ROMÂNIA

Buletin informativ

An. 17, Nr. 1 (65), trim. I 2015

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Ordine ale ministrului sănătăţii

Hotărâri ale Consiliului ştiinţific al ANMDM-

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. I 2015

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă primite de ANMDM în trim. IV 2014

Medicamente autorizate de punere pe piaţă de ANMDM în trim. IV 2014

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenţia Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a stabilit un preţ de comercializare în România în trim. IV 2014

- Toate datele cuprinse în prezenta publicaţie reprezintă informaţii oficiale şi sunt sub autoritatea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

- Conţinutul prezentei publicaţii se află sub protecţia legislativă a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

- Orice valorificare a conţinutului prezentei publicaţii în scopul obţinerii de venituri sau comercializarea prezentei este interzisă şi pasibilă de pedeapsă, fără acordul excepţional al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

- Toate drepturile editoriale aparţin în exclusivitate Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

ISSN 1583-347X

CUPRINS

Ordine ale ministrului sănătăţii

Ordinul ministrului sănătăţii nr. 387 din 31 martie 2015 privind modificarea şi completarea Ordinului ministrului sănătăţii nr. 861/2014 pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, precum şi a căilor de atac, **publicat în MONITORUL OFICIAL al României, Partea I, NR. 224 din 2 aprilie 2015**

Ordinul ministrului sănătăţii nr. 355 din 24 martie 2015 pentru completarea Ordinului ministrului sănătăţii nr. 888/2014 privind aprobarea cuantumului tarifului pentru activitaţile desfăşurate de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale în domeniul medicamentelor de uz uman, **publicat în MONITORUL OFICIAL al României, Partea I, NR. 212 din 30 martie 2015**

Ordin al ministrului sănătăţii nr. 194 din 23 februarie 2015 privind aprobarea Normelor pentru evaluarea şi avizarea publicităţii la medicamentele de uz uman, **publicat în MONITORUL OFICIAL NR. 168 din 11 martie 2015**

Hotărâri ale Consiliului ştiinţific al ANMDM

Hotărârea nr. 1/26.02.2015 referitoare la aprobarea Strategiei organizaţionale a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale pentru 2015 – 2017

Hotărârea nr. 2/26.02.2015 referitoare la adoptarea Ghidului privind interpretarea formatului utilizat în Uniunea Europeană pentru autorizaţia de fabricaţie/import

Hotărârea nr. 3/26.02.2015 privind adoptarea Ghidului referitor la efectuarea inspecţiilor la fabricanţii sau importatorii de medicamente

Hotărârea nr. 4/26.02.2015 referitoare la adoptarea Ghidului privind interpretarea formatului utilizat în Uniunea Europeană pentru certificatul privind conformitatea cu buna practică de fabricaţie

Hotărârea nr. 5/26.02.2015 privind adoptarea Procedurii de emitere şi actualizare a certificatelor de bună practică de distribuţie angro pentru medicamente de uz uman

Hotărârea nr. 6/26.02.2015 privind adoptarea Ghidului referitor la situaţiile în care este oportună efectuarea de către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale a inspecţiilor la localurile fabricanţilor, importatorilor şi distribuitorilor de substanţe active şi la localurile fabricanţilor şi importatorilor de excipienţi folosiţi ca materii prime

Hotărârea nr. 7/26.02.2015 privind adoptarea Procedurii de efectuare a inspecţiilor de verificare a conformităţii cu buna practică de distribuţie angro pentru medicamente de uz uman

Hotărârea nr. 8/26.02.2015 referitoare la adoptarea Procedurii privind rezolvarea cazurilor de nerespectare gravă a bunei practici de fabricaţie (BPF) care necesită măsuri coordonate pentru a proteja sănătatea publică

Hotărârea nr. 9/26.02.2015 privind adoptarea Formatului Declaraţiei de neconformitate privind buna practică de fabricaţie

Hotărârea nr. 10/26.02.2015 referitoare la adoptarea Ghidului privind buna practică de fabricaţie pentru medicamentele de uz uman

Hotărârea nr. 11/26.02.2015 referitoare la aprobarea formularului *Fişa pacientului pentru raportarea spontană a reacţiilor adverse la medicamente*

Hotărârea nr. 12/26.02.2015 referitoare la adoptarea Ghidului de bună practică de farmacovigilenţă, Modulul II – Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă

Hotărârea nr. 13/26.02.2015 referitoare la aprobarea versiunii în limba română a Termenilor Standard aprobaţi de Comisia Farmacopeii Europene pentru căi şi metode de administrare şi pentru formele farmaceutice dozate cu administrare auriculară, nazală, oftalmică, bucofaringiană şi orală

Hotărârea nr. 14/26.02.2015 referitoare la adoptarea Modelului pentru elaborarea programului de inspecţii la fabricanţii de medicamente, pe baza evaluării riscului

Hotărârea nr. 15/26.02.2015 referitoare la adoptarea Ghidului de bună practică de farmacovigilenţă, Modulul III - Inspecţii de farmacovigilenţă

Hotărârea nr. 16/26.02.2015 privind adoptarea Formatului de solicitare referitor la schimbul de informaţii între autorităţi competente din Spaţiul Economic European cu privire la deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă şi la deţinătorii de autorizaţii de fabricaţie

Hotărârea nr. 17/26.02.2015 privind adoptarea Procedurii pentru coordonarea inspecţiilor de bună practică de fabricaţie (BPF) efectuate pentru produsele autorizate centralizat

Hotărârea nr. 18/26.02.2015 referitoare la aprobarea formularului *Fişa pentru raportarea reacţiilor adverse la medicamente folosite în tratament de ultimă instanţă*

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. I 2015

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă primite de ANMDM în trim. IV 2014

Medicamente autorizate de punere pe piaţă de ANMDM în trim. IV 2014

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenţia Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a stabilit un preţ de comercializare în România în trim. IV 2014

ORDIN Nr. 387 din 31 martie 2015
privind modificarea şi completarea Ordinului ministrului sănătăţii nr. 861/2014 pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, precum şi a căilor de atac

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂŢII
PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 224 din 2 aprilie 2015

Văzând Referatul de aprobare nr. N.B. 3.177 din 31 martie 2015 al Direcţiei politica medicamentului şi a dispozitivelor medicale din cadrul Ministerului Sănătăţii şi Adresa Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale nr. 24.008E din 30 martie 2015, înregistrată la Ministerul Sănătăţii cu nr. NB. 3.126 din 30 martie 2015,

având în vedere prevederile art. 232^1 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,

ţinând cont de prevederile art. 2 alin. (3) şi (5) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,

ministrul sănătăţii emite următorul ordin:

ART. I

Ordinul ministrului sănătăţii nr. 861/2014 pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări

sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, precum şi a căilor de atac, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 557 din 28 iulie 2014, cu modificările ulterioare, se modifică şi se completează după cum urmează:

1. După articolul 5 se introduce un nou articol, articolul 5^1, cu următorul cuprins:

"ART. 5^1

Se aprobă modelul de decizie a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea, excluderea medicamentelor, adăugarea/mutarea unei DCI compensate, notarea unei DCI compensante cu (*), (**), (***) sau (****) în/din Listă, prevăzută în anexa nr. 6."

2. Articolul 11 se modifică şi va avea următorul cuprins:

"ART. 11

Anexele nr. 1 - 6 fac parte integrantă din prezentul ordin."

3. În anexa nr. 1, la articolul 1, litera d) se abrogă.

4. În anexa nr. 1, la articolul 1, litera p) se modifică şi va avea următorul cuprins:

"p) eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (***) sau (****) - modificarea condiţiilor de prescriere a tratamentului cu medicamentele corespunzătoare denumirilor comune internaţionale compensate incluse în Listă;".

5. În anexa nr. 1, la articolul 1, după litera p) se introduce o nouă literă, litera p^1), cu următorul cuprins:

"p^1) Linia de tratament - regim terapeutic efectuat cu o singură DCI sau cu o combinaţie de DCI, cu un număr variabil de cicluri şi cu o durată variabilă. Iniţierea tratamentului se face cu prima linie de tratament, iar liniile ulterioare de tratament (a doua, a treia şi următoarele) se pot institui de fiecare dată când se documentează progresia bolii;".

6. În anexa nr. 1, articolul 2 se modifică şi va avea următorul cuprins:

"ART. 2

Includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea, excluderea medicamentelor, adăugarea/mutarea unei DCI compensate, notarea unei DCI compensante cu (*), (**), (***) sau (****) în/din Listă se efectuează în condiţiile prezentei anexe, prin decizie a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, în baza raportului structurii de specialitate cu responsabilităţi în evaluarea tehnologiilor medicale din cadrul acesteia;".

7. În anexa nr. 1, după tabelul nr. 2 - Criteriile pentru notarea DCI-urilor compensate cu (*), (**), (***) sau (****), punctele (i) - (iv) se modifică şi vor avea următorul cuprins:

"(i) Produse al căror cost lunar de tratament calculat este > de 2 x PIB*)/cap/lună;

(ii) Produse al căror cost lunar de tratament calculat este între 1 x şi 2 x PIB*)/cap/lună;

(iii) Produse al căror cost lunar de tratament calculat este între 1 x PIB*)/cap/lună şi salariul minim brut la data emiterii deciziei de includere în Listă;

(iv) Produse al căror cost lunar de tratament calculat este sub salariul minim brut la data emiterii deciziei de includere în Listă."

8. În anexa nr. 1, la tabelul nr. 2 - Criteriile pentru notarea DCI-urilor compensate cu (*), (**), (***) sau (****), după nota* se introduce o nouă notă, nota**, cu următorul cuprins:

"**) Costul lunar de tratament - preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru o lună calendaristică. Calculul costului lunar de tratament se face pentru fiecare concentraţie, formă farmaceutică sau cale de administrare a DCI. Forma farmaceutică cu cea mai mare valoare a costului lunar de tratament va determina notarea DCI-urilor compensate cu (*), (**), (***) sau (****)."

9. În anexa nr. 1, la tabelul nr. 3 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor compensate din Listă se modifică şi va avea următorul cuprins:

"Tabelul nr. 3. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor compensate din Listă

Se pot aduna punctele	Criterii de evaluare	Punctaj	Se alege doar un punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)			
1.1. DCI evaluată de HAS cu SMR nivel major/important (BT 1)		0	Se pot obţine maximum 25 de puncte.
1.2. DCI care nu a fost evaluată de HAS		10	
1.3. DCI evaluată de HAS cu SMR nivel moderat/scăzut (BT 2)		15	
1.4. DCI evaluată de HAS cu SMR nivel insuficient (BT 3) sau este retras din Lista de medicamente rambursate de sistemul de asigurări sociale din Franţa		25	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Marea Britanie (NICE/SMC)			
2.1. DCI a primit avizul pozitiv, fără restricţii, din partea autorităţii de		0	Se pot obţine maximum 25 de

evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie.		puncte."
2.2. DCI nu a fost evaluată de autorităţi de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC).	10	
2.3. DCI a primit la revizuire avizul pozitiv, cu restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţii de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC).	15	
2.4. DCI nu a primit avizul de includere în sistemul de rambursare din partea autorităţii de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC)/ Avizul de includere în sistem a fost retras/este cuprins în lista negativă a Serviciului medical public de sănătate din Marea Britanie (NHS)/a fost retras din lista de medicamente rambursate a Serviciului medical public de sănătate din Marea Britanie.	25	

10. În anexa nr. 1, nota din subsolul tabelului nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi se modifică şi va avea următorul cuprins:

"NOTĂ:

În cazul combinaţiilor cu doze fixe în care componentele sunt deja incluse în Listă, se prezintă doar analiza de minimizare a costurilor, în care costurile/doza zilnică recomandată (DDD anuale)*) sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinaţiei. Combinaţia se va introduce în Listă numai în condiţia în care costurile/DDD anuale ale acesteia sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat.

*) Costul/doza zilnică recomandată (DDD anuale) - preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic. Costul/doza zilnică recomandată (DDD anuale) se face pentru aceeaşi concentraţie, formă farmaceutică sau cale de administrare a DCI, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru componentele combinaţiei fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la nivelul medicamentelor generice cu cele mai mici preţuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării.

Cele 27 de state membre ale Uniunii Europene pentru care trebuie dovedită compensarea sunt:
1. Austria
2. Belgia
3. Bulgaria
4. Cipru
5. Croaţia
6. Republica Cehă
7. Danemarca
8. Estonia
9. Finlanda
10. Franţa
11. Germania
12. Grecia
13. Ungaria
14. Irlanda
15. Italia
16. Letonia
17. Lituania
18. Luxemburg
19. Malta
20. Marea Britanie
21. Olanda
22. Polonia
23. Portugalia
24. Slovacia
25. Slovenia
26. Spania
27. Suedia"

11. În anexa nr. 1, după tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi se introduc două noi tabele, tabelul nr. 5 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenţia Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan şi tabelul nr. 6 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi curative care se adresează unor patologii infecţioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătăţii publice, cu următorul cuprins:

"Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenţia Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan

Criteriu	Nr. de puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acţiune.	55
Numărul de state membre UE în care produsul este compensat (din 27)	
0 - 2 state	0
3 - 7 state	10
8 - 13 state	20
14 - 27 de state	25

NOTĂ:

Criteriile privind emiterea deciziei de includere, extinderea indicaţiilor sau neincluderea medicamentelor aprobate de către Agenţia Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sunt aceleaşi cu cele prevăzute în anexa nr. 2 la ordin, pct. I, lit. B, nr. crt. 1 şi 2.

