificări a autorizației de punere pe piață, deținătorul autorizației de punere pe piață transmite Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale o cerere de variație corespunzătoare, inclusiv versiuni actualizate ale rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului, în termenul prevăzut pentru punerea în aplicare. Acordul este făcut public pe portalul web european privind medicamentele, instituit în conformitate cu art. 26 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004. Procedura prevăzută la art. 33 și 34 din Directiva 2001/83/CE poate fi aplicată dacă nu se ajunge la un acord prin consens și poziția majorității statelor membre reprezentate în cadrul Grupului de coordonare este comunicată Comisiei. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale aplică în acest caz deciziile Comisiei Europene, în conformitate cu prevederile art. 741-742 din prezentul titlu. În cazul în care acordul la care au ajuns statele membre reprezentate în cadrul Grupului de coordonare sau poziția majorității statelor membre nu corespunde cu recomandarea Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului, Grupul de coordonare atașează la acord sau la poziția majorității o explicație detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor, împreună cu recomandarea."

**72. La titlul XVII capitolul X, după articolul 819<sup>17</sup> se introduce titlul unei noi secțiuni, secțiunea a 5-a, cu următorul cuprins:**

*"SECȚIUNEA a 5-a  
Punere în aplicare și ghiduri"*

**73. Articolul 820 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 820. - Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale aplică normele de punere în aplicare adoptate de Comisia Europeană pentru a armoniza desfășurarea activităților de farmacovigilență prevăzute în prezenta lege, în următoarele domenii de farmacovigilență prevăzute la art. 702 alin. (4) și la art. 812, 815, 816, 819, 819<sup>1</sup>, 819<sup>2</sup>, 819<sup>8</sup>, 819<sup>14</sup> și 819<sup>16</sup>:

- a) conținutul și gestionarea dosarului standard al sistemului de farmacovigilență al deținătorului autorizației de punere pe piață;
- b) cerințele minime ale sistemului de calitate pentru desfășurarea activităților de farmacovigilență de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și de către deținătorul autorizației de punere pe piață;
- c) utilizarea unei terminologii, a unor formate și standarde recunoscute pe plan internațional pentru punerea în aplicare a activităților de farmacovigilență;
- d) cerințele minime pentru monitorizarea datelor în baza de date EudraVigilance, cu scopul de a stabili dacă există riscuri noi sau modificări ale riscurilor cunoscute;
- e) formatul și conținutul transmisiei electronice a reacțiilor adverse suspectate de către statele membre și deținătorul autorizației de punere pe piață;
- f) formatul și conținutul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța transmise pe cale electronică și ale planurilor de management al riscului;
- g) formatul protocoalelor, al rezumatelor și al rapoartelor finale pentru studiile de siguranță postautorizare.

Normele de punere în aplicare țin cont de activitățile de armonizare internațională efectuate în domeniul farmacovigilenței și, dacă este necesar, fac obiectul unei revizuirii în vederea adaptării la progresul științific și tehnic. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale aplică orice modificări care pot apărea ca fiind necesare pentru

actualizarea prevederilor prezentului capitol pentru a lua în considerare progresul științific și tehnic, după adoptarea acestora de Comisia Europeană."

**74. După articolul 820 se introduce un nou articol, articolul 820<sup>1</sup>, cu următorul cuprins:**

"Art. 820<sup>1</sup>. - Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale colaborează cu Agenția Europeană a Medicamentelor și alte părți interesate pentru elaborarea următoarelor ghiduri, în scopul facilitării desfășurării activităților de farmacovigilență în cadrul Uniunii Europene:

a) ghiduri privind bune practici de farmacovigilență atât pentru autoritățile competente, cât și pentru deținătorii autorizațiilor de punere pe piață;

b) ghiduri științifice referitoare la studiile de eficacitate postautorizare."

**75. La articolul 823, alineatele (1), (3) și (7) se modifică și vor avea următorul cuprins:**

"Art. 823. - (1) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în colaborare cu Agenția Europeană a Medicamentelor, se asigură că sunt respectate cerințele legale privind medicamentele, efectuând inspecții și, dacă este necesar, inspecții neanunțate și, după caz, solicitând laboratoarelor oficiale proprii de control sau unui laborator certificat/recunoscut de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în acest scop să efectueze teste asupra probelor de medicamente. Această colaborare constă în schimbul de informații cu Agenția Europeană a Medicamentelor cu privire atât la inspecțiile planificate, cât și la celelalte inspecții efectuate. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și Agenția Europeană a Medicamentelor colaborează la coordonarea inspecțiilor din țări terțe. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate, de asemenea, să efectueze inspecții neanunțate la localurile fabricanților de substanțe active folosite ca materii prime sau la localurile deținătorilor autorizației de punere pe piață, ori de câte ori consideră că există motive pentru a suspecta nerespectarea principiilor și ghidurilor de bună practică de fabricație menționate la art. 756. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate efectua inspecții la fabricanții de materii prime și la cererea specială a acestora. Astfel de inspecții sunt efectuate de inspectori ai Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, care au următoarele împuterniciri:

a) să inspecteze localurile de fabricație sau comerciale ale fabricanților de medicamente ori de substanțe active folosite ca materii prime și orice laboratoare folosite de deținătorul autorizației de fabricație, pentru a efectua verificări conform art. 725;

b) să ia probe inclusiv în scopul unor teste independente efectuate de un laborator al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale sau de un laborator certificat/recunoscut de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale; contravaloarea probelor prelevate în cadrul activității de supraveghere se suportă, după caz, de către fabricant sau de unitatea de distribuție; costul analizelor efectuate de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale sau de laboratoare recunoscute de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale se suportă din bugetul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, dacă produsul este corespunzător calitativ, și de către fabricantul sau distribuitorul în culpă, dacă produsul este necorespunzător calitativ;

c) să examineze orice document care are legătură cu obiectul inspecției, respectând prevederile naționale în vigoare care stabilesc restricții asupra acestor puteri în ceea ce privește descrierea metodei de fabricație;

d) să inspecteze sediile, arhivele, documentele și dosarul standard al sistemului de farmacovigilență ale deținătorului autorizației de punere pe piață sau ale oricărei firme angajate de către deținătorul autorizației de punere pe piață pentru desfășurarea activităților prevăzute la cap. X al prezentului titlu.

.....

(3) După fiecare dintre inspecțiile menționate la alin. (1), inspectorii Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale raportează dacă unitatea inspectată respectă principiile și ghidurile de bună practică de fabricație și de bună practică de distribuție menționate la art. 756 și 795 sau dacă deținătorul autorizației de punere pe piață respectă cerințele prevăzute la cap. X al prezentului titlu. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale comunică unității inspectate conținutul acestor rapoarte. Înainte de a adopta raportul, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale îi acordă unității inspectate în cauză posibilitatea de a prezenta comentarii.

.....  
(7) În cazul în care rezultatul inspecției prevăzute la alin. (1) lit. a), b) și c) sau rezultatul unei inspecții efectuate la un distribuitor de medicamente sau de substanțe active sau la un producător de excipienți folosiți ca materiale de start arată că unitatea inspectată nu respectă cerințele legale și/sau principiile și ghidurile de bună practică de fabricație sau de bună practică de distribuție prevăzute de legislația națională, informațiile sunt înregistrate în baza de date a Uniunii Europene menționată la alin. (6)."

**76. La articolul 823, după alineatul (8) se introduce un nou alineat, alineatul (9), cu următorul cuprins:**

"(9) În cazul în care rezultatul inspecției prevăzute la alin. (1) lit. d) arată că deținătorul autorizației de punere pe piață nu respectă sistemul de farmacovigilență, astfel cum este descris în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență, și dispozițiile cap. X al prezentului titlu, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale semnaleză aceste deficiențe deținătorului autorizației de punere pe piață și îi acordă posibilitatea de a prezenta comentarii. În acest caz, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale informează celelalte state membre, Agenția Europeană a Medicamentelor și Comisia Europeană. Dacă este cazul, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ia măsurile necesare pentru a garanta că deținătorul autorizației de punere pe piață face obiectul unor sancțiuni efective, proporționale, cu rol preventiv."

**77. Articolul 828 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 828. - Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale suspendă, retrage sau modifică o autorizație de punere pe piață în cazul în care se consideră că medicamentul este nociv sau dacă este lipsit de eficacitate terapeutică ori dacă raportul risc-beneficiu nu este favorabil sau dacă medicamentul nu are compoziția calitativă și cantitativă declarată; eficacitatea terapeutică este absentă dacă se ajunge la concluzia că nu pot fi obținute rezultate terapeutice cu medicamentul respectiv. O autorizație de punere pe piață poate fi suspendată, retrasă sau modificată, de asemenea, dacă datele de susținere a cererii prevăzute la art. 702, 704, 705, 706, 707 sau 708 sunt incorecte sau nu au fost modificate în conformitate cu art. 728, în cazul în care condițiile prevăzute la art. 726<sup>1</sup>, 727 sau 727<sup>1</sup> nu au fost îndeplinite ori în cazul în care controalele prevăzute la art. 824 nu au fost efectuate."

**78. Articolul 829 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 829. - (1) Cu respectarea măsurilor prevăzute la art. 828, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ia toate măsurile necesare pentru a se asigura că furnizarea medicamentului este interzisă și medicamentul este retras de pe piață dacă se observă că:

- a) medicamentul este nociv; sau
- b) nu are eficacitate terapeutică; sau
- c) raportul risc-beneficiu nu este favorabil; sau
- d) compoziția calitativă și cantitativă nu este conformă cu aceea declarată; sau
- e) controalele medicamentului și/sau ale ingredientelor și controalele în stadiile intermediare de fabricație nu au fost efectuate ori alte cerințe sau obligații necesare acordării autorizației de fabricație nu au fost îndeplinite.

(2) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate limita interdicția de furnizare a medicamentului sau de retragere de pe piață în cazul acelor serii care fac obiectul disputei.

(3) În cazul unui medicament a cărui furnizare a fost interzisă sau care a fost retras de pe piață în conformitate cu alin. (1) și (2), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate permite, în situații excepționale în timpul unei perioade de tranziție, eliberarea medicamentului unor pacienți care sunt deja sub tratament cu medicamentul respectiv."

**79. La articolul 839, alineatul (2) se modifică și va avea următorul cuprins:**

"(2) În urma unor solicitări justificate, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale transmite electronic rapoartele menționate la art. 823 alin. (3) autorității competente dintr-un alt stat membru sau Agenției Europene a Medicamentelor."

**80. La articolul 840, alineatul (4) se modifică și va avea următorul cuprins:**

"(4) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ia în considerare lista publicată anual de Agenția Europeană a Medicamentelor pentru medicamentele la care au fost refuzate, retrase sau suspendate autorizațiile de punere pe piață, a căror distribuție a fost interzisă sau care au fost retrase de pe piață."

**81. La articolul 844, alineatele (2) și (3) se modifică și vor avea următorul cuprins:**

"(2) Dacă Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale folosește această posibilitate, atunci adoptă toate măsurile necesare pentru a se asigura că cerințele prezentului titlu sunt respectate, în special cele menționate în cap. V, VI, VIII, X și XII din prezentul titlu. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate decide că dispozițiile art. 773 alin. (1) și (2) nu se aplică medicamentelor autorizate în temeiul alin. (1).

(3) Înainte de a acorda o astfel de autorizație de punere pe piață, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ia următoarele măsuri:

a) notifică deținătorului autorizației de punere pe piață, în statul membru în care medicamentul în cauză este autorizat, propunerea de acordare a unei autorizații de punere pe piață conform prezentului articol cu privire la medicamentul respectiv;

b) poate cere autorității competente din acel stat membru al Uniunii Europene să furnizeze o copie a raportului de evaluare menționat la art. 21 alin. (4) din Directiva 2001/83/CE și a autorizației de punere pe piață în vigoare a medicamentului în cauză.

Dacă i se solicită acest lucru, autoritatea competentă din acel stat membru furnizează, în termen de 30 de zile de la primirea solicitării, o copie a raportului de evaluare și a autorizației de punere pe piață pentru medicamentul respectiv."

**82. Articolul 847 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Art. 847. - În cazul medicamentelor autorizate prin procedura centralizată, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale implementează condițiile sau restricțiile prevăzute în deciziile Comisiei Europene adresate statelor membre pentru punerea în aplicare a acestora."

**83. După articolul 862, mențiunea privind transpunerea normelor comunitare se modifică și va avea următorul cuprins:**

"Prezentul titlu transpune Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman, publicată în Jurnalul Oficial al Comunităților Europene seria L nr. 311 din 28 noiembrie 2001, cu excepția anexei, amendată prin: Directiva 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27 ianuarie 2003 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru recoltarea, controlul, prelucrarea, stocarea și distribuirea sângelui uman și a componentelor sanguine și de modificare a Directivei 2001/83/CE, publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene seria L nr. 33 din 8 februarie 2003, Directiva 2004/24/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31 martie 2004 de modificare, în ceea ce privește medicamentele tradiționale din plante, a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman, publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene seria L nr. 136 din

30 aprilie 2004, Directiva 2004/27/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31 martie 2004 de modificare a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman, publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene seria L nr. 136 din 30 aprilie 2004, Directiva 2009/53/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 18 iunie 2009 de modificare a Directivei 2001/82/CE și a Directivei 2001/83/CE în ceea ce privește modificări ale condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață, publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene seria L nr. 168 din 30 iunie 2009 și Directiva 2010/84/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 15 decembrie 2010 de modificare, în ceea ce privește farmacovigilența, a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman, publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene seria L nr. 384/74 din 31 decembrie 2010."

**Art. II.** - Articolul 5<sup>2</sup> din Ordonanța Guvernului nr. 70/2002 privind administrarea unităților sanitare publice de interes județean și local, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 648 din 31 august 2002, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 99/2004, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și va avea următorul cuprins:

"Art. 5<sup>2</sup>. - (1) Centrele de sănătate multifuncționale se pot înființa, în condițiile legii, la propunerea autorităților care dețin managementul spitalicesc, ca unități fără personalitate juridică, în structura spitalelor județene, municipale sau orășenești, pentru a asigura un pachet de servicii medicale adaptat nevoilor comunităților locale.

(2) Centrele de sănătate multifuncționale prevăzute la alin. (1) se pot înființa și prin reorganizarea unităților sanitare publice cu paturi existente, ulterior desființării acestor unități prin hotărâre a Guvernului, în condițiile legii.

(3) Autoritățile administrației publice locale pot înființa și centre de sănătate multifuncționale, ca unități sanitare cu personalitate juridică, prin act administrativ al conducătorului autorității administrației publice locale, cu avizul conform al Ministerului Sănătății și al Ministerului Administrației și Internelor.

(4) Desființarea centrelor de sănătate multifuncționale cu personalitate juridică se aprobă prin act administrativ al conducătorului autorității administrației publice locale, cu avizul conform al Ministerului Sănătății și al Ministerului Administrației și Internelor.

(5) Personalul de specialitate medico-sanitar și auxiliar sanitar din cadrul unităților sanitare publice cu paturi prevăzute la alin. (2) se preia de către spitalele județene, municipale sau spitalele orășenești în structura cărora se înființează centrele de sănătate multifuncționale conform necesarului de resurse umane, în limita posturilor aprobate potrivit legii. Personalul care nu a fost preluat se redistribuie la alte unități sanitare, în condițiile stabilite prin ordin al ministrului sănătății.

(6) Centrele de sănătate multifuncționale cu sau fără personalitate juridică pot avea în structură:

- a) cabinete de specialitate;
- b) între 5 și 20 de paturi de spitalizare de zi;
- c) laboratoare de analize medicale, de radiologie și de imagistică medicală;
- d) alte structuri medicale fără paturi, de spitalizare continuă.

(7) Structura organizatorică a spitalelor județene, municipale sau orășenești, care includ și centre de sănătate multifuncționale reglementate de prezenta ordonanță, se aprobă potrivit prevederilor art. 174 alin. (4) sau (5) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare.

(8) Structura organizatorică și modificarea structurii centrelor de sănătate multifuncționale cu personalitate juridică se aprobă prin act administrativ al conducătorului autorității administrației publice locale, cu avizul conform al Ministerului Sănătății.

(9) Centrul de sănătate multifuncțional este condus de un director, personal contractual, funcție ocupată prin concurs sau examen și salarizată în condițiile legii.

(10) Finanțarea centrelor de sănătate multifuncțională fără personalitate juridică se face în conformitate cu dispozițiile cap. IV din titlul VII al Legii nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare.

(11) Finanțarea centrelor de sănătate multifuncționale cu personalitate juridică se face în condițiile stabilite prin contractul-cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate și normele de aplicare a acestuia.

(12) Autoritățile administrației publice locale asigură sumele necesare pentru cheltuielile de administrare și funcționare, reparații, consolidare, extindere și modernizare a centrelor de sănătate multifuncționale, în limita creditelor bugetare aprobate cu această destinație în bugetele locale.

(13) Pentru centrele de sănătate multifuncționale cu personalitate juridică autoritățile administrației publice locale asigură sumele necesare pentru cheltuielile prevăzute la alin. (12), la care se adaugă și sume pentru dotări cu aparatură și echipamente medicale, în limita creditelor bugetare aprobate cu această destinație în bugetele locale.

(14) Centrele de sănătate multifuncționale cu personalitate juridică pot realiza venituri suplimentare din:

- a) donații și sponsorizări;
- b) legate;
- c) coplata pentru unele servicii medicale;
- d) alte surse, conform legii."

**Art. III.** - (1) Dispozițiile prevăzute de art. 815 alin. (3) lit. b) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare, sunt aplicabile și deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață emise înainte de data intrării în vigoare a prezentei ordonanțe de urgență, de la data reînnoirii autorizațiilor de punere pe piață, dar nu mai târziu de 3 ani de la data intrării în vigoare a prezentei ordonanțe de urgență.

(2) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale verifică transmiterea în format electronic a informațiilor despre reacțiile adverse suspectate către baza de date EudraVigilance, conform art. 819 alin. (3) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare. Transmiterea acestor informații se face de către deținătorii autorizației de punere pe piață în termen de 6 luni de la anunțarea de către Agenția Europeană a Medicamentelor a funcționalității bazei de date EudraVigilance.