Tabelul nr. 6 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi curative care se adresează unor patologii infecţioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătăţii publice

Criteriu	Nr. de puncte
DCI noi curative care se adresează unei patologii infecţioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătăţii publice	60

NOTĂ:

Patologiile infecţioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătăţii publice se stabilesc prin ordin al ministrului sănătăţii pe baza propunerilor unui comitet, în conformitate cu prevederile art. 11 alin. (1) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, în acord cu Strategia naţională de sănătate publică 2014 - 2020, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 1.028/2014."

12. În anexa nr. 2, la punctul I litera A, numărul curent 11 se modifică şi va avea următorul cuprins:

"11. În vederea fundamentării alegerii comparatorului relevant pentru practica medicală din România, Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale poate solicita avizul comisiilor consultative ale Ministerului Sănătăţii, în termen de maximum 10 zile calendaristice de la depunerea documentaţiei de către solicitant."

13. În anexa nr. 2, la punctul I litera A, numărul curent 22 se modifică şi va avea următorul cuprins:

"22. Costurile terapiei sunt estimate în funcţie de comparatorul relevant pentru practica medicală din România. În situaţia în care comparatorul relevant pentru practica medicală din România nu se regăseşte în documentaţia depusă de către solicitant, acesta este menţionat în raportul intermediar întocmit de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, alături de avizul comisiilor consultative ale Ministerului Sănătăţii acordat pentru fundamentarea alegerii comparatorului relevant."

14. În anexa nr. 2, la punctul I litera A, numărul curent 23, după tabelul nr. 1 - Datele necesare pentru calcularea costurilor terapiei se introduce o notă cu următorul cuprins:

"NOTĂ:

Costul terapiei - preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic. Costul terapiei se face pentru aceeaşi concentraţie, formă farmaceutică sau cale de administrare cu cea a

comparatorului, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru comparatorul ales, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic cu cele mai mic preţ cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării."

15. În anexa nr. 2, la punctul I litera B, numărul curent 5 se modifică şi va avea următorul cuprins:

"5. Criterii pentru emiterea deciziei de menţinere în Listă:

a) obţinerea unui punctaj mai mic de 25 de puncte în urma procesului de evaluare a tehnologiilor medicale efectuat în condiţiile prezentei metodologii conduce la menţinerea DCI la acelaşi nivel de compensare;

b) obţinerea unui punctaj între 25 şi 49 de puncte în urma procesului de evaluare a tehnologiilor medicale efectuat în condiţiile prezentei metodologi conduce la mutarea DCI pe sublista cu cel mai mic nivel de compensare stabilit prin hotărâre a Guvernului."

16. În anexa nr. 2, la punctul II, numărul curent 4 se modifică şi va avea următorul cuprins:

"4. Comisia pentru soluţionarea contestaţiilor se aprobă prin ordin al ministrului sănătăţii şi este constituită din: un reprezentant al Ministerului Sănătăţii, 2 reprezentanţi ai Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale şi 2 reprezentanţi al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

Reprezentanţii Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale nominalizaţi în Comisia de soluţionare a contestaţiilor vor fi alte persoane decât cele încadrate în Departamentul evaluare tehnologii medicale şi implicate în procesul de evaluare.

Deciziile comisiei pentru soluţionarea contestaţiilor se iau prin vot deschis cu majoritate simplă.

La şedinţele comisiei de soluţionare a contestaţiilor pot participa reprezentanţi ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă care au formulat contestaţie, ai asociaţiilor producătorilor de medicamente şi ai asociaţiilor de pacienţi, care au statut de observator, fără drept de vot."

17. După anexa nr. 5 se introduce o nouă anexă, anexa nr. 6, prevăzută în anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

ART. II

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătăţii,
Alin Iulian Tucmeanu,
secretar de stat

Bucureşti, 31 martie 2015.
Nr. 387.

ANEXĂ
(Anexa nr. 6 la Ordinul nr. 861/2014)

AGENŢIA NAŢIONALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

DECIZIE
Nr. ...../.....

Văzând Cererea nr. ..... depusă de către ..... la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale pentru medicamentul .....,

Având în vedere Raportul de evaluare întocmit de către Departamentul evaluare tehnologii medicale din cadrul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, conform prevederilor Ordinului ministrului sănătăţii nr. 861/2014 pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, precum şi a căilor de atac, cu modificările şi completările ulterioare,

în temeiul dispoziţiilor art. 8 alin. (3) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare,

preşedintele Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale

DECIDE:

1.
( ) Includerea necondiţionată
( ) Neincluderea
( ) Excluderea
( ) Includerea condiţionată
( ) Extindere indicaţii
( ) Adăugarea/Mutarea unei DCI compensate
( ) Notarea unei DCI compensate cu (*), (**), (***), (****)
a DCI: .....
Forma farmaceutică .....

Concentraţie .....

Pentru indicaţia:.....

în propunerea de Listă cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate.

2. Prezenta decizie se va comunica solicitantului şi Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

Preşedintele Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi
a Dispozitivelor Medicale,
.....

ORDIN Nr. 355 din 24 martie 2015
pentru completarea Ordinului ministrului sănătăţii nr. 888/2014 privind aprobarea cuantumului tarifului pentru activităţile desfăşurate de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale în domeniul medicamentelor de uz uman

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂŢII
PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 212 din 30 martie 2015

Văzând Referatul de aprobare nr. N.B. 2.859/2015 întocmit de Direcţia politica medicamentului şi a dispozitivelor medicale şi propunerea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale nr. 4.580/2015,

având în vedere prevederile art. 10 lit. d) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,

ministrul sănătăţii emite următorul ordin:

ART. I

Ordinul ministrului sănătăţii nr. 888/2014 privind aprobarea cuantumului tarifului pentru activităţile desfăşurate de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale în domeniul medicamentelor de uz uman, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 572 din 31 iulie 2014, se completează după cum urmează:

- În anexă, la punctul III "Evaluarea documentaţiei în vederea autorizării de punere pe piaţă/reînnoirii autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentelor de uz uman şi în vederea desfăşurării altor activităţi", litera B "Evaluarea documentaţiei în vederea autorizării de punere pe piaţă/reînnoirii autorizaţiei de punere pe piaţă prin proceduri europene", după poziţia nr. 26.b) se introduce o nouă poziţie, poziţia nr. 26^1, cu următorul cuprins:

Nr. crt.	Denumirea activităţii	Cuantumul tarifului - euro -
26^1.	Autorizarea de punere pe piaţă a medicamentelor din plante, cu utilizare tradiţională [art. 16 lit. (a) din Directiva 2001/83/CE sau art. 714 din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare] - autorizare prin procedură simplificată - prin proceduri europene	1.925"

ART. II
Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătăţii,
Gabriel Florin Puşcău,
secretar general 2

Bucureşti, 24 martie 2015.
Nr. 355.

ORDIN Nr. 194 din 23 februarie 2015
privind aprobarea Normelor pentru evaluarea şi avizarea publicităţii la medicamentele de uz uman

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂŢII
PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 168 din 11 martie 2015

Văzând Referatul de aprobare nr. N.B. 1.633/2015 al Direcţiei politica medicamentului şi a dispozitivelor medicale din cadrul Ministerului Sănătăţii şi Adresa Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale nr. N.B. 5.787/2014,

având în vedere prevederile art. 797 - 811 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, prevederile Legii nr. 148/2000 privind publicitatea, cu modificările şi completările ulterioare, ale Legii nr. 158/2008 privind publicitatea înşelătoare şi publicitatea comparativă, republicată, şi ale Legii audiovizualului nr. 504/2002, cu modificările şi completările ulterioare,

ţinând cont de Decizia Consiliului Naţional al Audiovizualului nr. 220/2011 privind Codul de reglementare a conţinutului audiovizual, cu modificările şi completările ulterioare,

luând în considerare art. 12 alin. (9) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,

ministrul sănătăţii emite următorul ordin:

ART. 1

Se aprobă Normele pentru evaluarea şi avizarea publicităţii la medicamentele de uz uman, prevăzute în anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

ART. 2

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătăţii,
Francisk Iulian Chiriac,
secretar de stat

Bucureşti, 23 februarie 2015.
Nr. 194.
ANEXA 1

NORME
pentru evaluarea şi avizarea publicităţii la medicamentele de uz uman

CAPITOLUL I
Introducere, definiţii, domeniu de aplicare, dispoziţii

SECŢIUNEA 1
Dispoziţii generale

ART. 1
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (denumită în continuare ANMDM) este autoritatea competentă în ceea ce priveşte evaluarea şi avizarea materialelor publicitare şi a oricărei alte forme de publicitate pentru medicamentele de uz uman, în conformitate cu prevederile titlului XVII, cap. VIII din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare.

ART. 2
(1) În toate activităţile legate de publicitatea medicamentelor trebuie definite norme şi respectate standarde care să reglementeze această activitate.
(2) Întreaga activitate de publicitate şi promovare a medicamentelor trebuie să se facă în mod responsabil, etic şi la cel mai înalt standard, pentru a asigura utilizarea în siguranţă a medicamentelor, indiferent de modul lor de eliberare.

ART. 3
(1) Publicitatea medicamentelor de uz uman este acceptată cu condiţia să fie în conformitate cu legislaţia în vigoare.
(2) Prezentele norme urmăresc facilitarea aplicării normelor în vigoare prin clarificarea anumitor aspecte de detaliu, astfel încât publicitatea pentru orice medicament, indiferent sub ce formă se realizează aceasta (pentru a fi de interes pentru utilizatori), să fie la un standard ridicat şi să respecte prevederile legale.
(3) Publicitatea medicamentelor nu trebuie să includă nimic care ar putea fi ofensator sau înşelător pentru utilizator.

SECŢIUNEA a 2-a
Definiţii

ART. 4

În înţelesul prezentelor norme, termenii şi noţiunile folosite au următoarele semnificaţii:

1. autoritate competentă - Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale;

2. agent/agenţie de publicitate - orice persoană (fizică sau juridică) desemnată de către o companie farmaceutică să presteze servicii de publicitate în folosul acesteia, în baza unui contract;

3. companie farmaceutică - orice persoană juridică care întreprinde şi desfăşoară orice fel de activităţi în industria farmaceutică;

4. concentraţia medicamentului - conţinutul în substanţe active, exprimat în cantitate pe unitatea dozată, pe unitatea de volum sau de greutate, în funcţie de forma farmaceutică;

5. denumirea comună - denumirea comună internaţională recomandată de către Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) sau, dacă o astfel de denumire nu există, denumirea comună uzuală;

6. denumirea medicamentului - denumirea atribuită unui medicament, care poate să fie o denumire inventată care să nu conducă la confuzii cu denumirea comună ori o denumire comună sau ştiinţifică,
însoţită de marca sau numele deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă;

7. manifestări medicale - manifestări (evenimente) planificate, cu caracter ştiinţific, adresate profesioniştilor din domeniul sănătăţii, iniţiate şi organizate la nivel local, regional, naţional sau internaţional de tipul: congrese, simpozioane, mese rotunde, workshopuri, cursuri, advisory board (întâlniri ale experţilor);

8. material publicitar - orice mijloc utilizat în scopuri publicitare, aşa cum sunt definite de conceptul de "promovare";

9. material educaţional:

a) material adresat publicului larg şi/sau profesioniştilor în domeniul sănătăţii, care are ca obiectiv informarea publicului-ţintă, suplimentar prospectului, asupra unei patologii sau a unui medicament, utilizat în scopuri ştiinţifice/educaţionale, materialele din campaniile de conştientizare şi care nu încurajează prescrierea, distribuirea, vânzarea, administrarea, recomandarea sau utilizarea medicamentului; programele de creştere a aderenţei la tratament sunt încadrate ca materiale educaţionale;

b) nu constituie materiale educaţionale, în sensul prezentului ordin, acele materiale care sunt parte a acţiunilor consolidate de management al riscului şi nu intră sub incidenţa acestui ghid (cu excepţia modalităţii de depunere a cererii şi a tarifării);

10. medicament:

a) orice substanţă sau combinaţie de substanţe prezentată ca având proprietăţi pentru tratarea sau prevenirea bolilor la om; sau

b) orice substanţă sau combinaţie de substanţe care poate fi folosită ori administrată la om, fie pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcţiilor

fiziologice prin exercitarea unei acţiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, fie pentru stabilirea unui diagnostic medical;

11. medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală - orice medicament pentru a cărui eliberare pacientul trebuie să prezinte o prescripţie medicală;

12. medicament generic - medicament care are aceeaşi compoziţie calitativă şi cantitativă în ceea ce priveşte substanţele active şi aceeaşi formă farmaceutică ca medicamentul de referinţă şi a cărui bioechivalenţă cu medicamentul de referinţă a fost demonstrată prin studii de biodisponibilitate corespunzătoare. Diferitele săruri, esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecşi sau derivaţi ai unei substanţe active sunt consideraţi aceeaşi substanţă activă, dacă nu prezintă proprietăţi semnificativ diferite în ceea ce priveşte siguranţa şi/sau eficacitatea. Solicitantul nu trebuie să furnizeze studii de biodisponibilitate, dacă el poate demonstra că medicamentul generic îndeplineşte criteriile relevante, aşa cum sunt ele definite în ghidurile detaliate corespunzătoare;

13. medicament homeopat - orice medicament obţinut din substanţe numite suşe homeopate în acord cu un procedeu de fabricaţie homeopat descris de Farmacopeea europeană sau, în lipsa acesteia, de farmacopeile utilizate în prezent în România şi în statele membre ale Uniunii Europene; un medicament homeopat poate conţine mai multe principii active;

14. medicament de referinţă - un medicament autorizat conform art. 700 şi 702 din Legea nr. 95/2006 titlul XVII - Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare, sau un medicament autorizat în unul dintre statele membre ale Uniunii Europene sau în Uniunea Europeană prin procedură centralizată;

15. medicament OTC - orice medicament care se poate elibera fără prescripţie medicală;

16. mostră - medicament furnizat gratuit profesioniştilor din domeniul sănătăţii, astfel încât aceştia să se poată familiariza cu produsul şi să dobândească experienţă cu el;

17. organizaţie cu activităţi în domeniul sănătăţii - orice persoană juridică, cu sau fără scop lucrativ, care desfăşoară activităţi referitoare la sănătatea umană, asistenţă medicală sau farmaceutică;

18. personal administrativ - personalul de decizie din instituţiile publice şi private de sănătate, precum şi membrii sau preşedinţii comisiilor terapeutice medicamentoase;

19. prescripţie medicală - orice prescripţie de medicamente emisă de o persoană calificată în acest sens;

20. profesionişti din domeniul sănătăţii - medici, medici dentişti, farmacişti şi asistenţi medicali sau de farmacie;

21. promovare - orice activitate organizată, desfăşurată sau sponsorizată de către o companie farmaceutică (sau cu autorizarea acesteia) care încurajează

prescrierea, distribuirea, vânzarea, administrarea, recomandarea sau utilizarea de medicamente;

22. publicitate pentru medicamente (reclamă) - orice mod de informare prin contact direct (sistemul door-to-door), precum şi orice formă de promovare destinată să stimuleze prescrierea, distribuirea, vânzarea sau utilizarea de medicamente; publicitatea pentru medicamente va include în special:

a) publicitatea pentru medicamente destinată publicului larg;

b) publicitatea pentru medicamente destinată persoanelor calificate să prescrie sau să distribuie medicamente;

c) vizite ale reprezentanţilor medicali la persoane calificate să prescrie medicamente;

d) furnizarea de mostre;

e) sponsorizarea întâlnirilor promoţionale la care participă persoane calificate să prescrie sau să distribuie medicamente;

f) sponsorizarea congreselor ştiinţifice la care participă persoane calificate să prescrie sau să distribuie medicamente şi, în special, plata cheltuielilor de transport şi cazare ocazionate de acestea;

23. reminder - reclamă prescurtată adresată publicului-ţintă, care poate să includă numai denumirea medicamentului sau denumirea comună internaţională, dacă aceasta există, ori marca medicamentului sau denumirea companiei ori imaginea medicamentului. Reminderul poate fi utilizat doar în cadrul unei campanii şi pe acelaşi canal de comunicare în care este prezent materialul publicitar integral în conformitate cu legislaţia în vigoare;

24. informaţiile esenţiale din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) - informaţiile minimale din RCP necesare pentru o utilizare corectă a medicamentului. Acestea vor include informaţiile importante din secţiunile 1 - 4 şi 6 - 7 ale RCP: indicaţii, doze şi mod de administrare, contraindicaţii, atenţionări şi precauţii, precum şi reacţii adverse. Abrevierea sau eliminarea informaţiilor care pot fi considerate neesenţiale din aceste secţiuni poate fi acceptabilă;

25. publicitate comparativă - orice formă de publicitate care identifică explicit sau implicit un produs concurent şi/sau descrierea comparativă;

26. publicitate înşelătoare - orice formă de publicitate care, în orice fel, inclusiv prin modul de prezentare, induce sau poate induce în eroare orice persoană căreia îi este adresată sau care ia contact cu aceasta;

27. publicitate subliminală - publicitate care utilizează mesaje publicitare de care receptorul nu este conştient, de exemplu exprimate cu o intensitate sonoră foarte mică sau care sunt afişate pe un ecran pentru o perioadă foarte scurtă de timp, mai mică decât o secundă;

28. reacţie adversă - un răspuns nociv şi nedorit, care apare la utilizarea unui medicament în doze întrebuinţate în mod normal la om pentru profilaxia, diagnosticarea sau tratamentul unor boli sau pentru restabilirea, corectarea ori modificarea unor funcţii fiziologice;

29. reacţie adversă gravă - o reacţie adversă care cauzează moartea, pune în pericol viaţa, necesită spitalizarea sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap ori o incapacitate durabilă sau importantă ori provoacă anomalii/malformaţii congenitale;

30. reacţie adversă neaşteptată - o reacţie adversă a cărei natură, severitate sau evoluţie nu corespunde informaţiilor din RCP;

31. reprezentant al deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă - persoană, cunoscută în mod obişnuit sub denumirea de "reprezentant local", desemnată de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) să îl reprezinte în România;

32. reprezentant medical - o persoană care face vizite unor profesionişti din domeniul sănătăţii şi/sau personalului administrativ corespunzător în legătură cu promovarea medicamentelor, aşa cum sunt denumiţi, în mod nelimitativ, directorii de vânzări, directorii de produs, directorii de marketing etc.;

33. riscuri legate de utilizarea medicamentului:

a) orice risc pentru sănătatea pacientului sau pentru sănătatea publică, legat de calitatea, siguranţa ori eficacitatea medicamentului; sau/şi

b) orice risc de efecte indezirabile asupra mediului;

34. servicii de sănătate - totalitatea serviciilor de natură medicală sau farmaceutică realizate de profesioniştii din domeniul sănătăţii în vederea tratării sau prevenirii apariţiei bolilor la om.

SECŢIUNEA a 3-a

Domeniul de aplicare

ART. 5

(1) Prezentele norme reglementează activitatea de publicitate a medicamentelor de uz uman (indiferent dacă este vorba despre medicamente inovatoare sau generice, medicamente care se eliberează pe bază de prescripţie medicală sau medicamente OTC).

(2) Prezentele norme se referă la activităţile de promovare şi de publicitate destinate nu numai medicilor, ci şi tuturor celorlalţi profesionişti din domeniul sănătăţii care, în cadrul activităţilor profesionale pe care le desfăşoară, pot prescrie, furniza, administra un medicament sau pot încuraja cumpărarea, distribuirea sau utilizarea acestuia.

ART. 6

Prezentele norme includ toate metodele de promovare, respectiv pe cele descrise la art. 4 pct. 21, precum şi vizitele reprezentanţilor medicali însoţite de înmânarea de materiale publicitare, publicitatea din jurnale sau reviste, publicaţii ştiinţifice, publicitatea directă prin e-mail şi alte modalităţi de comunicare electronică (site-uri, pagini web, bloguri, forumuri), utilizarea de produse audiovizuale cum ar fi filmele, înregistrările video, serviciile de stocare a datelor.

ART. 7

Prezentele norme nu intenţionează să limiteze sau să îngrădească furnizarea de informaţii medicale sau ştiinţifice către profesioniştii din domeniul sănătăţii ori publicul larg.

ART. 8

Prezentele norme nu acoperă următoarele domenii:

a) RCP-urile, aşa cum sunt prevăzute de legislaţia relevantă, etichetarea şi prospectele medicamentelor, în măsura în care nu sunt de natură promoţională;

b) corespondenţa, posibil însoţită de materiale de natură nepublicitară, trimisă ca răspuns la întrebări individuale din partea profesioniştilor din domeniul sănătăţii, dar numai dacă aceasta se referă exclusiv la subiectul scrisorii sau al întrebării şi nu este de natură promoţională;

c) informaţiile generale, nonpromoţionale despre companii (cum ar fi informaţiile adresate investitorilor sau salariaţilor actuali/potenţiali), incluzând date financiare, descrieri ale programelor de cercetare şi dezvoltare şi discuţii asupra reglementărilor care afectează compania şi produsele ei.

ART. 9

Prezentele norme se aplică nu doar companiilor farmaceutice în sine, subsidiarelor sau reprezentanţelor acestora, ci şi oricăror altor parteneri (agenţi, agenţii, reprezentanţi ai DAPP) cu care există o relaţie contractuală în vederea desfăşurării oricărui tip de publicitate a medicamentelor.

ART. 10

(1) Companiile farmaceutice şi reprezentanţii acestora sunt responsabili în ceea ce priveşte respectarea obligaţiilor reglementate de prezentele norme, chiar şi în cazul cesiunii către terţe părţi a unor activităţi de promovare, publicitate ori implementare sau al angajării acestora, în numele lor, în acţiuni de publicitate reglementate de prezentele norme.

(2) Companiile farmaceutice trebuie să se asigure că oricare dintre părţile terţe către care au cedat activităţile de publicitate a medicamentelor respectă prevederile prezentului ordin.

SECŢIUNEA a 4-a
Reglementări

ART. 11

Se consideră publicitate pentru medicamente (reclamă) orice formă de activitate organizată care are drept scop informarea prin metode directe sau indirecte, precum şi orice formă de promovare destinată să încurajeze prescrierea, distribuirea, vânzarea, administrarea, recomandarea sau utilizarea unuia sau mai multor medicamente de uz uman. Publicitatea medicamentelor poate fi destinată profesioniştilor din domeniul sănătăţii sau publicului larg.

ART. 12

(1) Publicitatea pentru un medicament:

a) trebuie să fie exactă, echilibrată, echitabilă, obiectivă şi completă pentru a da posibilitatea celorcărora le este adresată să îşi formeze propria opinie cu privire la valoarea terapeutică a medicamentului în cauză;

b) trebuie să se bazeze pe evaluarea actualizată a tuturor dovezilor relevante şi să reflecte clar aceste dovezi;

c) trebuie să încurajeze utilizarea raţională a medicamentului, prin prezentarea obiectivă a acestuia, fără a-i exagera proprietăţile, calităţile terapeutice;

d) nu trebuie să încurajeze automedicaţia sau utilizarea neraţională a medicamentului;

e) nu trebuie să fie înşelătoare, subliminală sau să inducă în eroare prin distorsionare, exagerare, accentuare nejustificată, omisiune sau în orice alt mod;

f) nu trebuie să sugereze că un medicament sau un ingredient activ are vreun merit, calitate sau proprietate specială, dacă acest lucru nu poate fi documentat ştiinţific;

g) nu trebuie să prejudicieze respectul pentru demnitatea umană;

h) nu trebuie să includă discriminări bazate pe rasă, sex, limbă, origine, origine socială, identitate etnică sau naţionalitate;

i) nu trebuie să aducă prejudicii imaginii, onoarei, demnităţii şi vieţii particulare a persoanelor.

(2) Toate informaţiile conţinute în materialul publicitar pentru un medicament trebuie să corespundă cu informaţiile enumerate în RCP.

ART. 13

(1) Se interzice publicitatea către publicul larg pentru medicamentele care:

a) nu au autorizaţie de punere pe piaţă valabilă în România;

b) se eliberează numai pe bază de prescripţie medicală;

c) conţin substanţe definite ca stupefiante sau psihotrope, în conformitate cu prevederile legale în vigoare;

d) sunt prescrise şi eliberate în sistemul asigurărilor de sănătate.

(2) În mod excepţional, companiile producătoare sau firmele reprezentante ale acestora pe teritoriul României pot distribui:

a) către personalul cu putere de decizie bugetară din cadrul autorităţilor din domeniul asistenţei medicale sau din consiliul de administraţie al instituţiilor de asistenţă medicală informaţii bine pecificate, referitoare la medicamente noi sau modalităţi noi de administrare a medicamentelor deja autorizate în vederea punerii pe piaţă, a căror utilizare poate avea un impact semnificativ asupra costurilor asociate, în scopul planificării pe termen mediu şi lung a cheltuielilor estimate ale activităţii de asistenţă medicală;

b) informaţii relevante în cazul în care acestea fac obiectul unor solicitări specifice din partea unor autorităţi din domeniul asistenţei medicale.

ART. 14

(1) DAPP sau reprezentantul acestuia este responsabil pentru conţinutul materialelor publicitare elaborate pentru un anumit medicament.

(2) DAPP este responsabil pentru instruirea şi conduita reprezentanţilor medicali referitor la promovarea medicamentelor de uz uman, precum şi la utilizarea şi distribuirea materialelor publicitare.

(3) DAPP îşi asumă responsabilitatea pentru modul de concepere, de distribuire şi utilizare a materialelor publicitare chiar şi atunci când activitatea este efectuată de către terţe părţi.

(4) Companiile farmaceutice instituie, intern, sisteme de instruire cu privire la modul în care materialele publicitare sunt utilizate de către reprezentanţii săi în cadrul campaniilor de promovare.

(5) În cadrul unei companii, aprobarea finală a tuturor materialelor publicitare este delegată unei persoane responsabile.

(6) ANMDM poate solicita DAPP sau reprezentanţilor acestuia să comunice numele persoanelor delegate pentru aprobarea finală a materialelor publicitare, precum şi numele locţiitorilor acestora.

(7) Responsabilitatea principală pentru respectarea reglementărilor în vigoare a tuturor materialelor publicitare pentru un medicament aparţine DAPP a medicamentului respectiv.

ART. 15

(1) DAPP are obligaţia de a depune la ANMDM spre avizare toate materialele publicitare destinate publicului larg/pacienţilor şi să le pună pe piaţă numai după obţinerea vizei de publicitate.

(2) Intră sub incidenţa alin. (1) materialele publicitare pentru medicamentele OTC, precum şi materialele educaţionale destinate publicului larg/pacienţilor.

(3) Materialele publicitare se depun împreună cu formularul de cerere pentru evaluarea materialului şi cu formularul de plată.

(4) Tarifarea evaluării se face pentru fiecare medicament care apare în materialul publicitar şi pentru fiecare canal de comunicare a publicităţii respective.

(5) Evaluarea materialelor publicitare la ANMDM se începe numai după confirmarea plăţii tarifului aferent şi poate avea ca rezultat avizarea materialelor publicitare depuse, formularea de solicitări de modificare sau neavizarea acestora.

(6) Solicitările de modificare sau eventualele neconformităţi se transmit DAPP, respectiv reprezentanţilor desemnaţi de acesta, prin poşta electronică.