(3) Până când Agenția Europeană a Medicamentelor poate asigura funcționalitatea bazei de date EudraVigilance conform art. 24 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să raporteze Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în termen de 15 zile de la data la care deținătorul în cauză a luat cunoștință de eveniment, toate reacțiile adverse grave suspectate care apar pe teritoriul României. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să raporteze Agenției Europene a Medicamentelor toate reacțiile adverse grave care au loc pe teritoriul unei țări terțe și, dacă se solicită acest lucru, autorităților competente din statele membre în care medicamentul este autorizat.

(4) Până când Agenția Europeană a Medicamentelor poate asigura funcționalitatea bazei de date EudraVigilance conform art. 24 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate solicita deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață să raporteze, în termen de 90 de zile de la data la care deținătorul în cauză a luat cunoștință de eveniment, toate reacțiile adverse nongrave suspectate și care apar pe teritoriul României.

(5) Până când Agenția Europeană a Medicamentelor poate asigura funcționalitatea bazei de date EudraVigilance conform art. 24 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale se asigură că rapoartele menționate la alin. (4) despre evenimente care au apărut pe teritoriul său sunt puse de îndată la dispoziție în baza de

date EudraVigilance, dar nu mai târziu de 15 zile de la raportarea de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață a reacțiilor adverse suspectate grave.

(6) În ceea ce privește obligația deținătorului autorizației de punere pe piață de a transmite Agenției Europene a Medicamentelor rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform art. 819<sup>2</sup> alin. (1) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale se asigură că respectiva obligație se duce la îndeplinire în termen de 12 luni de la stabilirea funcționalității depozitului electronic european și de la anunțul Agenției Europene a Medicamentelor cu privire la aceasta. Până când Agenția Europeană a Medicamentelor poate asigura funcționalitatea depozitului electronic european pentru rapoartele periodice actualizate privind siguranța, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață transmit rapoartele periodice privind siguranța tuturor autorităților competente din statele membre în care medicamentul a fost autorizat.

PRIM-MINISTRU  
**VICTOR-VIOREL PONTA**

Contrasemnează:

Ministrul sănătății,

**Vasile Cepoi**

Ministrul administrației și internelor,

**Ioan Rus**

Ministrul delegat pentru administrație,

**Victor Paul Dobre**

Ministrul muncii, familiei și protecției sociale,

**Mariana Câmpeanu**

Ministrul afacerilor europene,

**Leonard Orban**

Ministrul educației, cercetării, tineretului și sportului, interimar,

**Liviu Marian Pop**

Viceprim-ministru,

ministrul finanțelor publice,

**Florin Georgescu**

București, 27 iunie 2012.

Nr. 35.

**Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II 2012**

<b>Nr crt</b>	<b>Produs retras</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Conc</b>	<b>DCI</b>	<b>Producător/DAPP</b>	<b>Serie</b>	<b>Motivul retragerii</b>	<b>Acțiune propusă</b>	<b>Data retragerii</b>
1	DICLOFENAC OZONE	gel	10 mg/g	diclofenacum	Labormed Pharma	010511, 020511, 030511, 040511, 050911, 060911, 070112, 080112	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012
2	DICLOSAL	gel x 25g	1%	diclofenacum	Slavia Pharm	071110, 061010	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012
3	DICLOSAL	gel x 45g	5%	diclofenacum	Slavia Pharm	070610, 150112, 101110	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012
4	DICLOSAL	gel x 45g	1%	diclofenacum	Slavia Pharm	970911, 950311, 960711, 1030112, 940311, 870710, 860710	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012
5	DICLOSAL	cremă x 30g	1%	diclofenacum	Slavia Pharm	070711, 050710	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de	Retragere la nivel de distribuitor	20.04.2012



Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
							documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	angro și distrugere	
6	DICLOSAL	gel x 45g	10 mg/g	diclofenacum	Slavia Pharm	890910, 980911	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012
7	DICLOSAL	gel x 45g	50 mg/g	diclofenacum	Slavia Pharm	091110	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012
8	DICLOSAL	gel x 25g	50 mg/g	diclofenacum	Slavia Pharm	010610	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012
9	DICLOFENAC	comprimate	50 mg	diclofenacum	AC Helcor Pharma	2121110, 2460111, 3110511, 3370611, 4020911, 4030911, 4491211, 4501211	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
10	CLAFEN®	cremă x 40g	10 mg/g	diclofenacum	Antibiotice	05090512 1335; 05090512 1347	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012
11	CLAFEN®	cremă x 20g	10 mg/g	diclofenacum	Antibiotice	05090512 0982; 05090512 0983; 05090512 0984;	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012
12	CLAFEN®	supozitoare	100 mg	diclofenacum	Antibiotice	062012 0508; 062012 0513	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012
13	CLAFEN®	gel x 45g	50 mg/g	diclofenacum	Antibiotice	012014 1029; 012014 1030; 012014 1031	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
							diclofenac sodic		
14	CLAFEN®	cpr film gastrorezistente	50 mg/g	diclofenacum	Antibiotice	042013 0014; 012014 0015; 042014 0016	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012
15	□ DICLOFENAC CHIRMIS	gel	10 mg/g	diclofenacum	Tis Farmaceutic	Toate seriile fabricate după 24.04.2010	Nerespectarea bunei practici de fabricație și falsificarea de documente de către Henan Dongtai Pharmaceutical, China în fabricația substanței active diclofenac sodic	Retragere la nivel de distribuitor angro și distrugere	20.04.2012
16	LEMOD SOLU	liofilizat și solvent pentru sol inj	500 mg	methyl-prednisolonum	Hemofarm AD, Serbia	1704428, 1704429, 3800117, 3800602, 3900778, C901119	Retragere voluntară a DAPP cf. Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005	Retragere voluntară și distrugere	20.04.2012
17	LEMOD SOLU	liofilizat și solvent pentru sol inj	125 mg	methyl-prednisolonum	Hemofarm AD, Serbia	1702350, 3800530, A002871	Retragere voluntară a DAPP cf. Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005	Retragere voluntară și distrugere	20.04.2012
18	NETTAVISC 3 mg/g	unguent oftalmic	3 mg/g	netilmicinum	S.I.F.I. S.p.A. Italia	100302A	Rezultat în afara specificațiilor referitor la concentrația în substanța activă	Retragere voluntară și distrugere	27.04.2012

<b>Nr crt</b>	<b>Produs retras</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Conc</b>	<b>DCI</b>	<b>Producător/ DAPP</b>	<b>Serie</b>	<b>Motivul retragerii</b>	<b>Acțiune propusă</b>	<b>Data retragerii</b>
19	DILZEM	comprimate	60 mg	diltiazemum	Pfizer Manufact Deuscland Gmb, Germania	0736109, 0996040, 0997109, 1005040, 1006040, 1035010, 1043119, 1115010	Rezultate în afara specificației la testul de dizolvare, în timpul efectuării studiilor de stabilitate	Retragere voluntară	30.05.2012

**Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMMDM în trim. I 2012**

În trimestrul I 2012 s-au primit 278 de cereri de autorizare de punere pe piață/reînnoire a autorizației pentru medicamente care corespund următoarelor grupe terapeutice:

A01 - Medicamente pentru cavitatea bucală
A02 - Medicamente pentru tulburări determinate de hiperaciditate
A03 – Medicamente în tratamentul tulburărilor funcționale gastrointestinale
A04 - Antiemetice
A10 – Medicamente utilizate în diabet
A11 - Vitamine
A12 – Suplimente minerale
B01 - Antitrombotice
B02 - Antihemoragice
B05 - Substituenți de sânge și soluții perfuzabile
C01 - Terapia cordului
C02 - Antihipertensive
C03 - Diuretice
C07 - Medicamente betablocante
C09 - Medicamente active pe sistemul renină-angiotensină
C10 - Hipolipemiente
D01 - Antifungice de uz dermatologic
D03 – Preparate pentru tratamentul rănilor și ulcerațiilor cutanate
D07 - Corticosteroizi de uz dermatologic
D10 – Produse pentru tratamentul acneei
G01 - Antiinfecțioase și antiseptice ginecologice
G02 – Alte preparate ginecologice
G03 - Hormonii sexuali și modulatorii aparatului genital
G04 - Medicația aparatului urinar
H01 - Hormoni hipofizari, hipotalamici și analogi
H05 – Medicamente pentru homeostazia calciului
J01 - Antibiotice de uz sistemic
J02 - Antimicotice de uz sistemic
J05 - Antivirale de uz sistemic
J06 – Imunoseruri și imunoglobuline
L01 - Antineoplazice
L02 - Terapia endocrină
L04 - Imunosupresoare

M01 - Medicamente antiinflamatoare și antireumatice
M05 - Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase
N02 - Analgezice
N03 - Antiepileptice
N05 - Psiholeptice
N06 - Psihoanaleptice
R03 - Medicamente pt. tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii
R05 - Medicamente pentru tratamentul tusei și răcelii
R06 - Antihistaminice de uz sistemic
R07 – Alte medicamente pentru tratamentul aparatului respirator
S01 - Preparate oftalmologice
V03 - Alte preparate terapeutice
V08 - Medii de contrast
XRN – Medicamente homeopate

## Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trimestrul I 2012

DCI	Denumire comercială	Forma farmaceutică	Conc.	Firma deținătoare	Țara	Nr. APP		
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC OZONE 500mg	compr.	500mg	OZONE LABORATORIES PHARMA SA	ROMÂNIA	4488	2012	01
ACIDUM ALENDRONICUM	ACID ALENDRONIC AUROBINDO 10mg	compr.	10mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4265	2012	20
ACIDUM ALENDRONICUM	ACID ALENDRONIC AUROBINDO 70mg	compr.	70mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4266	2012	09
ACIDUM ASCORBICUM	ACID ASCORBIC ARENA 750mg	sol inj.	750mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	4435	2012	02
ACIDUM IBANDRONICUM	INDROFAR 50mg	compr. film.	50mg	VAIA S.A.	GRECIA	4230	2012	02
ACIDUM IBANDRONICUM	INDROFAR 150mg	compr. film.	150mg	VAIA S.A.	GRECIA	4231	2012	02
ACIDUM IBANDRONICUM	ACID IBANDRONIC GENTHON 150mg	compr. film.	150mg	GENTHON BV	OLANDA	4368	2012	10
ACIDUM IBANDRONICUM	ACID IBANDRONIC GENTHON 50mg	compr. film.	50mg	GENTHON BV	OLANDA	4367	2012	36
ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)	THIOGAMMA TURBO-SET 600mg/50ml (vezi N07XN03)	sol. perf.	600mg/50ml	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	4396	2012	01
ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)	THIOGAMMA TURBO-SET 600mg/50ml (vezi A16AX01)	sol. perf.	600mg/50ml	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	4396	2012	01
ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM	URSOFALK 250mg	caps.	250mg	DR. FALK PHARMA GMBH	GERMANIA	4373	2012	02
ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM	URSOFALK 250 mg/5 ml	susp. orala	250mg/5ml	DR. FALK PHARMA GMBH	GERMANIA	4374	2012	02
ALBUMINUM HUMANUM	ALBUMINĂ UMANĂ BAXTER 200g/l	sol. perf.	200g/l	BAXTER AG	AUSTRIA	4379	2012	04
ALBUMINUM HUMANUM	ALBUMINĂ UMANĂ BAXTER 50g/l	sol. perf.	50g/l	BAXTER AG	AUSTRIA	4378	2012	04
ALFACALCIDOLUM	ALFACALCIDOL SANDOZ 0,25µg	caps. moi	0,25µg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4244	2012	06
ALFACALCIDOLUM	ALFACALCIDOL SANDOZ 0,5µg	caps. moi	0,5µg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4245	2012	06

AMLODIPINUM	AMLODIPINA ACCORD 5mg	compr.	5mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	4225	2012	07
AMLODIPINUM	AMLODIPINA ACCORD 10mg	compr.	10mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	4226	2012	08
A POMORFINUM	APO-GO 5mg/ml	sol. perf. în seringă preumplută unidoză	5mg/ml	BRITANNIA PHARMACEUTICALS LIMITED	MAREA BRITANIE	4187	2012	03
A POMORFINUM	APO-GO 10mg/ml	sol. inj. în pen multidoză	10mg/ml	BRITANNIA PHARMACEUTICALS LIMITED	MAREA BRITANIE	4185	2012	03
A POMORFINUM	APO-GO 10 mg/ml	sol. inj./perf.	10mg/ml	BRITANNIA PHARMACEUTICALS LIMITED	MAREA BRITANIE	4186	2012	12
ATORVASTATINUM	PHARMASTATIN 10mg	compr. film.	10mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	4283	2012	20
ATORVASTATINUM	PHARMASTATIN 20mg	compr. film.	20mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	4284	2012	20
ATORVASTATINUM	PHARMASTATIN 40mg	compr. film.	40mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	4285	2012	20
ATORVASTATINUM	TORVACARD 80mg	compr. film.	80mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4359	2012	04
BETAHISTINUM	VESTIBO 24mg	compr.	24mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	4371	2012	06
BETAHISTINUM	MARBETA 8mg	compr.	8mg	MEDREG S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	4432	2012	04
BETAHISTINUM	MARBETA 16mg	compr.	16mg	MEDREG S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	4433	2012	07
BETAHISTINUM	MARBETA 24mg	compr.	24mg	MEDREG S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	4434	2012	05
BICALUTAMIDUM	BICALUTAMIDA SANDOZ 50mg	compr. film.	50mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4388	2012	12
BICALUTAMIDUM	BICALUTAMIDA KABI 150mg	compr. film.	150mg	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC	MAREA BRITANIE	4272	2012	07
BICALUTAMIDUM	BICALUTAMIDA ESP PHARMA 50mg	compr. film.	50mg	ESP PHARMA LTD.	MAREA BRITANIE	4394	2012	05
BICALUTAMIDUM	BICALUTAMIDA ESP PHARMA 150mg	compr. film.	150mg	ESP PHARMA LTD.	MAREA BRITANIE	4395	2012	05
BISOPROLOLUM	BISOPROLOL FUMARAT AUROBINDO 5mg	compr. film.	5mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4273	2012	08
BISOPROLOLUM	BISOPROLOL FUMARAT AUROBINDO 10mg	compr. film.	10mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4274	2012	08



BLEOMYCINUM SULFAS	BLEOMYCIN MEDAC 15000UI	pulb. pt. sol. inj.	15000UI	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE	GERMANIA	4271	2012	01
BUDESONIDUM	BUDENOFALK UNO 9mg	granule gastrorez.	9mg	DR. FALK PHARMA GMBH	GERMANIA	4227	2012	05
BUPROPIONUM	ELONTRIL 150mg	compr. elib. modif.	150mg	GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL	ROMÂNIA	4430	2012	03
BUPROPIONUM	ELONTRIL 300mg	compr. elib. modif.	300mg	GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL	ROMÂNIA	4431	2012	03
CANDESARTANUM CILEXETIL	CANDESARTAN MYLAN 4mg	compr.	4mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	4248	2012	12
CANDESARTANUM CILEXETIL	CANDESARTAN MYLAN 8mg	compr.	8mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	4249	2012	14
CANDESARTANUM CILEXETIL	CANDESARTAN MYLAN 16mg	compr.	16mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	4250	2012	14
CANDESARTANUM CILEXETIL	CANDEPOL 4mg	compr.	4mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	4408	2012	03
CANDESARTANUM CILEXETIL	CANDEPOL 8mg	compr.	8mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	4409	2012	03
CANDESARTANUM CILEXETIL	CANDEPOL 16mg	compr.	16mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	4410	2012	03
CANDESARTANUM CILEXETIL	CANDEPOL 32mg	compr.	32mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	4411	2012	03
CEFACLORUM	CECLOR MR 375mg	compr. cu elib. prel.	375mg	ACTAVIS GROUP HF	ISLANDA	4476	2012	01
CEFACLORUM	CECLOR MR 500mg	compr. cu elib. prel.	500mg	ACTAVIS GROUP HF	ISLANDA	4477	2012	01
CEFACLORUM	CECLOR MR 750mg	compr. cu elib. prel.	750mg	ACTAVIS GROUP HF	ISLANDA	4478	2012	01
CLARITHROMYCINUM	CLAXIRIT 500mg	compr. cu elib. prel.	500mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	4201	2012	04
CLARITHROMYCINUM	CLARITROMICINA SANDOZ 250mg	compr. film.	250mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4383	2012	05
CLARITHROMYCINUM	CLARITROMICINA SANDOZ 500mg	compr. film.	500mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4384	2012	04
CLARITHROMYCINUM	LEKOKLAR 125mg/5ml	gran. pt. susp. orală	125mg/5ml	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4385	2012	05
CLARITHROMYCINUM	LEKOKLAR 250mg/5ml	gran. pt. susp. orală	250mg/5ml	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4386	2012	04
CLOPIDOGRELUM	CLOPIDOGREL ACCORD 75mg	compr. film.	75mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	4194	2012	08
CLOPIDOGRELUM	CLOPIDOGREL VALE PHARMACEUTICALS 75mg	compr. film.	75mg	VALEANT PHARMACEUTICALS LTD	IRLANDA	4313	2012	20

COMBINAȚII	HEMORZON	unguent		ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	4444	2012	01
COMBINAȚII	CAFFETIN COLDMAX 1000mg/12,2mg	pulb. pt. susp. orală, plic	1000mg/ 12,2mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	4329	2012	01
COMBINAȚII	FARINGO HOT DRINK 500mg/200mg/4mg	gran. susp. orală	500mg/ 200mg/4mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	4377	2012	02
COMBINAȚII	SEPTOLETE PLUS CU AROMĂ DE MIERE ȘI LĂMÂIE 5mg/1mg	pastile	5mg/1mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4300	2012	01
COMBINAȚII	CALCIU VITAMINA D3 HERMES 1000mg /880UI	compr. mast.	1000mg/ 80UI	HERMES ARZNEIMITTEL GMBH	GERMANIA	4412	2012	23
COMBINAȚII (ARTICAINUM+ADRENALINUM)	ARTICAINA/ADRENALINA SANOFI-AVENTIS 40mg/ml+0,005mg/ml	sol inj.	40mg/ml+ 0,005mg/ml	SANOFI - AVENTIS ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4369	2012	01
COMBINAȚII (ARTICAINUM+ADRENALINUM)	ARTICAINA/ADRENALINA SANOFI-AVENTIS 40mg/ml+0,010 mg/ml	sol inj.	40mg/ml+ 0,010mg/ml	SANOFI - AVENTIS ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4370	2012	01
COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	BIASIDRAL 2,5mg/6,25mg	compr. film.	2,5mg/ 6,25mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD	MAREA BRITANIE	4458	2012	10
COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	BIASIDRAL 5mg/6,25mg	compr. film.	5mg/ 6,25mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD	MAREA BRITANIE	4459	2012	10
COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	BIASIDRAL 10mg/6,25mg	compr. film.	10mg/ 6,25mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD	MAREA BRITANIE	4460	2012	10
COMBINAȚII (CALCIPOTRIOLUM+ BETAMETHASONUM)	DAIVOBET 50micrograme/ 0,5mg/g	unguent	50micrograme/ 0,5mg/g	LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S	DANEMARCA	4418	2012	05
COMBINAȚII (CALCIPOTRIOLUM+ BETAMETHASONUM)	DAIVOBET 50micrograme/0,5mg/g	gel	50micrograme/ 0,5mg/g	LEO PHARMA A/S	DANEMARCA	4500	2012	04
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+ HIDROCLOROTIAZIDUM)	CANDESARTAN CILEXETIL/ HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA 8mg/12,5mg	compr.	8mg/ 12,5mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4275	2012	08
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+ HIDROCLOROTIAZIDUM)	CANDESARTAN CILEXETIL/ HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA 16mg/12,5mg	compr.	16mg/ 12,5mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4276	2012	08
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+ HIDROCLOROTIAZIDUM)	CANDEZEK PLUS 8mg/12,5mg	compr.	8mg/ 12,5mg	ADAMED SP. Z.O.O.	POLONIA	4482	2012	02

COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+ HIDROCLOROTIAZIDUM)	CANDEZEK PLUS 16mg/12,5mg	compr.	16mg/ 12,5mg	ADAMED SP. Z.O.O.	POLONIA	4483	2012	02
COMBINAȚII (DESGESTRELUM+ ETINILESTRADIOLUM)	NOVYNETTE CONTINUU 150micrograme/20micrograme	compr. film.	150micrograme/ 20micrograme	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	ROMÂNIA	4256	2012	02
COMBINAȚII (GESTODENUM+ETINILESTRADIOLUM)	STODETTE 0,075 mg/0,02mg	draj.	0,075mg/ 0,02mg	MEDICO UNO PHARMA Kft.	UNGARIA	4340	2012	02
COMBINAȚII (GESTODENUM+ETINILESTRADIOLUM)	VENDIOL 15micrograme/ 60micrograme	compr. film.	15microgr/ 60microgr	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	4188	2012	04
COMBINAȚII (IRBERSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	IRBESARTAN HIDROCLOROTIAZIDA RANBAXY 150mg/12,5mg	compr. film.	150mg/12,5mg	RANBAXY (U.K.) LIMITED	MAREA BRITANIE	4419	2012	30
COMBINAȚII (IRBERSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	IRBESARTAN HIDROCLOROTIAZIDA RANBAXY 300mg/12,5mg	compr. film.	300mg/12,5mg	RANBAXY (U.K.) LIMITED	MAREA BRITANIE	4420	2012	30
COMBINAȚII (IRBERSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	IRBESARTAN HIDROCLOROTIAZIDA RANBAXY 300mg/25mg	compr. film.	300mg/25mg	RANBAXY (U.K.) LIMITED	MAREA BRITANIE	4421	2012	30
COMBINAȚII (LAMIVUDINUM+ZIDOVUDINUM)	LAMIVUDINA/ZIDOVUDIN A MYLAN 150mg/300 mg	compr. film.	150mg/300mg	MYLAN S.A.S.	FRANȚA	4240	2012	05
COMBINAȚII (LATANOPROSTUM+TIMOLOLUM)	LATANOPROST/TIMOLOL STADA HEMOFARM 50micrograme/ml și 5mg/ml	pic. oft., sol	50micrograme/ml și 5mg/ml	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	4189	2012	03
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+INDAPAMIDUM)	COPERINEVA 8mg/2,5mg	compr.	8mg/2,5mg	KRKA-POLSKA SP. Z O.O.	POLONIA	4174	2012	09
COMBINAȚII (RAMIPRILUM+AMLODIPINUM)	EGIRAMLON 2,5mg/2,5mg	caps.	2,5mg/2,5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4495	2012	05
COMBINAȚII (RAMIPRILUM+AMLODIPINUM)	EGIRAMLON 5mg/5mg	caps.	5mg/5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4496	2012	05
COMBINAȚII (RAMIPRILUM+AMLODIPINUM)	EGIRAMLON 5mg/10mg	caps.	5mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4497	2012	05
COMBINAȚII (RAMIPRILUM+AMLODIPINUM)	EGIRAMLON 10mg/5mg	caps.	10mg/5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4498	2012	05
COMBINAȚII (RAMIPRILUM+AMLODIPINUM)	EGIRAMLON 10mg/10mg	caps.	10mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4499	2012	05
COMBINATII (RAMIPRILUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	HARTIL HCT 5mg/25mg	compr.	5mg/25mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4312	2012	01
COMBINAȚII (RAMIPRILUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	HARTIL HCT 2,5 mg/12,5mg	compr.	2,5mg/12,5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4311	2012	01

DES Loratadinum	LORDESTIN 5mg	compr. film.	5mg	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4417	2012	05
DES Loratadinum	DES Loratadina Terapie 5mg	compr. film.	5mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	4481	2012	10
DIVERSE	APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE KABI	solv. pt. uz parent.		FRESENIUS KABI ROMÂNIA SR.L.	ROMÂNIA	4336	2012	05
DOCETAXELUM	DOCETAXEL POLPHARMA 20mg	conc. + solv. pt. sol. perf.	20mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA S.A.	POLONIA	4210	2012	01
DOCETAXELUM	DOCETAXEL POLPHARMA 80mg	conc. + solv. pt. sol. perf.	80mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA S.A.	POLONIA	4211	2012	01
DOMPERIDONUM	OROPERIDYS 10mg	compr. orodispersabile	10mg	PIERRE FABRE MEDICAMENT	FRANȚA	4203	2012	02
DONEPEZILUM	ZILDON 5mg	compr. orodispersabile	5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4223	2012	13
DONEPEZILUM	ZILDON 10mg	compr. orodispersabile	10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4224	2012	13
DOXORUBICINUM	DOXORUBICINA ACTAVIS 2mg/ml	conc. pt. sol. perf.	2mg/ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	4209	2012	08
ENALAPRILUM	ENALAPRIL LAROPHARM 5mg	compr.	5mg	LAROPHARM SRL	ROMÂNIA	4492	2012	01
ENALAPRILUM	ENALAPRIL LAROPHARM 10mg	compr.	10mg	LAROPHARM SRL	ROMÂNIA	4493	2012	01
ENALAPRILUM	ENALAPRIL LAROPHARM 20mg	compr.	20mg	LAROPHARM SRL	ROMÂNIA	4494	2012	01
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL SANDOZ 40mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	40mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4184	2012	04
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL ASTRAZENECA 20mg	compr. gastrorez.	20mg	ASTRA ZENECA AB	SUEDIA	4246	2012	26
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL ASTRAZENECA 40mg	compr. gastrorez.	40mg	ASTRA ZENECA AB	SUEDIA	4247	2012	26
ESOMEPRAZOLUM	SOMEFAR 20mg	compr. gastrorez.	20mg	SPECIFAR S.A.	GRECIA	4364	2012	11
ESOMEPRAZOLUM	SOMEFAR 40mg	compr. gastrorez.	40mg	SPECIFAR S.A.	GRECIA	4365	2012	11
ESOMEPRAZOLUM	NEXPES 20mg	compr. gastrorez.	20mg	SPECIFAR S.A.	GRECIA	4308	2012	11
ESOMEPRAZOLUM	NEXPES 40mg	compr. gastrorez.	40mg	SPECIFAR S.A.	GRECIA	4309	2012	11
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL MYLAN 20mg	compr. gastrorez.	20mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	4257	2012	18
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL MYLAN 40mg	compr. gastrorez.	40mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	4258	2012	18
ESOMEPRAZOLUM	ZOPRAME 20mg	compr. gastrorez.	20mg	SPECIFAR S.A.	GRECIA	4453	2012	11
ESOMEPRAZOLUM	ZOPRAME 40mg	compr. gastrorez.	40mg	SPECIFAR S.A.	GRECIA	4454	2012	11