(7) În cazul în care viza ANMDM se obţine pentru o variantă modificată faţă de cea depusă iniţial, DAPP are obligaţia de a depune un exemplar de material în forma finală aprobată, în format tipărit (varianta care iese efectiv pe piaţă) şi un exemplar în format electronic needitabil pentru verificarea conformităţii.

(8) Materialele publicitare destinate profesioniştilor din domeniul sănătăţii, pentru medicamentele care se eliberează cu sau fără prescripţie

medicală, sunt evaluate de ANMDM ulterior diseminării, prin sondaj, sau ca urmare a unor sesizări.

(9) Participarea DAPP la manifestările medicale se notifică la ANMDM înaintea desfăşurării evenimentului.

(10) Pentru verificarea conformităţii, ANMDM stabileşte ca durată minimă obligatorie de păstrare a materialelor publicitare de către DAPP o perioadă de 3 ani, atât pentru materialele tipărite, cât şi pentru cele în format electronic.

(11) Perioada de timp prevăzută la alin. (10) se calculează din momentul începerii utilizării materialului publicitar.

ART. 16

Principalele forme de publicitate utilizate sunt reprezentate de:

1. materiale tipărite (tipărituri):

a) materiale cu caracter ştiinţific/promoţional destinate profesioniştilor din domeniul sănătăţii;

b) materiale publicitare destinate publicului larg;

c) materiale educaţionale destinate pacienţilor şi organizaţiilor/asociaţiilor acestora;

d) afişe (postere), invitaţii;

e) materiale cu caracter de reamintire (remindere).

2. publicitatea din domeniul audiovizual (radio, televiziune);

3. panouri publicitare sau orice altă formă de publicitate outdoor sau orice formă de publicitate prezentată pe alt tip de canal de comunicare decât farmacii, cabinete medicale, audiovizual, presa scrisă,internet;

4. publicitatea prin internet (pagini web, e-mail, forumuri, bloguri sau orice altă formă de suport electronic, în afara reţelelor de socializare sau a aplicaţiilor mobile Android, iOS sau orice alt tip de aplicaţie);

5. oferirea de mostre;

6. obiecte promoţionale (relevante pentru practica medicală).

CAPITOLUL II

Publicitatea înşelătoare şi publicitatea comparativă, încurajarea utilizării raţionale, conformitatea cu conţinutul RCP

SECŢIUNEA 1

Publicitatea înşelătoare

ART. 17

(1) Publicitatea înşelătoare reprezintă orice formă de publicitate care, în orice fel, inclusiv prin modul de prezentare, induce sau poate induce în eroare orice persoană căreia îi este adresată sau care ia contact cu aceasta.

(2) Nicio formă de publicitate nu trebuie să sugereze că un medicament sau un ingredient activ are vreun merit, calitate sau proprietate specială, dacă acest lucru nu poate fi documentat ştiinţific.

(3) Pentru determinarea caracterului înşelător al publicităţii se iau în considerare toate caracteristicile acesteia şi, în mod deosebit, elementele componente referitoare la:

a) caracteristicile medicamentului (indiferent care sunt acestea), măsura în care acestea corespund scopului destinat şi rezultatele care se aşteaptă ca urmare a utilizării acestuia;

b) omiterea unor informaţii esenţiale cu privire la identificarea şi caracterizarea medicamentului cu scopul de a induce în eroare persoanele cărora le este adresată publicitatea;

c) informaţii prezentate cu acurateţe, care pot induce în eroare prin impresia generală creată de faptul că ele contravin indicaţiilor terapeutice. În această categorie se poate include un material publicitar care prezintă imagini referitoare la conducerea autovehiculelor în cazul în care medicamentul prezentat poate să afecteze capacitatea de a conduce autovehicule.

SECŢIUNEA a 2-a
Publicitatea comparativă

ART. 18

(1) Publicitatea comparativă reprezintă orice formă de publicitate care identifică explicit sau implicit un produs prin descrierea comparativă.

(2) Publicitatea comparativă pentru publicul larg este interzisă.

(3) Publicitatea comparativă care se adresează profesioniştilor din domeniul sănătăţii este interzisă dacă:

a) comparaţia este înşelătoare, conform prevederilor art. 17;

b) se utilizează numele de marcă al unui competitor; este permisă numai menţionarea denumirilor comune internaţionale;

c) se compară medicamente care au indicaţii terapeutice diferite sau forme farmaceutice diferite;

d) nu se compară, în mod obiectiv, una sau mai multe caracteristici esenţiale, relevante, verificabile şi reprezentative ale unor medicamente, între care poate fi inclus şi preţul;

e) se creează confuzie pe piaţă între cel care îşi face publicitate şi un concurent sau între diferitele mărci din comerţ, denumiri comune internaţionale ori alte însemne distinctive ale celui care îşi face publicitate şi cele aparţinând unui concurent;

f) se discreditează sau se denigrează marca de comerţ, denumirea comună internaţională, alte semne distinctive, activităţi sau orice alte caracteristici ale unui concurent;

g) se profită în mod incorect de renumele unei mărci de comerţ, de denumirea comună internaţională, de semnele distinctive ale unui concurent sau orice alte caracteristici ale unui concurent fără a avea dovezi în sprijinul celor afirmate.

SECŢIUNEA a 3-a
Încurajarea utilizării raţionale

ART. 19

(1) Utilizarea raţională a unui medicament reprezintă utilizarea corectă şi adecvată a acestuia. Ca atare, orice material publicitar trebuie să conţină cel puţin informaţii cu privire la:

a) doza recomandată/schema de administrare/instrucţiuni specifice de administrare dacă acestea există;

b) indicaţiile exacte ale medicamentului, conform RCP;

c) atenţionări şi precauţii speciale, conform RCP;

d) contraindicaţiile medicamentului, conform RCP.

(2) Orice informaţie conţinută într-un material publicitar trebuie să poată fi susţinută de referinţe ştiinţifice clare, fără exagerări sau extrapolări nefundamentate ştiinţific.

SECŢIUNEA a 4-a
Conformitatea cu conţinutul RCP

ART. 20

(1) Niciun material publicitar nu trebuie să promoveze utilizarea unui medicament în afara indicaţiilor terapeutice enumerate în RCP-ul aprobat pentru acel medicament.

(2) Niciun material publicitar nu trebuie să promoveze utilizarea unui medicament de către anumite categorii de pacienţi pentru care nu există indicaţie în RCP.

CAPITOLUL III
Publicitatea destinată profesioniştilor în domeniul sănătăţii

SECŢIUNEA 1
Dispoziţii generale

ART. 21

(1) Orice formă de publicitate trebuie să fie în conformitate cu prevederile RCP-ului aprobat al medicamentului, precum şi cu termenii autorizaţiei de punere pe piaţă (APP).

(2) Informaţii cu privire la unele indicaţii ale unui medicament care nu sunt specificate în APP ("indicaţii în afara etichetării" = "off-label") pot fi furnizate doar ca răspuns la o solicitare documentată corespunzător din partea unui profesionist din domeniul sănătăţii.

(3) Este interzisă folosirea unor astfel de informaţii în vederea promovării medicamentului pentru indicaţii neautorizate sau pentru utilizarea acestuia în alte condiţii decât cele înscrise în RCP aprobat.

(4) DAPP se asigură, în acest caz, că materialul furnizat are un caracter informativ, nonpromoţional, menţionând clar că informaţiile respective reprezintă "indicaţii în afara etichetării".

ART. 22

Este interzisă promovarea unui medicament înainte de acordarea APP, precum şi promovarea unui medicament în afara indicaţiilor terapeutice aprobate.

ART. 23

(1) Orice formă de publicitate pentru un medicament destinată persoanelor calificate să prescrie sau să elibereze astfel de produse trebuie să includă:

a) informaţii esenţiale compatibile cu RCP aprobat;

b) clasificarea medicamentului din punctul de vedere al modului de eliberare;

c) precizări referitoare la data la care a fost întocmită sau revizuită ultima oară documentaţia folosită pentru realizarea materialului publicitar sau a oricărei alte forme de publicitate.

(2) Toate informaţiile cuprinse în documentaţia prevăzută la art. 23 alin. (1) trebuie să fie exacte, actualizate, verificabile şi complete pentru a permite destinatarului să îşi formeze propria opinie cu privire la calitatea terapeutică a medicamentului în cauză.

ART. 24

Citatele, tabelele şi alte materiale ilustrative preluate din publicaţii medicale sau din alte lucrări ştiinţifice, în scopul de a fi utilizate în documentaţia menţionată anterior, trebuie să fie reproduse cu fidelitate şi cu indicarea exactă a sursei (referinţe).

ART. 25

Toate ilustraţiile din materialele de promovare, incluzând grafice, diferite imagini, fotografii şi tabele, luate din studii publicate trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

a) să indice clar sursa/sursele exactă/exacte a/ale ilustraţiilor;

b) să fie reproduse fidel, cu excepţia cazului în care este necesară adaptarea sau modificarea, caz în care trebuie menţionat clar că ilustraţiile au fost adaptate şi/sau modificate;

c) să nu inducă în eroare în niciun fel în legătură cu informaţiile despre medicament.

ART. 26

Este interzis să se afirme că un medicament nu are reacţii adverse, riscuri de toxicitate sau riscuri de dependenţă, cu excepţia situaţiilor documentate în RCP.

ART. 27

Designul şi modul de prezentare trebuie să permită ca orice formă de publicitate să fie clară şi uşor de înţeles. Dacă se folosesc note de subsol, acestea trebuie să fie evidente, să aibă o mărime suficientă pentru a fi uşor lizibile.

ART. 28

Sunt interzise promiterea şi primirea de cadouri, avantaje în bani sau în natură cu scopul de a prescrie sau de a elibera medicamente.

SECŢIUNEA a 2-a

Forme de publicitate

SUBSECŢIUNEA 1

Materiale publicitare tipărite destinate profesioniştilor în domeniul sănătăţii

ART. 29

(1) Materialele publicitare pentru medicamente care se eliberează pe bază de prescripţie medicală sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii.

(2) Orice material publicitar tipărit destinat profesioniştilor în domeniul sănătăţii trebuie să includă cel puţin următoarele informaţii:

a) denumirea medicamentului şi substanţa activă (DCI = denumirea comună internaţională);

b) forma farmaceutică şi concentraţia;

c) dozele pentru fiecare mod/cale de administrare şi pentru fiecare indicaţie terapeutică, după caz;

d) data primei APP sau a reînnoirii autorizaţiei;

e) celelalte informaţii esenţiale din RCP;

f) data revizuirii textului (pentru RCP);

g) menţiunea: "Acest material promoţional este destinat profesioniştilor din domeniul sănătăţii.";

h) modul de eliberare a medicamentului şi tipul de prescripţie pe baza căreia se eliberează;

i) informaţiile din RCP se imprimă folosind dimensiunea fontului minim 10, indiferent de fontul folosit.

(3) În cazul în care materialele publicitare sunt expuse publicului larg, se prezumă că răspunderea este a companiei farmaceutice, care poate dovedi cu documente contrariul.

(4) Este interzisă publicitatea prin care profesioniştii în domeniul sănătăţii sunt induşi în eroare de afirmaţii care susţin că un medicament este mai bun sau mai sigur decât altul, cu excepţia cazului în care există o susţinere ştiinţifică pentru această afirmaţie.

(5) Este interzisă prezenţa în cadrul materialelor publicitare tipărite a unor mesaje care să afirme sau doar să sugereze că utilizarea medicamentului respectiv este lipsită de orice riscuri, cu excepţia cazurilor documentate în RCP.

(6) Este interzis ca materialele promoţionale să fie lăsate în locuri accesibile publicului larg, aşa cum sunt, dar nu limitat la, farmaciile, sălile de aşteptare ale cabinetelor medicale, ale spitalelor şi ale clinicilor etc.

SUBSECŢIUNEA a 2-a
Afişe (postere), invitaţii la manifestări medicale

ART. 30

(1) Invitaţiile la manifestările medicale destinate profesioniştilor din domeniul sănătăţii pot să includă numai denumirea medicamentului sau denumirea comună internaţională, ori marca şi eventual o declarare simplă a indicaţiilor pentru a desemna categoria terapeutică a medicamentului sau calea de administrare. În caz contrar, acestea se vor supune reglementărilor prevăzute la art. 29 alin. (2).

(2) Afişele (posterele), precum şi invitaţiile care au drept scop promovarea unor acţiuni, activităţi, manifestări medicale ştiinţifice, programe educaţionale sau care urmăresc creşterea notorietăţii unei patologii şi care sunt expuse în locuri publice trebuie să respecte prevederile de la art. 50.

SUBSECŢIUNEA a 3-a
Reclame prescurtate (remindere)

ART. 31

În cazul unei reclame prescurtate, cu caracter de reamintire (reminder), publicitatea pentru un medicament, destinată profesioniştilor din domeniul sănătăţii, poate, prin excepţie de la prevederile art. 29, să includă numai denumirea medicamentului sau denumirea comună internaţională ori marca.

SUBSECŢIUNEA a 4-a
Publicaţii internaţionale pentru profesioniştii în domeniul sănătăţii

ART. 32

Materialele publicitare incluse în publicaţii internaţionale care sunt distribuite de DAPP sau reprezentanţii acestora pe teritoriul României trebuie să fie în conformitate cu reglementările în vigoare.