FACTOR IX DE COAGULARE	IMMUNINE 1200 UI	pulb.+solv. pt. sol. inj./perf.	1200UI	BAXTER AG	AUSTRIA	4466	2012	01
FACTOR IX DE COAGULARE	IMMUNINE 600 UI	pulb.+solv. pt. sol. inj./perf.	600UI	BAXTER AG	AUSTRIA	4465	2012	01
FACTOR VIII DE COAGULARE ȘI FACTOR VON WILLEBRAND	IMMUNATE 250UI	pulb.+solv. pt. sol. inj.	250UI	BAYER AG	AUSTRIA	4450	2012	01
FACTOR VIII DE COAGULARE ȘI FACTOR VON WILLEBRAND	IMMUNATE 500UI	pulb.+solv. pt. sol. inj.	500UI	BAYER AG	AUSTRIA	4451	2012	01
FACTOR VIII DE COAGULARE ȘI FACTOR VON WILLEBRAND	IMMUNATE 1000UI	pulb.+solv. pt. sol. inj.	1000UI	BAYER AG	AUSTRIA	4452	2012	01
FACTOR VIII DE COAGULARE ȘI FACTOR VON WILLEBRAND	WILATE 500 500UI FVIII/500UI FVW	pulb.+solv. pt. sol. inj	500UI FVIII/500UI FVW	OCTAPHARMA (IP) LTD.	MAREA BRITANIE	4422	2012	01
FACTOR VIII DE COAGULARE ȘI FACTOR VON WILLEBRAND	WILATE 1000 1000UI FVIII/1000UI FVW	pulb.+solv. pt. sol. inj	1000UI FVIII/1000UI FVW	OCTAPHARMA (IP) LTD.	MAREA BRITANIE	4423	2012	01
FENTANYLUM	FENTANYL ACTAVIS 25 micrograme/h	plasture transdermic	25micrograme/h	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	4176	2012	07
FENTANYLUM	FENTANYL ACTAVIS 50 micrograme/h	plasture transdermic	50micrograme/h	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	4177	2012	07
FENTANYLUM	FENTANYL ACTAVIS 75 micrograme/h	plasture transdermic	75micrograme/h	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	4178	2012	07
FENTANYLUM	FENTANYL ACTAVIS 100 micrograme/h	plasture transdermic	100micrograme/h	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	4179	2012	07
FENTANYLUM	LUNALDIN 100micrograme	compr. subling.	100micrograme	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	4217	2012	02
FENTANYLUM	LUNALDIN 200micrograme	compr. subling.	200micrograme	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	4218	2012	02
FENTANYLUM	LUNALDIN 300micrograme	compr. subling.	300micrograme	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	4219	2012	02
FENTANYLUM	LUNALDIN 400micrograme	compr. subling.	400micrograme	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	4220	2012	02
FENTANYLUM	LUNALDIN 600micrograme	compr. subling.	600micrograme	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	4221	2012	02
FENTANYLUM	LUNALDIN800micrograme	compr. subling.	800micrograme	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	4222	2012	02
FENTANYLUM	BREAKYL 200micrograme	film bucal	200micrograme	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	4259	2012	05
FENTANYLUM	BREAKYL 400micrograme	film bucal	400micrograme	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	4260	2012	04
FENTANYLUM	BREAKYL 600micrograme	film bucal	600micrograme	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	4261	2012	04
FENTANYLUM	BREAKYL 800micrograme	film bucal	800 micrograme	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	4262	2012	04
FENTANYLUM	BREAKYL 1200micrograme	film bucal	1200 micrograme	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	4263	2012	04
FENTANYLUM	BREAKYL START 200,400,600,800 micrograme	film bucal	200,400,600,800 micrograme	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	4264	2012	01

FLUCONAZOLUM	FLUCONAZOL AUROBINDO 50mg	caps.	50mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4237	2012	19
FLUCONAZOLUM	FLUCONAZOL AUROBINDO 100mg	caps.	100mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4238	2012	19
FLUCONAZOLUM	FLUCONAZOL AUROBINDO 150mg	caps.	150mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4239	2012	17
FLUCONAZOLUM	FLUCONAZOL INFOMED 2mg/ml	sol. perf.	2mg/ml	INFOMED FLUIDS S.R.L.	ROMÂNIA	4426	2012	03
FLUDEOXIGLUKOZA (18F)	FLUDEOXYGLUCOSE (18F) BIONT 200-1300 MBQ/ml	sol inj.	200-1300mbq/ml	BIONT A.S.	REPUBLICA SLOVACĂ	4330	2012	01
FOSINOPRILUM	FOSINOPRIL AUROBINDO 10mg	compr.	10mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4318	2012	15
FOSINOPRILUM	FOSINOPRIL AUROBINDO 20mg	compr.	20mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4319	2012	15
GADODIAMIDUM	OMNISCAN 0,5mmoli/ml	sol. inj.	0,5mmoli/ml	GE HEALTHCARE AS	NORVEGIA	4470	2012	08
GEMCITABINUM	GEMCITABINA CSC 200mg	pulb. pt. sol. perf.	200mg	CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH	AUSTRIA	4413	2012	01
GEMCITABINUM	GEMCITABINA CSC 1000mg	pulb. pt. sol. perf.	1000mg	CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH	AUSTRIA	4414	2012	01
GINKGO BILOBA	FLAVOTAN 40mg (N06DX02)	compr. film.	40mg	LABORMED PHARMA SA	ROMÂNIA	4195	2012	02
GINKGO BILOBA	FLAVOTAN 40mg (C04AXN1)	compr. film.	40mg	LABORMED PHARMA SA	ROMÂNIA	4195	2012	03
GLUCOSAMINUM	GLUCOZAMINA PHARMATAXIS 1250mg	compr. eff.	1250mg	PHARMATAXIS LTD	CIPRU	4407	2012	01
GRANISETRONUM	GRANEGIS 1mg	compr. film.	1mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4306	2012	03
GRANISETRONUM	GRANEGIS 2mg	compr. film.	2mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4307	2012	03
GUAIFENESINUM	BENYLIN MENTOL 20mg/ml	sol. orală	20mg/ml	MCNEIL PRODUCTS LIMITED C/O JOHNSON&JOHNSON	MAREA BRITANIE	4200	2012	01
HISTRELINA	VANTAS 50 mg	implant	50mg	ORION CORPORATION	FINLANDA	4170	2012	01
IBUPROFENUM	LAROFEN PENTRU COPII 100mg/5ml	susp. orală	100mg/5ml	LAROPHARM S.R.L.	ROMÂNIA	4343	2012	01
IBUPROFENUM	NUROFEN PENTRU COPII 60mg	supoz.	60mg	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LTD.	MAREA BRITANIE	4405	2012	12

IBUPROFENUM	NUROFEN EXPRESS 400mg	pulbere orală	400mg	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LTD.	MAREA BRITANIE	4406	2012	12
INDAPAMIDUM	INDAPAMIDA BILLEV 1,5mg	compr. elib. prel.	1,5mg	BILLEV PHARMA APS	DANEMARCA	4341	2012	09
INOSINUM	ISOPRINOSINE EWOPHARMA 50mg/ml	sirop	50mg/ml	EWOPHARMA INTERNATIONAL, S.R.O.	SLOVACIA	4165	2012	01
IRINOTECANUM	IRINOTECAN ATB 20mg/ml	conc. pt. sol. perf.	20mg/ml	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	4375	2012	02
LAMIVUDINUM	LAMIVUDINA MYLAN 150mg	compr. film.	150mg	GENERICS (UK) LIMITED	MAREA BRITANIE	4297	2012	07
LAMIVUDINUM	LAMIVUDINA MYLAN 300mg	compr. film.	300mg	GENERICS (UK) LIMITED	MAREA BRITANIE	4298	2012	07
LEFLUNOMIDUM	LEFLUNOMIDA JENSON 10mg	compr. film.	10mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD.	MAREA BRITANIE	4415	2012	11
LEFLUNOMIDUM	LEFLUNOMIDA JENSON 20mg	compr. film.	20mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD.	MAREA BRITANIE	4416	2012	11
LEVETIRACETAMUM	LEFTIRAM 250mg	compr. film.	250mg	MEDICO UNO WORLDWIDE (CYPRUS) LTD.	CIPRU	4241	2012	08
LEVETIRACETAMUM	LEFTIRAM 500mg	compr. film.	500mg	MEDICO UNO WORLDWIDE (CYPRUS) LTD.	CIPRU	4242	2012	08
LEVETIRACETAMUM	LEFTIRAM 1000mg	compr. film.	1000mg	MEDICO UNO WORLDWIDE (CYPRUS) LTD.	CIPRU	4243	2012	08
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM BLUEFISH 250mg	compr. film.	250mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	4347	2012	06
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM BLUEFISH 500mg	compr. film.	500mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	4348	2012	06
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM BLUEFISH 1000mg	compr. film.	1000mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	4349	2012	06
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM AUROBINDO 250mg	compr. film.	250mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4356	2012	11
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM AUROBINDO 500mg	compr. film.	500mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4357	2012	11
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM AUROBINDO 1000mg	compr. film.	1000mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4356	2012	11
LEVETIRACETAMUM	REPITEND 250mg	compr. film.	250mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	4290	2012	06

LEVETIRACETAMUM	REPITEND 500mg	compr. film.	500mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	4291	2012	06
LEVETIRACETAMUM	REPITEND 750mg	compr. film.	750mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	4292	2012	06
LEVETIRACETAMUM	REPITEND 1000mg	compr. film.	1000mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	4293	2012	06
LEVETIRACETAMUM	REPITEND 100mg/ml	sol. orala	100mg/ml	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	4289	2012	03
LEVETIRACETAMUM	MYAKELL 250mg	compr. film.	250mg	ROMASTRU TRADING SRL	ROMÂNIA	4440	2012	06
LEVETIRACETAMUM	MYAKELL 500mg	compr. film.	500mg	ROMASTRU TRADING SRL	ROMÂNIA	4441	2012	06
LEVETIRACETAMUM	MYAKELL 750mg	compr. film.	750mg	ROMASTRU TRADING SRL	ROMÂNIA	4442	2012	06
LEVOCETIRIZINUM	CONTRAHIST 5mg	compr. film.	5mg	ADAMED SP. Z.O.O.	POLONIA	4360	2012	13
LEVOCETIRIZINUM	CONTRAHIST 0,5mg/ml	sol. orală	0,5mg/ml	ADAMED SP. Z.O.O.	POLONIA	4361	2012	01
LEVOCETIRIZINUM	ZENARO 0,5mg/ml	sirop	0,5mg/ml	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4327	2012	01
LEVOCETIRIZINUM	ZENARO 5mg/ml	pic. orale, sol.	5mg/ml	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4328	2012	01
LEVOFLOXACINUM	LEVOFLOXACINA ACCORD 250mg	compr. film.	250mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	4301	2012	09
LEVOFLOXACINUM	LEVOFLOXACINA ACCORD 500mg	compr. film.	500mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	4302	2012	09
LOSARTANUM	LORISTA 12,5mg	compr. film.	12,5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4196	2012	15
LOSARTANUM	LORISTA 100mg	compr. film.	100mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4199	2012	14
LOSARTANUM	LORISTA 25mg	compr. film.	25mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4197	2012	13
LOSARTANUM	LORISTA 50mg	compr. film.	50mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4198	2012	18
MESALAZINUM	PENTASA 1 g	compr. cu elib. prel.	1g	FERRING GMBH	GERMANIA	4480	2012	01
METFORMINUM	LANGERIN 850mg	compr. film.	850mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA SLOVACĂ	4334	2012	01
METFORMINUM	LANGERIN 1000mg	compr. film.	1000mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA SLOVACĂ	4335	2012	01
METHOTREXATUM	METOTREXAT EBEWE 10mg/ml	sol. inj. în seringă preumplută	10mg/ml	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	4372	2012	12
METOPROLOLUM	METOPROLOL TARTRAT INTAS 50mg	compr.	50mg	INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED	MAREA BRITANIE	4467	2012	09



METOPROLOLUM	METOPROLOL TARTRAT INTAS 100mg	compr.	100mg	INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED	MAREA BRITANIE	4468	2012	09
MOMETASONUM	MOMERID 1mg/g	crema	1mg/g	NEPENTES S.A.	POLONIA	4310	2012	03
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST ACCORD 10mg	compr. film.	10mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	4303	2012	14
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST GSK 5mg	compr. mast.	5mg	GLAXOSMITHKLINE (GSK) ROMÂNIA	ROMÂNIA	4191	2012	10
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST GSK 4mg	compr. mast.	4mg	GLAXOSMITHKLINE (GSK) ROMÂNIA	ROMÂNIA	4190	2012	10
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST GSK 10mg	compr. film.	10mg	GLAXOSMITHKLINE (GSK) ROMÂNIA	ROMÂNIA	4192	2012	10
MONTELUKASTUM	AIRATON 4mg	granule	4mg	MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4235	2012	04
MONTELUKASTUM	AIRATON 4mg	compr. mast.	4mg	MERCK SHARP & DOHME ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4236	2012	15
MONTELUKASTUM	MONART 4mg	compr. mast.	4mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	4362	2012	03
MONTELUKASTUM	MONART 5mg	compr. mast.	5mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	4363	2012	03
MONTELUKASTUM	MONART 10mg	compr. film.	10mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	4326	2012	03
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST SYNTHON 10mg	compr. film.	10mg	SYNTHON B.V.	OLANDA	4255	2012	10
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST SYNTHON 4mg	compr. mast.	4mg	SYNTHON B.V.	OLANDA	4253	2012	10
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST SYNTHON 5mg	compr. mast.	5mg	SYNTHON B.V.	OLANDA	4254	2012	10
MONTELUKASTUM	SOLOK 4mg	compr. mast.	4mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	4380	2012	01
MONTELUKASTUM	SOLOK 5mg	compr. mast.	5mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	4381	2012	03
MONTELUKASTUM	SOLOK 5mg	compr. film.	5mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	4382	2012	06
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST MYLAN 10mg	compr. film.	10mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	4464	2012	22
MYCOPHENOLATUM MOFETILUM	MICOFENOLAT MOFETIL SANDOZ 500mg	compr.	500mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4404	2012	07
NARATRIPTANUM	NARATRIPTAN MYLAN 2,5mg	compr. film.	2,5mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	4314	2012	06
NEBIVOLOLUM	NEBIVOLOL SANDOZ 5mg	compr.	5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4193	2012	28
NEBIVOLOLUM	NEBIVOLOL TORRENT 5mg	compr.	5mg	TORRENT PHARMA SRL	ROMÂNIA	4342	2012	01
OLANZAPINUM	OLANZAPINA AUROBINDO 5mg	compr.	5mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4484	2012	13

OLANZAPINUM	OLANZAPINA AUROBINDO 10mg	compr.	10mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4485	2012	13
OLANZAPINUM	OLANZAPINA AUROBINDO 15mg	compr.	15mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4486	2012	13
OLANZAPINUM	OLANZAPINA AUROBINDO 20mg	compr.	20mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4487	2012	13
OXALIPLATINUM	OXALIPLATIN "EBEWE" 5mg/ml	pulb. pt. sol. perf.	5mg/ml	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	4366	2012	06
OXALIPLATINUM	OXALIPLATIN STADA 5mg/ml	pulb. pt. sol. perf.	5mg/ml	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	4202	2012	03
OXYCODONUM	OXYCONTIN 10mg	compr. cu elib. modif.	10mg	MUNDIPHARMA GES.M.B.H	AUSTRIA	4279	2012	01
OXYCODONUM	OXYCONTIN 80mg	compr. cu elib. modif.	80mg	MUNDIPHARMA GES.M.B.H	AUSTRIA	4282	2012	01
OXYCODONUM	OXYCONTIN 40mg	compr. cu elib. modif.	40mg	MUNDIPHARMA GES.M.B.H	AUSTRIA	4281	2012	01
OXYCODONUM	OXYCONTIN 20mg	compr. cu elib. modif.	20mg	MUNDIPHARMA GES.M.B.H	AUSTRIA	4280	2012	01
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL TERAPIA 500mg	compr.	500mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	4376	2012	02
PAROXETINUM	PALUXETIL 20mg	compr. film.	20mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4180	2012	28
PAROXETINUM	PALUXETIL 40mg	compr. film.	40mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4181	2012	26
PENTOXIFYLLINUM	PENTOXIFILIN TERAPIA 100mg/5ml	conc. pt. sol. perf.	100mg/5ml	TERAPIA SA	ROMÂNIA	4397	2012	01
PERINDOPRILUM	PRENESSA 8 mg	compr.	8mg	KRKA POLSKA SP Z O.O.	POLONIA	4173	2012	08
PERINDOPRILUM	MYDEN 2mg	compr.	2mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	4461	2012	01
PERINDOPRILUM	MYDEN 4mg	compr.	4mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	4462	2012	01
PERINDOPRILUM	MYDEN 8mg	compr.	8mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	4463	2012	01
PIOGLITAZONUM	LISPECIP 15mg	compr.	15mg	ALVOGEN IPCO S.A.R.L.	LUXEMBURG	4427	2012	07
PIOGLITAZONUM	LISPECIP 30mg	compr.	30mg	ALVOGEN IPCO S.A.R.L.	LUXEMBURG	4428	2012	07
PIOGLITAZONUM	LISPECIP 45mg	compr.	45mg	ALVOGEN IPCO S.A.R.L.	LUXEMBURG	4429	2012	07
PIOGLITAZONUM	PIOGLITAZONE ACCORD 15mg	compr.	15mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	4455	2012	10
PIOGLITAZONUM	PIOGLITAZONE ACCORD 30mg	compr.	30mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	4456	2012	10
PIOGLITAZONUM	PIOGLITAZONE ACCORD 45mg	compr.	45mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	4457	2012	10
PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM	TAZOCIN 4 g/0,5g	pulb. pt. sol. perf.	4g/0,5g	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	4278	2012	02

PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM	TAZOCIN 2g/0,25g	pulb. pt. sol. perf.	2g/0,25g	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	4277	2012	02
PIROXICAMUM	PIROXICAM FITERMAN 10mg/g gel	gel	10mg/g	FITERMAN PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	4491	2012	02
PLANTE	HERBION IVY 7mg/ml	sirop	7mg/ml	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4320	2012	01
POLEN DE GRAMINEE	GRAZAX, 75000 SQT	liof. oral	75000 SQT	ALK-ABELLO A/S	DANEMARCA	4207	2012	03
PRAMIPEXOLUM	PRAMILET 0,7mg	compr.	0,7mg	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	4425	2012	01
PRAMIPEXOLUM	PRAMILET 0,18mg	compr.	0,18mg	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	4424	2012	01
PROGESTERONUM	MASTRELLE 10mg/g	gel	10mg/g	FITERMAN PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	4489	2012	02
PROPOFOLUM	CURTEGA 10 mg/ml	emulsie inj./perf.	10mg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	4171	2012	04
PROPOFOLUM	CURTEGA 20mg/ml	emulsie inj./perf.	20mg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	4172	2012	01
QUETIAPINUM	KETILEPT 25mg	compr. film.	25mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4212	2012	04
QUETIAPINUM	KETILEPT 100mg	compr. film.	100mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4213	2012	04
QUETIAPINUM	KETILEPT 200mg	compr. film.	200mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4214	2012	04
QUETIAPINUM	KETILEPT 300mg	compr. film.	300mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4215	2012	04
QUETIAPINUM	KETILEPT 150mg	compr. film.	150mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4216	2012	04
QUETIAPINUM	RESIRENTIN 25mg	compr. film.	25mg	JUST BUSINESS SRL	ROMÂNIA	4445	2012	02
QUETIAPINUM	RESIRENTIN 100mg	compr. film.	100mg	JUST BUSINESS SRL	ROMÂNIA	4446	2012	02
QUETIAPINUM	RESIRENTIN 150mg	compr. film.	150mg	JUST BUSINESS SRL	ROMÂNIA	4447	2012	02
QUETIAPINUM	RESIRENTIN 200mg	compr. film.	200mg	JUST BUSINESS SRL	ROMÂNIA	4448	2012	02
QUETIAPINUM	RESIRENTIN 300mg	compr. film.	300mg	JUST BUSINESS SRL	ROMÂNIA	4449	2012	02
REPAGLINIDUM	DIBETIX 0,5mg	compr.	0,5mg	PHARMACEUTICAL COMPANY JELFA S.A.	POLONIA	4344	2012	01
REPAGLINIDUM	DIBETIX 1mg	compr.	1mg	PHARMACEUTICAL COMPANY JELFA S.A.	POLONIA	4345	2012	01