SUBSECŢIUNEA a 5-a
Publicitatea prin internet

ART. 33

(1) Publicitatea pentru medicamentele eliberate pe bază de prescripţie medicală prin intermediul internetului este permisă cu respectarea următoarelor condiţii:

a) DAPP trebuie să facă dovada restricţionării accesului la aceste informaţii al altor persoane în afara profesioniştilor în domeniul sănătăţii, printr-un sistem valid şi verificabil de parolare. Informaţiile furnizate trebuie să conţină în mod obligatoriu RCP complet;

b) furnizorii de site-uri trebuie să se asigure că materialele publicate pe site nu conţin informaţii care contravin reglementărilor naţionale şi internaţionale în vigoare.

(2) Informaţiile cu caracter medical trebuie să fie susţinute de referinţe ştiinţifice compatibile cu RCP aprobat.

(3) În cazul în care în anumite website-uri sunt incluse linkuri destinate utilizatorilor din alte ţări, utilizatorii din România trebuie să fie informaţi despre acest lucru.

(4) Reprezintă reguli de bună practică în domeniul publicităţii medicamentelor de uz uman următoarele aspecte:

a) utilizatorii din România trebuie să poată accesa direct, pentru orice pagină web, informaţiile privind medicamentul (RCP - în cazul site-urilor destinate profesioniştilor, prospect - în cazul site-urilor destinate publicului larg);

b) pagina web trebuie să specifice categoria de utilizatori căreia i se adresează;

c) orice informaţii conţinute de site-urile adresate profesioniştilor din domeniul sănătăţii şi care constituie o formă de promovare trebuie să se conformeze prevederilor care reglementează conţinutul, formatul reclamelor, precum şi modul de promovare a medicamentelor.

SUBSECŢIUNEA a 6-a
Ospitalitatea

ART. 34

Este permisă ospitalitatea adresată profesioniştilor în domeniul sănătăţii în cadrul manifestărilor cu caracter ştiinţific/profesional doar în condiţiile prevăzute de reglementările în vigoare. Aceasta înseamnă că ospitalitatea trebuie să fie limitată la obiectivul principal al întâlnirii, fără a putea fi extinsă şi la alte persoane care nu fac parte din categoria profesioniştilor în domeniul sănătăţii sau pentru care domeniul ştiinţific care face obiectul întâlnirii nu are relevanţă profesională.

SUBSECŢIUNEA a 7-a
Sponsorizarea

ART. 35

(1) Nicio formă de sponsorizare a profesioniştilor din domeniul sănătăţii nu trebuie să fie legată de numele unui medicament, indiferent de statutul său la eliberare, respectiv cu sau fără prescripţie medicală.

(2) Acţiunile de sponsorizare nu trebuie să implice mesaje promoţionale directe sau indirecte pentru medicamente, indiferent de statutul lor la eliberare, cu sau fără prescripţie medicală.

(3) Producătorii, DAPP sau reprezentanţii acestora în România, precum şi distribuitorii angro şi en detail de medicamente au obligaţia să declare ANMDM, până la data de 31 martie a anului în curs, toate activităţile de sponsorizare, precum şi orice alte cheltuieli suportate în anul anterior raportării, pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii, organizaţii profesionale, organizaţii de pacienţi şi orice alt tip de organizaţii care desfăşoară activităţi referitoare la sănătatea umană, asistenţă medicală sau farmaceutică.

(4) Obligaţia prevăzută la alin. (3) revine şi beneficiarilor activităţilor de sponsorizare, medici, asistenţi medicali, organizaţii profesionale, organizaţii de pacienţi şi orice alt tip de organizaţii care au activităţi referitoare la sănătatea umană, asistenţă medicală sau farmaceutică.

(5) Declararea activităţilor de sponsorizare, precum şi a celorlalte cheltuieli, altele decât sponsorizarea, efectuate în condiţiile alin. (3) şi (4) se va realiza conform formularelor al căror model este prevăzut în anexele nr. 1 şi 2.

(6) Informaţiile declarate în formularele prevăzute la alin. (5) se publică în al doilea trimestru al anului pentru anul anterior pe site-ul ANMDM şi al entităţii care desfăşoară activităţile de sponsorizare, precum şi al beneficiarilor acestora, după caz.

(7) În anul 2015, declaraţiile se transmit ANMDM până la data de 30 iunie, iar informaţiile declarate în formularele prevăzute la alin. (5) se publică pe site-ul ANMDM şi al entităţii care desfăşoară activităţile de sponsorizare, precum şi al beneficiarilor acestora, după caz, până la data de 30 septembrie 2015.

SUBSECŢIUNEA a 8-a
Facilitarea accesului la programe educaţionale, materiale ştiinţifice, bunuri sau servicii medicale

ART. 36

(1) Programele iniţiate de către DAPP sau reprezentanţii legali ai acestora cu scopul de a oferi sponsorizare pentru activităţi de cercetare ştiinţifică, vizite de studiu etc. sunt permise cu condiţia ca acestea:

a) să nu implice elemente cu caracter promoţional legate de un medicament;

b) să nu fie condiţionate de prescrierea unui medicament sau stimularea prescrierii unui medicament.

(2) Furnizarea de bunuri şi servicii către spitale sau alte instituţii din domeniul de asistenţă medicală:

a) trebuie să vizeze beneficiul pacienţilor;

b) nu trebuie să fie condiţionată de prescrierea, stimularea prescrierii sau distribuirea unui medicament;

c) nu trebuie să facă referire la un medicament.

SUBSECŢIUNEA a 9-a

Publicitatea în cadrul manifestărilor medicale

ART. 37

(1) Sub incidenţa acestei prevederi intră manifestările medicale cu caracter local, regional, naţional sau internaţional. Acestea sunt forme de publicitate adresate doar profesioniştilor în domeniul sănătăţii şi prin urmare DAPP sau reprezentanţii acestora trebuie să notifice ANMDM, înainte ca manifestarea medicală să aibă loc, următoarele aspecte:

a) tipul de eveniment la care participă DAPP;

b) materialele care vor fi distribuite în cadrul manifestării;

c) informaţiile medicale furnizate în cadrul acestor manifestări - setul de slide-uri care fac referire la caracteristicile produsului, şi nu întreaga prezentare;

d) specialiştii români care participă şi prezintă informaţii medicale care fac referire la caracteristicile unui produs, în cadrul manifestărilor internaţionale, trebuie să notifice setul de slide-uri care fac referire la caracteristicile produsului, şi nu întreaga prezentare;

e) obiectele promoţionale distribuite (se enumeră);

f) specialităţile profesioniştilor în domeniul sănătăţii cărora le sunt adresate informaţiile.

(2) Indiferent de suportul informaţiilor, toate materialele publicitare folosite în acest context trebuie să fie conforme cu reglementările în vigoare. DAPP sau reprezentanţii acestora trebuie să se asigure că materialele publicitare conţin toate informaţiile recomandate.

(3) Dacă în cadrul unei campanii publicitare a unui medicament se foloseşte un set de studii este suficientă notificarea unică, la începutul campaniei, însoţită de un plan al tuturor manifestărilor din cadrul campaniei.

(4) În cazul în care în cadrul acestor manifestări se oferă premii, acestea trebuie să aibă o valoare mică şi să nu fie condiţionate de prescrierea unui medicament.

(5) Notificarea se face cu 10 zile înaintea desfăşurării evenimentului.

SUBSECŢIUNEA a 10-a
Mostre

ART. 38
Mostrele se oferă, în mod excepţional, numai persoanelor calificate să prescrie sau să distribuie astfel de produse, cu respectarea condiţiilor impuse de reglementările în vigoare.

SUBSECŢIUNEA a 11-a
Obiecte promoţionale

ART. 39
(1) Este interzisă furnizarea, oferirea sau promiterea vreunui cadou, avantaj pecuniar sau beneficiu în natură profesioniştilor din domeniul sănătăţii în scopul prescrierii, achiziţionării, furnizării, vânzării sau administrării unui medicament.
(2) Este permisă furnizarea sau oferirea de obiecte promoţionale profesioniştilor în domeniul sănătăţii, numai dacă acestea au o valoare mică (maximum 150 lei inclusiv TVA înainte de personalizare) şi sunt relevante pentru practicarea medicinei sau farmaciei.
(3) Obiectele promoţionale pot fi inscripţionate numai cu:
a) numele şi logoul companiei farmaceutice;
b) denumirea medicamentului sau denumirea sa comună internaţională, dacă există, sau marca comercială;
c) concentraţia, forma farmaceutică şi, eventual, o declarare simplă a indicaţiilor pentru a desemna categoria terapeutică a medicamentului.

CAPITOLUL IV
Publicitatea destinată publicului larg

SECŢIUNEA 1
Dispoziţii generale

ART. 40
(1) Publicitatea destinată publicului larg este permisă doar pentru acele medicamente care, prin compoziţie şi indicaţii, pot fi utilizate fără intervenţia unui medic, în scopul stabilirii diagnosticului, al prescrierii acestora sau pentru monitorizarea tratamentului, fiind suficiente, la nevoie, sfaturile farmaciştilor.
(2) Farmaciilor le este permis să prezinte publicului larg cataloage comerciale, liste de preţuri, cu condiţia ca acestea să nu cuprindă niciun element cu caracter promoţional, iar prezentarea acestora să fie făcută doar în spaţiul farmaciilor.

ART. 41

(1) Publicitatea destinată publicului larg este interzisă pentru medicamente care:

a) nu au APP valabilă în România;

b) se eliberează numai pe bază de prescripţie medicală;

c) conţin substanţe definite ca stupefiante sau psihotrope în conformitate cu prevederile legale în vigoare;

d) sunt prescrise şi eliberate în sistemul asigurărilor de sănătate, cu excepţia campaniilor de vaccinare efectuate de industria farmaceutică şi aprobate de Ministerul Sănătăţii.

(2) Este interzisă distribuţia directă a medicamentelor către populaţie de către fabricanţi în scopuri promoţionale.

(3) Este interzisă publicitatea destinată publicului larg prezentată prin intermediul reţelelor de socializare sau al aplicaţiilor mobile.

ART. 42

Este interzis ca DAPP şi părţi terţe care acţionează în numele acestora pe baza unui contract să facă publicitate la medicamente către publicul larg care să conţină oferte promoţionale sau referiri la discounturi, reduceri de preţ, preţuri speciale.

ART. 43

(1) Orice formă de publicitate destinată publicului larg trebuie să fie concepută astfel încât să reiasă în mod evident caracterul publicitar al mesajului şi produsul să poată fi clar identificat ca medicament.

(2) Orice formă de publicitate destinată publicului larg trebuie să includă cel puţin următoarele informaţii:

a) denumirea medicamentului, precum şi denumirea comună internaţională, în cazul în care medicamentul conţine o singură substanţă activă;

b) informaţiile necesare pentru utilizarea corectă a medicamentului (indicaţia/indicaţiile terapeutică/terapeutice, doza recomandată în concordanţă cu indicaţia/indicaţiile terapeutică/terapeutice la care se face referire);

c) o invitaţie explicită şi lizibilă de a citi cu atenţie instrucţiunile din prospect sau de pe ambalajul exterior, formulată în conformitate cu prevederile în vigoare;

d) materialele de tip "reminder" trebuie să includă denumirea medicamentului şi invitaţia de a citi instrucţiunile din prospect sau de pe ambalajul exterior, după caz.

(3) Orice formă de publicitate destinată publicului larg se supune avizării ANMDM care eliberează o viză valabilă pentru o perioadă de 6 luni sau 1 an, în funcţie de cererea solicitantului.

(4) Orice formă de publicitate destinată publicului larg avizată de ANMDM trebuie să prezinte inscripţionat numărul vizei şi data acordării acesteia.

(5) Nu este necesară modificarea inscripţionării numărului vizei ulterior primirii acceptului de prelungire a acesteia, excepţie făcând spoturile tv şi materialele autorizate pentru canal de comunicare
online.

(6) Fac excepţie de la obligativitatea inscripţionării numărului vizei materialele publicitare mici, de tipul etichetă raft, wobbler.

(7) Este interzisă utilizarea în materialele publicitare de informaţii care:

a) să dea impresia că o consultaţie, intervenţie medicală sau chirurgicală nu este necesară, în special prin oferirea unor sugestii de diagnostic sau de tratament la distanţă;

b) să sugereze că efectul tratamentului cu medicamentul respectiv este garantat sau nu produce reacţii adverse;

c) să sugereze că efectul este mai bun ori echivalent cu cel al altui tratament sau al altei substanţe active, dacă nu există o susţinere ştiinţifică pentru această afirmaţie;

d) să sugereze că starea de sănătate a pacientului nu poate fi îmbunătăţită decât prin utilizarea medicamentului respectiv;

e) să sugereze că starea de sănătate a pacientului poate fi afectată dacă nu se utilizează medicamentul respectiv, cu excepţia campaniilor de vaccinare;

f) să se adreseze exclusiv sau în special copiilor;

g) să facă referire la o recomandare a oamenilor de ştiinţă, profesioniştilor din domeniul sănătăţii sau a unor persoane care nu fac parte din aceste categorii, dar a căror celebritate poate încuraja consumul de medicamente;

h) să sugereze că medicamentul este un aliment, produs cosmetic sau alt produs de consum;

i) să sugereze că siguranţa sau eficacitatea medicamentului este datorată faptului că acesta este natural;

j) să poată constitui, printr-o descriere sau reprezentare detaliată a unui caz, un îndemn la o autodiagnosticare eronată;

k) să ofere, în termeni inadecvaţi sau înşelători, asigurări privind vindecarea;

l) să folosească, într-un mod inadecvat, alarmant sau înşelător, reprezentări vizuale ale schimbărilor cauzate de boli sau leziuni, ori de acţiuni ale medicamentelor asupra organismului uman sau a unei părţi a acestuia;

m) să menţioneze, în fals, că pentru un anumit produs există o APP în vigoare;

n) să exprime violenţa (chiar stilizat);

o) să folosească diminutive sau alte cuvinte (exprimări) menite să declanşeze un răspuns emoţional din partea utilizatorilor;

p) să reprezinte mesaje, imagini din campanii ale altor tipuri de produse (cosmetice, suplimente alimentare, dispozitive medicale etc.).

SECŢIUNEA a 2-a

Reglementări privind afirmaţiile conţinute de materialele publicitare destinate publicului larg

ART. 44

Sunt interzise afirmaţiile care sugerează că produsul este cel mai eficace sau mai eficient decât altele, deoarece pot induce în eroare utilizatorii în ceea ce priveşte beneficiile terapeutice ale medicamentului, în comparaţie cu cele asociate altor medicamente din aceeaşi categorie.

ART. 45

Sunt interzise afirmaţiile referitoare la faptul că medicamentul a fost produs în aşa fel încât să aibă un conţinut mai mic de reziduuri sau că este de calitate superioară faţă de un alt produs.

ART. 46

Materialele publicitare nu trebuie să sugereze că medicamentul nu are nicio reacţie adversă dacă acestea nu rezultă din RCP.

ART. 47

Sunt interzise afirmaţiile referitoare la rapiditatea acţiunii medicamentului sau rapiditatea absorbţiei dacă acestea nu rezultă din RCP.

ART. 48

Este interzisă folosirea materialelor publicitare în cadrul cărora este promovată utilizarea unor medicamente alături de altele cu denumiri comerciale similare.

ART. 49

Este interzis companiilor producătoare sau reprezentanţilor acestora în România să transmită, direct sau indirect, ideea că produsul lor este mai bun decât altele pentru că a primit APP.

SECŢIUNEA a 3-a

Forme de publicitate

SUBSECŢIUNEA 1

Materiale publicitare tipărite destinate publicului larg

ART. 50

(1) Materialele publicitare tipărite destinate publicului larg pot conţine:

a) numele companiei farmaceutice care a sprijinit realizarea materialului, fără nicio altă referire în afara datelor de identificare ale acesteia;

b) informaţii nepromoţionale legate de sănătatea sau bolile oamenilor, cu condiţia să nu existe referinţe directe sau indirecte la medicamente specifice (materiale educaţionale);

c) sfaturi (recomandări) pentru creşterea calităţii vieţii pacienţilor, dar fără a face referire la vreun medicament (materiale educaţionale);

d) informaţii care nu încurajează automedicaţia sau utilizarea neraţională a medicamentelor;

e) informaţii obiective, realiste, argumentate, fără a exagera proprietăţile, respectiv efectele curative ale medicamentelor;

f) un design şi o formă de prezentare care să permită să fie clar şi uşor de înţeles.

(2) Materialele publicitare tipărite destinate publicului larg se supun avizării ANMDM.

(3) Materialele publicitare tipărite destinate publicului larg trebuie să conţină numărul vizei şi data eliberării acesteia.

SUBSECŢIUNEA a 2-a
Afişe (postere), invitaţii, cataloage comerciale

ART. 51

(1) Afişele (posterele) şi invitaţiile se supun reglementărilor privind materialele tipărite destinate publicului larg, inclusiv celei de a avea inscripţionate numărul vizei şi data eliberării acesteia.

(2) Cataloagele comerciale din farmacii:

a) pot prezenta medicamente care se pot elibera cu/fără prescripţie medicală;

b) pot include preţul de raft al acestora fără a conţine oferte promoţionale sau referiri la discounturi, reduceri de preţ, preţuri speciale.

SUBSECŢIUNEA a 3-a
Publicitatea din domeniul audiovizual

ART. 52

(1) Publicitatea medicamentelor difuzată în cadrul programelor de radiodifuziune şi televiziune, transmise pe cale radioelectrică sau prin cablu ori printr-un alt sistem tehnic asimilat acestuia, se supune prevederilor legale referitoare la publicitatea în domeniul audiovizualului.

(2) Prin publicitate audiovizuală pentru medicamente şi tratamente medicale se înţelege orice formă de promovare, efectuată în cadrul serviciilor de programe, destinată stimulării distribuirii, vânzării sau utilizării acestora.

(3) Publicitatea pentru medicamente în domeniul audiovizual este permisă numai în cazul medicamentelor care se pot elibera fără prescripţie medicală.

(4) Publicitatea pentru medicamente din domeniul audiovizual trebuie să încurajeze folosirea raţională a acestora, să le prezinte în mod obiectiv, fără a le exagera calităţile terapeutice.

(5) Promovarea medicamentelor în serviciile de programe audiovizuale trebuie să includă în mod obligatoriu:

a) denumirea medicamentului;

b) denumirea comună, dacă medicamentul conţine un singur ingredient activ;

c) indicaţia terapeutică sau o formulare din care să rezulte indicaţia terapeutică;

d) o invitaţie expresă, lizibilă, de a citi cu atenţie instrucţiunile din prospect sau de pe ambalaj,
formulată în conformitate cu prevederile în vigoare;

e) avertizarea sonoră "Acesta este un medicament. Citiţi cu atenţie prospectul.";

f) numărul vizei şi data eliberării acesteia, inscripţionate la sfârşitul spotului, cu obligaţia reactualizării datei după fiecare reînnoire a vizei.

(6) Prin derogare de la prevederile alin. (5) lit. d) şi e) publicitatea pentru medicamente difuzată într-o formă prescurtată (reminder) trebuie să includă o avertizare scrisă prescurtată.

(7) Avertizările prevăzute la alin. (5) lit. d), e) şi la alin. (6) trebuie să se difuzeze în următoarele condiţii:

a) în cazul spotului principal, avertizarea se prezintă la sfârşitul spotului publicitar, vizual, un timp suficient pentru a se asigura o percepţie clară;

b) în cazul reminderului, avertizarea se prezintă pe parcursul întregii difuzări a spotului publicitar, vizual, în condiţii care să asigure o percepţie clară a mesajului;

c) avertizarea sonoră se prezintă la sfârşitul spotului, în condiţii care să asigure înţelegerea deplină a mesajului.

(8) Este interzisă difuzarea de materiale publicitare pentru medicamente sau tratamente prezentate sau recomandate de profesionişti în domeniul sănătăţii, organizaţii academice, ştiinţifice, fundaţii, de personalităţi ale vieţii publice, culturale, ştiinţifice, sportive sau de alte persoane care, datorită celebrităţii lor, pot încuraja consumul acestor medicamente sau folosirea tratamentelor respective.

(9) Este interzisă difuzarea de materiale publicitare şi teleshopping care înfăţişează profesionişti din domeniul sănătăţii care recomandă sau avizează medical medicamente.

(10) Este interzisă difuzarea de materiale publicitare pentru medicamente în emisiuni pentru copii sau în pauzele publicitare care preced ori urmează unor astfel de emisiuni.

(11) Este interzisă sponsorizarea programelor sau emisiunilor destinate copiilor de către producătorii şi distribuitorii de medicamente.

(12) Este interzisă difuzarea de materiale publicitare pentru medicamente în care se sugerează că este necesar ca oricine să îşi suplimenteze dieta cu vitamine şi minerale sau că astfel de medicamente pot să îmbunătăţească funcţii fizice ori mentale, care în mod normal sunt bune.

(13) Publicitatea pentru orice fel de medicament sau tratament pentru slăbit ori pentru menţinerea greutăţii corporale trebuie să respecte următoarele condiţii:

a) să nu se adreseze persoanelor sub 18 ani şi să avertizeze publicul asupra acestui aspect printr-un insert scris şi/sau sonor;

b) să nu fie difuzată în emisiunile pentru copii sau în pauzele publicitare care preced ori urmează unor astfel de emisiuni;

c) să nu includă exemple de cazuri în care se vorbeşte despre sau apar persoane care ar fi fost obeze înainte de a utiliza produsele sau tratamentul căruia i se face publicitate;

d) să nu sugereze sau să afirme că a fi subponderal este adecvat sau de dorit.

(14) Designul şi prezentarea publicităţii trebuie să permită ca aceasta să fie clar şi uşor de înţeles, cu transpunerea, pe înţelesul pacienţilor/consumatorilor finali, a indicaţiilor din RCP în materialele publicitare.

ART. 53

Este interzisă publicitatea outdoor sau orice formă de publicitate prezentată pe canale de comunicare, altele decât farmaciile, cabinetele medicale, domeniul audiovizual, presa scrisă, internet.

ART. 54

(1) Materialele de tip reminder trebuie să includă:

a) denumirea medicamentului;

b) o invitaţie expresă, lizibilă, de a citi cu atenţie instrucţiunile din prospectul medicamentului sau de pe ambalaj.

(2) În cazul spoturilor TV, prin reminder se înţelege clipul publicitar care îndeplineşte cumulativ următoarele condiţii:

a) este o parte, o continuare şi/sau o completare a aceleiaşi campanii publicitare pentru un anumit medicament, realizată în acelaşi timp şi în cadrul aceluiaşi serviciu media audiovizual;

b) reaminteşte publicului elemente din mesajul difuzat în spotul principal al campaniei publicitare;

c) are o durată care nu depăşeşte 10 secunde;

d) trebuie să transmită aceleaşi informaţii şi mesaje ca spotul integral;

e) conţine numărul vizei şi data eliberării acesteia.

SUBSECŢIUNEA a 4-a

Publicitatea prin internet

ART. 55

(1) Publicitatea prin internet, indiferent de forma sub care se realizează, trebuie supusă evaluării şi aprobării ANMDM.

(2) Orice pagină web trebuie să conţină cel puţin informaţii cu privire la:

a) identitatea şi adresa fizică şi electronică a sponsorului (sponsorilor) paginii web;

b) referinţe complete privitoare la sursa/sursele tuturor informaţiilor medicale incluse pe pagina web;

c) audienţa-ţintă a paginii web;

d) numărul vizei şi data eliberării acesteia;

e) aspecte de interes pentru investitori, pentru mediile de ştiri şi pentru publicul larg, incluzând date financiare, descrieri ale unor programe de cercetare şi dezvoltare, lista produselor din portofoliu, discuţii despre reglementările care afectează compania şi produsele sale, informaţii pentru posibili viitori angajaţi;

f) aspecte nepromoţionale legate de educaţia pentru sănătate, despre caracteristicile bolilor, metodele de prevenţie, de screening şi de tratament, precum şi alte informaţii cu intenţia de a promova sănătatea publică. Acestea se pot referi la opţiunile terapeutice medicamentoase existente, cu condiţia ca discuţia să fie echilibrată şi exactă;

g) aspecte relevante despre alternative terapeutice, incluzând, dacă este cazul, intervenţiile chirurgicale, dieta, modificarea comportamentală şi alte intervenţii care nu necesită utilizarea medicamentelor;

h) ultimele informaţii aprobate, prospect şi RCP, ale medicamentelor la care se face publicitate;

i) aspecte nepromoţionale pentru pacienţi şi pentru publicul larg, cu privire la medicamentele din portofoliul OTC al companiei farmaceutice;

j) "link"-uri către un exemplar complet, nemodificat, al oricărui raport public de evaluare emis de către Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (CHMP) al Agenţiei Europene a Medicamentului (EMA) sau de către o autoritate naţională relevantă competentă;

k) recomandarea adresată vizitatorilor de a consulta un profesionist din domeniul sănătăţii pentru mai multe informaţii.

(3) Informaţiile incluse pe pagina web trebuie actualizate ori de câte ori apar modificări semnificative ale APP şi/sau de practică medicală şi supuse avizării ANMDM; trebuie să se afişeze clar, pentru fiecare pagină şi/sau subiect, după cum este aplicabil, data cea mai recentă la care a fost actualizată informaţia respectivă.

(4) Informaţiile legate de educaţia pentru sănătate trebuie să recomande întotdeauna vizitatorilor să consulte un profesionist din domeniul sănătăţii pentru mai multe informaţii.

(5) Informaţiile de natură promoţională trebuie să recomande întotdeauna vizitatorilor să consulte un profesionist din domeniul sănătăţii pentru mai multe informaţii şi să conţină o invitaţie expresă, lizibilă, de a citi cu atenţie instrucţiunile din prospect sau de pe ambalaj, formulată în conformitate cu prevederile în vigoare.

(6) Este interzisă publicitatea la medicamentele de uz uman prin e-mail sau telefonie mobilă (SMS), reţele de socializare.

(7) Companiile farmaceutice şi/sau reprezentanţii acestora trebuie să asigure revizuirea informaţiilor ştiinţifice şi medicale postate pe website-urile proprii.

(8) Website-urile trebuie să se conformeze legislaţiei şi codurilor de conduită aplicabile care reglementează caracterul privat, securitatea şi confidenţialitatea informaţiilor de uz personal.

SUBSECŢIUNEA a 5-a
Campaniile de conştientizare/prevenire a unor boli

ART. 56

(1) Sunt încurajate campaniile care fac parte din categoria educaţiei medicale (campanii destinate educării populaţiei, programe pentru creşterea aderenţei la tratament, campanii destinate conştientizării sau prevenirii unei boli).

(2) DAPP trebuie să se asigure că materialele din respectiva campanie nu conţin, direct sau indirect, mesaje publicitare pentru un medicament şi că nu încurajează folosirea abuzivă sau excesivă a medicamentelor.

(3) Este interzisă promovarea unor mesaje care restrâng gama terapeutică a bolii respective.

(4) DAPP trebuie de asemenea să se asigure că pentru pacienţi sau publicul larg este foarte clar că decizia terapeutică aparţine medicului, iar campania este difuzată după ce a fost avizată de către ANMDM.

SUBSECŢIUNEA a 6-a
Sponsorizarea

ART. 57

(1) Sponsorizarea de orice fel care vizează publicul larg nu poate fi legată de numele unui medicament care se poate elibera cu/fără prescripţie medicală.