REPAGLINIDUM	DIBETIX 2mg	compr.	2mg	PHARMACEUTICAL COMPANY JELFA S.A.	POLONIA	4346	2012	01
RIZATRIPTANUM	RIZATRIPTAN MYLAN 5mg	compr. orodispersabile	5mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	4251	2012	05
RIZATRIPTANUM	RIZATRIPTAN MYLAN 10mg	compr. orodispersabile	10mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	4252	2012	05
ROPINIROLUM	ROPINIROL TEVA 2mg	compr. cu elib. prel.	2mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	4204	2012	06
ROPINIROLUM	ROPINIROL TEVA 4mg	compr. cu elib. prel.	4mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	4205	2012	06
ROPINIROLUM	ROPINIROL TEVA 8mg	compr. cu elib. prel.	8mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	4206	2012	06
ROSUVASTATINUM	SURVAL 5mg	compr. film.	5mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	4389	2012	10
ROSUVASTATINUM	SURVAL 10mg	compr. film.	10mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	4390	2012	10
ROSUVASTATINUM	SURVAL 15mg	compr. film.	15mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	4391	2012	10
ROSUVASTATINUM	SURVAL 20mg	compr. film.	20mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	4392	2012	10
ROSUVASTATINUM	SURVAL 40mg	compr. film.	40mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	4393	2012	10
SALBUTAMOLUM	SALBUTAMOL SANDOZ 100 micrograme/doză	susp. inhal. presurizată	100micrograme/ doză	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	4387	2012	03
SIMVASTATINUM	SIMVASTATINA TEVA 5mg	compr. film.	5mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	4321	2012	10
SIMVASTATINUM	SIMVASTATINA TEVA 10mg	compr. film.	10mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	4322	2012	11
SIMVASTATINUM	SIMVASTATINA TEVA 20mg	compr. film.	20mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	4323	2012	11
SIMVASTATINUM	SIMVASTATINA TEVA 40mg	compr. film.	40mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	4324	2012	11
SOLIFENACINUM SUCCINATE	OSOLFAMAT 5mg	compr. film.	5mg	HELM AG	GERMANIA	4228	2012	09
SOLIFENACINUM SUCCINATE	OSOLFAMAT 10mg	compr. film.	10mg	HELM AG	GERMANIA	4229	2012	09
SOLIFENACINUM SUCCINATE	SOLIZAB 5mg	compr. film.	5mg	HELM AG	GERMANIA	4232	2012	09

SOLIFENACINUM SUCCINATE	SOLIZAB 10mg	compr. film.	10mg	HELM AG	GERMANIA	4233	2012	09
SOLIFENACINUM SUCCINATE	KARESOL 5mg	compr. film.	5mg	HELM AG	GERMANIA	4267	2012	09
SOLIFENACINUM SUCCINATE	KARESOL 10mg	compr. film.	10mg	HELM AG	GERMANIA	4268	2012	09
SOLIFENACINUM SUCCINATE	ZABCARE mg	compr. film.	5mg	HELM AG	GERMANIA	4269	2012	09
SOLIFENACINUM SUCCINATE	ZABCARE 1mg	compr. film.	10mg	HELM AG	GERMANIA	4270	2012	09
TC 99 M - PERTECHNETATE	MONTEK 10-40 GBQ	generator de radionuclizi		MANROL EUROPE S.R.L.	ROMÂNIA	4175	2012	01
TELMISARTANUM	TELMISARTAN MYLAN 20mg	compr.	20mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	4294	2012	17
TELMISARTANUM	TELMISARTAN MYLAN 40mg	compr.	40mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	4295	2012	17
TELMISARTANUM	TELMISARTAN MYLAN 80mg	compr.	80mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	4296	2012	17
THIAMAZOLUM	THYROZOL 5mg	compr. film.	5mg	MERCK KGAA	GERMANIA	4337	2012	04
THIAMAZOLUM	THYROZOL 10mg	compr. film.	10mg	MERCK KGAA	GERMANIA	4338	2012	04
THIAMAZOLUM	THYROZOL 20mg	compr. film.	20mg	MERCK KGAA	GERMANIA	4339	2012	03
TRIMETAZIDINUM	PROTEVASC 35mg	compr. elib. prel.	35mg	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	ROMÂNIA	4234	2012	01
TRIMETAZIDINUM	PREDUTRIM 20mg/ml	pic. orale, sol.	20mg/ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMÂNIA	4479	2012	01
URAPIDILUM	TACHYBEN 25mg	sol inj.	25mg	EVER NEURO PHARMA GMBH	AUSTRIA	4331	2012	01
URAPIDILUM	TACHYBEN 50mg	sol inj.	50mg	EVER NEURO PHARMA GMBH	AUSTRIA	4332	2012	01
URAPIDILUM	TACHYBEN 100mg	conc. pt. sol. perf.	100mg	EVER NEURO PHARMA GMBH	AUSTRIA	4333	2012	01
VACCIN DIFTERIC, TETANIC, PERTUSSIS, POLIO INACTIVAT	TETRAXIM	susp. inj. în seringă preumplută		SANOFI PASTEUR S.A.	FRANȚA	4490	2012	05
VACCIN DIFTERO-TETANIC ȘI POLIOMIELITIC INACTIVAT	DULTAVAX	susp. inj. în seringă preumplută		SANOFI PASTEUR S.A.	FRANȚA	4469	2012	10
VALSARTANUM	VALSARTAN DR. REDDY'S 40mg	compr. film.	40mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4166	2012	08
VALSARTANUM	VALSARTAN DR. REDDY'S 80mg	compr. film.	80mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4167	2012	08
VALSARTANUM	VALSARTAN DR. REDDY'S 160mg	compr. film.	160mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4168	2012	08
VALSARTANUM	VALSARTAN DR. REDDY'S 320mg	compr. film.	320mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4169	2012	08

VALSARTANUM	VALSARTAN PENTAFARMA 80mg	compr. film.	80mg	PENTAFARMA-SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.	PORTUGALIA	4182	2012	05
VALSARTANUM	VALSARTAN PENTAFARMA 160mg	compr. film.	160mg	PENTAFARMA-SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.	PORTUGALIA	4183	2012	05
VALSARTANUM	VALSARTAN AUROBINDO 40mg	compr. film.	40mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4436	2012	14
VALSARTANUM	VALSARTAN AUROBINDO 80mg	compr. film.	80mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4437	2012	14
VALSARTANUM	VALSARTAN AUROBINDO 160mg	compr. film.	160mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4438	2012	14
VALSARTANUM	VALSARTAN AUROBINDO 320mg	compr. film.	320mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	4439	2012	14
VENLAFAXINUM	VELAXIN 150mg	caps. elib. prel.	150mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	4288	2012	03
VENLAFAXINUM	VELAXIN 75mg	caps. elib. prel.	75mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	4287	2012	03
VENLAFAXINUM	ALVENTA 37,5mg	caps. elib. prel.	37,5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4315	2012	11
VENLAFAXINUM	ALVENTA 75mg	caps. elib. prel.	75mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4316	2012	11
VENLAFAXINUM	ALVENTA 150mg	caps. elib. prel.	150mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4317	2012	11
XYLOMETAZOLINUM+IPRATROPIU	VIBROCIL DUO 0,5mg/ml+0,6mg/ml	spray nazal, sol.	0,5mg/ml+ 0,6mg/ml	NOVARTIS CONSUMER HEALTH GMBH	GERMANIA	4350	2012	01
ZOFENOPRILUM	ZOFENOPRIL MYLAN 30mg	compr. film.	30mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	4299	2012	08
ZOLMITRIPTANUM	ZOLMITRIPTAN MYLAN 5mg	compr. orodispersabile	5mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	4305	2012	12
ZOLMITRIPTANUM	ZOLMITRIPTAN MYLAN 2,5mg	compr. orodispersabile	2,5mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	4304	2012	12

**Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care  
Comisia Europeană a emis deciziile în trimestrul I 2012**

DCI	Denumire comercială	Forma farm.	Conc.	Firma deținătoare	Țara	Nr. APP		
DESLORATADINUM	DESLORATADINE ACTAVIS	compr. film.	5mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	745	2012	09
DESLORATADINUM	DESLORATADINE RATIOPHARM	compr. film.	5mg	RATIOPHARM GMBH	GERMANIA	746	2012	12