(2) Acţiunile de sponsorizare nu trebuie să conţină mesaje promoţionale directe sau indirecte pentru medicamentele eliberate cu/fără prescripţie medicală.

(3) Programele de întrajutorare sau de caritate nu se pot face în numele unui medicament.

SUBSECŢIUNEA a 7-a
Oferirea de mostre

ART. 58

(1) Este interzisă furnizarea de mostre în scop publicitar publicului larg de către DAPP, precum şi de către orice entităţi sau persoane care îi reprezintă ori care acţionează în numele acestora pe baza unui contract.

(2) Este interzisă furnizarea de mostre în scop publicitar publicului larg de către societăţile cu obiect de activitate comercial (farmacii autorizate sau părţi terţe).

(3) Este interzisă furnizarea de mostre direct către pacient prin intermediul publicaţiilor transmise direct sau prin poştă sau adăugarea de mostre în ambalajul publicaţiilor, precum şi distribuirea de vouchere, cupoane valorice sau tichete care să permită obţinerea unor medicamente gratuite sau cu preţ redus.

SUBSECŢIUNEA a 8-a
Obiecte promoţionale

ART. 59

(1) Obiectele promoţionale oferite publicului larg trebuie să fie asociate cu promovarea sănătăţii şi a stării de bine şi să fie necostisitoare.

(2) Obiectele promoţionale pot fi oferite numai în legătură cu promovarea medicamentelor care se pot elibera fără prescripţie medicală.

SUBSECŢIUNEA a 9-a
Promovarea serviciilor medicale şi farmaceutice

ART. 60

(1) Clinicile, cabinetele medicale, farmaciile sau alte organizaţii care furnizează servicii de sănătate nu pot include în această activitate publicitatea la medicamentele de uz uman.

(2) Abordarea terapeutică adecvată a unei afecţiuni este rezultatul colaborării dintre medic, farmacist şi pacient.

ART. 61

(1) DAPP-lor sau reprezentanţilor acestora, inclusiv celor care desfăşoară programe de reducere a costului suportat de pacienţi în cazul tratamentelor cu medicamente de uz uman, le este interzisă obţinerea de informaţii legate de datele personale ale pacienţilor sau ale prescripţiilor acestora de la farmacii sau medici prescriptori.

(2) ANMDM avizează şi verifică programele de reducere a costului suportat de pacienţi în cazul tratamentelor cu medicamente de uz uman.

CAPITOLUL V
Supraveghere

SECŢIUNEA 1
Dispoziţii generale

ART. 62

ANMDM este autoritatea competentă pentru evaluarea şi monitorizarea tuturor formelor de publicitate a medicamentelor, după cum urmează:

a) avizează toate materialele publicitare destinate publicului larg, care promovează medicamentele care se pot elibera fără prescripţie medicală;

b) avizează toate materialele educaţionale destinate pacienţilor;

c) analizează ulterior distribuirii, prin sondaj sau ca urmare a unor sesizări materialele publicitare destinate profesioniştilor din domeniul sănătăţii, care promovează medicamentele care se eliberează cu, precum şi fără prescripţie medicală;

d) avizează toate materialele educaţionale destinate profesioniştilor din domeniul sănătăţii.

ART. 63

(1) Perioada de evaluare în vederea avizării tuturor formelor de publicitate pentru medicamente, depuse la ANMDM, este de 30 de zile de la data confirmării plăţii, din care se exclude perioada de timp în care DAPP răspunde eventualelor solicitări formulate de ANMDM.

(2) Termenul de 30 de zile poate fi prelungit în funcţie de calitatea şi/sau complexitatea materialului publicitar prezentat iniţial pentru evaluare.

(3) În cazul în care datele transmise în vederea evaluării diferitelor forme de publicitate sunt substanţiale şi evaluarea nu este posibil de efectuat în intervalul de timp amintit, ANMDM prezintă o estimare a timpului necesar pentru finalizarea evaluării, dar nu mai mult de 60 de zile.

(4) Răspunsurile la solicitările formulate de ANMDM se transmit în maximum 30 de zile, în caz contrar materialul este considerat respins, fără returnarea taxei de evaluare.

(5) În cazul materialelor publicitare supuse reavizării, dacă răspunsul/aprobarea ANMDM nu se primeşte în 30 de zile, se presupune aprobarea lor tacită.

(6) După reavizare nu este necesară retipărirea materialelor publicitare tipărite în vederea includerii numărului vizei şi a datei, verificarea conformităţii făcându-se în baza noii aprobări emise de ANMDM.

(7) În cazul materialelor publicitare la care se solicită reavizare, cererea şi plata se vor efectua cu minimum 30 de zile anterior expirării vizei.

ART. 64

Pe lângă forma de publicitate depusă spre evaluare, DAPP trebuie să indice publicul-ţintă căruia aceasta îi este adresată.

ART. 65

Toate formele de publicitate trebuie să fi fost supuse deja spre evaluare serviciului ştiinţific intern însărcinat cu monitorizarea informaţiilor privind medicamentele puse pe piaţă de DAPP.

ART. 66

Toate unităţile implicate în distribuţia de medicamente au obligaţia ca la primirea oricărui material publicitar să se asigure că acesta deţine viză de publicitate validă.

ART. 67

ANMDM poate solicita opinia altor organisme cu responsabilităţi în evaluarea diferitelor forme de publicitate.

ART. 68

Persoanele fizice sau juridice care au un interes legitim în interzicerea oricărei forme de publicitate a medicamentelor care contravine prevederilor legale în vigoare pot sesiza ANMDM în acest sens, care va răspunde sesizărilor în termen de 30 de zile.

SECŢIUNEA a 2-a
Supravegherea

ART. 69

(1) Pentru asigurarea practicării unei publicităţi veridice, corecte, fără exagerări, pentru medicamentele de uz uman puse pe piaţă în România, în acord cu prevederile prezentelor norme, ANMDM efectuează inspecţii şi verifică respectarea prevederilor privind publicitatea:

a) în unităţi de distribuţie a medicamentelor de uz uman (farmacii comunitare, farmacii de spital, drogherii, distribuitori angro), în vederea verificării materialelor publicitare sau educaţionale pe care aceştia le deţin sau le furnizează;

b) în spitale şi cabinete medicale, în vederea verificării materialelor publicitare sau educaţionale pe care acestea le deţin;

c) la DAPP şi reprezentanţii acestora în vederea verificării materialelor publicitare sau educaţionale pe care aceştia le deţin sau le furnizează şi în vederea verificării instruirii persoanelor care vin în contact cu profesioniştii din domeniul sănătăţii în scopul promovării medicamentelor de uz uman;

d) în cadrul manifestărilor ştiinţifice (simpozioane, conferinţe, congrese, mese rotunde) la care aceştia participă:

e) în mediul online (pagini web);

f) la sediile persoanelor juridice care acţionează cu contract în numele DAPP în vederea verificării materialelor publicitare sau educaţionale pe care aceştia le furnizează.

(2) Sesizarea se face în scris, cu prezentarea următoarelor:

a) datele de contact ale petentului;

b) detaliile cu privire la tipul, momentul şi locul în care a fost întâlnită respectiva formă de publicitate;

c) motivele de îngrijorare care stau la baza întocmirii sesizării de către reclamant;

d) copia formei de publicitate care face subiectul sesizării;

e) copii ale oricăror documente care pot demonstra eventuala contactare anterioară a DAPP sau a agentului de publicitate în vederea soluţionării pe cale amiabilă a divergenţelor.

ART. 70

ANMDM acordă prioritate sesizărilor înaintate, referitoare la cazurile în care publicitatea ar putea avea un impact negativ asupra sănătăţii publice.

ART. 71

ANMDM înregistrează toate sesizările primite, iar dacă în urma evaluării constată că au fost încălcate dispoziţiile legale cu privire la publicitatea medicamentelor ia măsurile necesare pentru respectarea legii.

SECŢIUNEA a 3-a
Sancţiuni

ART. 72

(1) În cazul nerespectării prevederilor referitoare la publicitatea medicamentelor eliberate cu sau fără prescripţie medicală, ANMDM aplică sancţiuni în conformitate cu prevederile art. 836 alin. (1) lit. y) din Legea nr. 95/2006, titlul XVII - Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare.

(2) În cazul nerespectării prevederilor legate de obligativitatea DAPP de a instrui persoanele care vin în contact cu profesioniştii din domeniul sănătăţii în scopul promovării medicamentelor de uz uman, ANMDM aplică sancţiuni în conformitate cu prevederile art. 836 alin. (1) lit. y) din Legea nr. 95/2006, titlul XVII - Medicamentul, cu completările şi modificările ulterioare.

CAPITOLUL VI
Dispoziţii finale

ART. 73

DAPP are următoarele obligaţii:

a) să păstreze disponibile sau să transmită ANMDM o mostră a tuturor materialelor publicitare elaborate din iniţiativa sa, împreună cu o declaraţie indicând persoanele cărora li se adresează, metoda de aducere la cunoştinţă şi data primei aduceri la cunoştinţă;

b) să se asigure că materialele publicitare elaborate pentru medicamentele sale sunt conforme cu prevederile legale referitoare la informarea publicului, furnizând informaţii suficient de detaliate, clare şi lizibile astfel încât să ofere cititorului posibilitatea de a-şi forma o opinie corectă în ceea ce priveşte eficacitatea, siguranţa şi modul de administrare a unui medicament;

c) să verifice dacă reprezentanţii săi medicali au fost instruiţi adecvat şi îşi îndeplinesc obligaţiile legale;

d) să furnizeze ANMDM informaţiile necesare pentru îndeplinirea responsabilităţilor ei;

e) să se asigure că deciziile luate de ANMDM sunt respectate imediat şi complet.

ART. 74

ANMDM ia măsuri adecvate pentru a asigura aplicarea prevederilor legale în vigoare referitoare la publicitatea medicamentelor de uz uman, inclusiv poate verifica efectuarea instruirii corespunzătoare a persoanelor care vin în contact cu profesioniştii din domeniul sănătăţii în scopul promovării medicamentelor de uz uman şi aplica sancţiuni, potrivit legii, în cazul nerespectării acestora.

ART. 75

(1) DAPP sau reprezentanţii legali ai acestuia au obligaţia să se asigure că prescriptorii sunt imediat şi complet informaţi referitor la orice modificare importantă sau relevantă a informaţiilor disponibile despre medicament, utilizate în campaniile promoţionale.

(2) Ca urmare a unei restricţii urgente impuse de modificări ale profilului de siguranţă sau a unei variaţii la termenii APP din motive similare, responsabilii cu campaniile publicitare sunt obligaţi să ia toate măsurile necesare ca materialele publicitare ulterioare acestor modificări să reflecte întocmai forma nouă şi, acolo unde este cazul, să reflecte şi eventualele diferenţe într-o manieră relevantă şi clară.

ART. 76

Anexele nr. 1 - 2 fac parte integrantă din prezentele norme.

ANEXA 1
la norme

FORMULAR DE DECLARARE
conform art. 799^1 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare

Nr. crt.	Denumirea societăţii declarante	Numele, prenumele profesio-nistului din domeniul activitatea	Specialitatea profesio-	Adresa unde îşi desfăşoară activitatea din domeniul sănătăţii Denumirea IDS*1)/ ODS*2)	Sponsorizare principală	Natura sponsorizarii	Descrierea activităţii	Suma contractului	Data plăţii/ Data predării bunului	Sponsorizări

____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

- continuare -

Nr. crt.	Alte tipuri de cheltuieli							Total
	Onorarii pentru servicii			Alte cheltuieli	Suma	Data contrac-tului	Data plăţii	
	Descrierea activităţii	Suma	Cheltuieli asociate executării serviciilor prevăzute în contractele de servicii (Transport şi cazare) (Suma)	Data contrac-tului	Data plăţii			

GLOSAR *1) IDS instituţii din domeniul sănătăţii *2) ODS - organizaţii cu activităţi în domeniul sănătăţii organizaţii profesionale, organizaţii de pacienţi şi orice alt tip de organizaţii care au activităţi în domeniul sănătăţii se va completa: mijloace

Natura sponsorizării

Descrierea activităţii Exemple de tipuri de contracte servicii vezi - natura serviciilor

descrierea activităţii conform contractului Tipuri de contracte de servicii: '-conferenţiere// '-consultanţă: de exemplu, dar fără a se limita la: advisory board, expert opinion, redactare medicală

financiare//

şi training pentru angajaţii companiei// '- cesiune drepturi de autor

ANEXA 2
la norme

FORMULAR DE DECLARARE
conform art. 799^1 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare

Nr. crt.	Declarant	Numele şi prenumele sponsorului	Adresa	SPONSORIZARE				
				Natura sponso-rizării	Descrierea activităţii	Suma	Data contractului	Data plăţii/ Data predării bunului

- continuare –

Nr. crt.	ALTE TIPURI DE CHELTUIELI				Total
	Descrierea activităţii	Suma	Data contractului	Data plăţii/ Data predării bunului	

Suma
Natura sponsorizării
Descrierea activităţii

suma netă se va completa:
'- sponsorizare mijloace financiare
'- sponsorizare mijloace materiale se va completa: conform obiectului contractului

Exemple de tipuri de contracte servicii vezi - natura serviciilor

Tipuri de contracte de servicii:
'- conferenţiere//
'- consultanţă: de exemplu, dar fără a se limita la: advisory board, expert opinion, redactare medicală şi training pentru angajaţii companiei//
'- cesiune drepturi de autor

HOTĂRÂREA

Nr. 1/26.02.2015

referitoare la aprobarea Strategiei organizaţionale a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale pentru 2015 - 2017

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se aprobă Strategia organizaţională a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale pentru 2015 - 2017, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE

Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

*ANEXA la HCS nr. 1/26.02.*2015

STRATEGIA ORGANIZAŢIONALĂ A AGENŢIEI NAŢIONALE A MEDICAMENTULUI şi A DISPOZITIVELOR MEDICALE 2015 - 2017

Strategia organizationala a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) este o reflectare a prioritatilor si concentrarii tematice ale Agentiei pentru urmatorii trei ani.

ANMDM este o instituţie publică aflată în subordinea Ministerului Sănătăţii, înfiinţată prin OUG nr.72 din 30 iunie 2010 privind reorganizarea unor instituţii din domeniul sanitar, precum şi pentru modificarea unor acte normative din domeniul sănătăţii, ca urmare a comasării prin fuziune a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Oficiului Tehnic de Dispozitive Medicale. Organizarea şi funcţionarea ANMDM au fost aprobate prin HG nr.734 din 21 iulie 2010, cu modificările şi completările ulterioare.

Prin HG nr. 315 din 23 aprilie 2014, pentru modificarea şi completarea HG 734/2010 privind organizarea si functionarea ANMDM, se redefinesc atributiile principale ale Agentiei, in domeniul medicamentului de uz uman (printre care: evaluarea documentatiei in vederea autorizarii de punere pe piaţă, supravegherea siguranţei medicamentelor aflate în circuitul terapeutic prin activitatea de farmacovigilenta si de inspectie, autorizarea studiilor clinice si a locurilor de desfasurare a acestora, elaborarea de reglementări în domeniul medicamentului, aprobate de Ministerul Sănătăţii) la care se adauga si elaborarea listei de medicamente compensate si gratuite. ANMDM devine in 2014 autoritatea nationala competenta in domeniul evaluarii tehnologiilor medicale.

Prin Legea nr. 132 din 9 octombrie 2014 privind aprobarea Ordonanţei de urgenţă a Guvernului nr. 2/2014 pentru modificarea şi completarea Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, precum şi pentru modificarea şi completarea unor acte normative, ANMDM este desemnata ca autoritate nationala competenta si decizionala in domeniul dispozitivelor medicale. ANMDM autorizează desfăşurarea investigaţiei clinice pe subiecţi umani a dispozitivelor medicale, potrivit prevederilor reglementărilor în vigoare; ANMDM este responsabila pentru controlul performantelor şi securităţii dispozitivelor medicale aflate in utilizare şi evaluarea capabilităţii organizaţiilor care prestează servicii in acest domeniu.

ANMDM propune ministrului sanatatii actele normative de transpunere a directivelor europene sau de creare a cadrului de aplicare a Regulamentelor Uniunii Europene (UE) din domeniul medicamentului de uz uman sau al dispozitivelor medicale, dupa caz.

Prezenta strategie organizaţională este elaborată şi actualizata în contextul cadrului legislativ prin care se stabileşte relaţia dintre ANMDM şi Ministerul Sănătăţii, precum şi cu părţile interesate. Aceasta acoperă perioada 2015 – 2017, cu posibilitatea de actualizare în functie de cadrul legislativ general si farmaceutic.

Informaţii suplimentare despre activitatea ANMDM se pot găsi pe website-ul acesteia, la adresa www.anmdm.ro

MISIUNEA, VIZIUNEA ŞI OBIECTIVELE STRATEGICE ALE ANMDM

Misiunea şi *Viziunea* unei organizaţii reprezintă un set de valori bine individualizate ce se doresc a fi adoptate şi aplicate în viaţa organizaţiei şi care reflectă şi se reflectă puternic în conţinutul culturii manageriale.

Acestea exprimă direcţia de urmat şi posibilităţile de dezvoltare.

Trasaturile unei *Misiuni* şi *Viziuni* puternice sunt urmatoarele:

- caracter adecvat - sunt adecvate pentru organizaţiile respective, în contextul existent, se potrivesc cu istoria şi valorile organizaţiei, cu performanţele ei şi furnizează o evaluare a situaţiilor dorite, la care se va ajunge dacă se urmăresc anumite căi;
- caracter definitoriu al scopului organizatiei - dau adevaratele înţelesuri si semnificaţii existenţei organizaţiei şi rolului salariaţilor din cadrul acesteia;
- capacitatea de a initia si sustine mesaje de incurajare a salariatilor la implicarea totala in plan intelectual si emotional, pentru dezvoltarea activitatilor organizatiei;
- capacitatea de a transmite mesaje intr-o forma usor accesibila, astfel încât să poată ghida deciziile şi acţiunile celor care sunt chemaţi să le pună în practică;
- capacitatea de a stimula salariatii la autodepasire, pentru asigurarea atingerii obiectivelor strategice ale organizatiei;
- caracter de unicitate la nivel national, in contextul comunitar al competentelor distincte domeniului medicamentelor de uz uman şi al dispozitivelor medicale..

Misiunea ANMDM:

- **Evaluarea la cel mai înalt nivel de competenta ştiinţifică** a documentaţiei de autorizare in vederea punerii pe piaţă a unor medicamente de uz uman de buna calitate, sigure şi eficace;
- **Implementarea unui mecanism de evaluare rapida a tehnologiilor in sanatate,** pe baza analizelor si a rapoartelor de evaluare din tari membre UE, in vederea luarii deciziei, cu aprobarea Ministerului Sanatatii.
- **Supravegherea siguranţei medicamentelor de uz uman** aflate in circuitul terapeutic prin activitatea de inspecţie şi farmacovigilenţă;
- **Înregistrarea dispozitivelor medicale** introduse pe piaţă sau puse în funcţiune în România, a producătorilor interni, reprezentanţilor autorizaţi, importatorilor şi distribuitorilor de dispozitive medicale, potrivit reglementărilor în vigoare;
- **Crearea şi actualizarea bazei naţionale** de date în conformitate cu prevederile legislaţiei naţionale care transpune directivele europene in domeniul dispozitivelor medicale;
- **Autorizarea programului** privind aplicarea procedurii de investigaţie clinică/evaluarea performanţei cu dispozitivele medicale destinate investigaţiilor clinice;
- **Asigurarea activităţilor care decurg din atribuţia de supraveghere a pieţei dispozitivelor medicale**, conform reglementărilor legale;
- **Inregistrarea şi evaluarea informaţiilor privind incidentele şi acţiunile corective semnalate în legătură cu dispozitivele medicale** şi implementarea procedurii de vigilenţă conform legislaţiei armonizate în vigoare;
- **Menţinerea unui nivel ridicat al performantelor şi securităţii dispozitivelor medicale aflate in utilizare in reţelele sanitare din întreaga ţară, indiferent de natura proprietăţii asupra acestora;**

- **Evaluarea cu maxima exigenta a unităţilor tehnico-medicale prestatoare de servicii in domeniul dispozitivelor medicale, pentru ca serviciile de protezare de orice fel şi cel de reparare-întreţinere a dispozitivelor medicale sa se desfăşoare la nivelul de calitate şi competenta optim.**
- **Asigurarea pentru pacienţi şi profesioniştii din domeniul sănătăţii** a accesului la informaţii utile şi corecte privind medicamentele de uz uman autorizate de punere pe piaţă în România si al dispozitivelor medicale;
- **Asigurarea eficacităţii şi eficientei administrative a instituţiei** şi a transparenţei practicilor şi procedurilor utilizate.

Viziunea ANMDM:

- **Consolidarea statutului de autoritate nationala de referinta** in domeniul medicamentului de uz uman şi al dispozitivelor medicale, al controlului performantelor şi securităţii dispozitivelor medicale aflate in utilizare.
- **Consolidarea statutului de sursă expertă şi de încredere** de informatii exacte in domeniul medicamentului de uz uman si al dispozitivelor medicale, furnizate in timp util catre partile interesate.

Obiectivele strategice ale ANMDM sunt:

- **Protejarea şi promovarea sănătăţii publice**, prin exercitarea rolului primordial al ANMDM de garantare a respectării, de către medicamentele autorizate, a standardelor impuse, de garantare a eficacităţii acestora şi a gradului lor acceptabil de siguranţă;
- **Protejarea şi promovarea sănătăţii publice**, prin exercitarea rolului primordial al ANMDM de garantare a respectării de către dispozitivelor medicale a standardelor impuse, a scopului propus şi a unui grad acceptabil de securitate al acestora;
- **Îndeplinirea rolului de comunicator al ANMDM**, cu statut de sursă experta şi de încredere pentru informaţii exacte şi în timp util către profesioniştii din domeniul sănătăţii, pacienţi şi publicul larg;
- **Contribuţia la modelarea viitorului cadru de reglementare** in domeniul medicamentelor de uz uman, prin promovarea relaţiilor eficiente de colaborare ale ANMDM pe plan european şi internaţional;
- **Contribuţia la modelarea legislaţiei secundare** in domeniul medicamentului de uz uman şi al dispozitivelor medicale.
- **Coordonarea unei organizaţii** înzestrate cu forţă de muncă calificată în mod corespunzător, **aptă să facă faţă provocărilor viitorului**.

Cuprins:

1. Introducere

2. Protejarea sănătăţii publice

3. Informare şi comunicare

4. Modelarea unui cadru legislativ echilibrat

5. Conducerea unei organizaţii de succes

1. Introducere

1.1. – Domeniul medicamentului de uz uman

De la momentul creării sale în anul 1999, Agenţia, in diferitele sale etape de transformare, a fost martora unei evoluţii semnificative în domeniul legislativ, atât în plan intern (prin armonizarea legislaţiei naţionale cu cea europeană), cât şi la nivel european (legislaţia europeană la care agenţia urmărea să se alinieze, suferea ea însăşi transformări majore), respectiv:

• Înlocuirea treptată a vechii legislaţii naţionale cu legislaţia europeană armonizată;

• Revizuirea majoră a ansamblului legislaţiei UE în domeniul medicamentului (revizuirea Directivei 2001/83/CE);

• Introducerea unor reglementari de armonizare a procedurilor de autorizare şi desfăşurare a studiilor clinice pe întreg teritoriul UE (directiva din domeniul bunei practici în studiul clinic);

• Introducerea unor reglementari menite să sporească disponibilitatea medicamentelor autorizate în mod special pentru tratamentul copiilor (Regulamentul pediatric);

• Introducerea unor reglementari în domeniul medicamentelor din plante cu utilizare tradiţionala (prin modificarea si completarea Directivei 2001/83/CE);

• Introducerea unui nou sistem de reglementare a siguranţei şi calităţii medicamentelor homeopatice (prin completarea Directivei 2001/83/CE).

• Introducerea unor reglementari în domeniul fabricaţiei produselor obţinute prin inginerie tisulară şi al utilizării acestora (Regulamentul privind terapiile avansate);

• Introducerea noilor reglementari în domeniul activităţii de farmacovigilenţă (Regulament şi Directivele de modificare a Directivei 2001/83/CE)

• Introducerea noilor reglementari pentru prevenirea pătrunderii medicamentelor falsificate în lanţul legal de aprovizionare (Directiva 2011/62/UE a Parlamentului European şi a Consiliului din 8 iunie 2011 de modificare a Directivei 2001/83/CE)

Domeniul dispozitivelor medicale

De la momentul creării sale în anul 2005, prin reorganizarea SVIAM, OTDM, actualmente parte din ANMDM, a participat activ la generarea de documente normative naţionale in domeniul dispozitivelor medicale, prin:

• crearea şi revizuirea cadrului legal pentru desfăşurarea controlului prin verificare periodica a dispozitivelor medicale;

• crearea şi revizuirea in concordanta cu legislaţia europeana a cadrului legal pentru evaluarea prestatorilor de servicii in domeniul dispozitivelor medicale;

• crearea şi revizuirea cadrului legal de constatare şi sancţionare a contravenţiilor in domeniul dispozitivelor medicale;

• revizuirea cadrului legislativ privind autorizarea desfăşurării investigaţiilor clinice pentru dispozitive medicale pe subiecţi umani;

• revizuirea cadrului legislativ privind înregistrarea dispozitivelor medicale introduse pe piaţă şi a celor puse în funcţiune pe teritoriul României;

1.2 - ANMDM a pus în practică o serie de importante iniţiative proprii în vederea îmbunătăţirii modului de desfăşurare a activităţilor sale de bază, a lărgirii rolului său, prin cuprinderea de noi sfere de activitate şi îmbunătăţirea comunicării cu profesioniştii din domeniul sănătăţii şi publicul larg, precum şi a comunicării acestuia cu Agenţia, respectiv prin:

• Realizarea unei restructurări majore a departamentelor operaţionale în domeniul medicamentului, care a condus la o supraveghere mai unitară a medicamentului pe parcursul ciclului său de viaţă;

• Realizarea unei restructurări majore a departamentelor operaţionale în domeniul dispozitivelor medicale, care a condus la o eficientizare a supravegherii dispozitivelor medicale de pe piata, dar si la o eficiantizare a utilizării personalului;

•Dezvoltarea departamentului de reglementare, autorizare şi supravegherea pietii dispozitivelor medicale

• Introducerea unui nou şi important sistem de informaţii în sprijinul procesului decizional şi a lucrului în format electronic la nivel de Agenţie;

• Desemnarea unui număr cât mai mare de experţi ai ANMDM la comitetele şi grupurile de lucru ale organismelor europene în domeniul medicamentului si al dispozitivelor medicale, care asigură capacitatea ANMDM de a contribui în continuare în mod activ la procesul legislativ şi decizional al UE;

•Participarea cu experţi ai ANMDM la comitetele ASRO in domeniul dispozitivelor medicale, care asigură capacitatea ANMDM de a contribui în continuare în mod activ la procesul de standardizare;

•Organizarea activităţii de vigilenţă în domeniul dispozitivelor medicale;

• Îmbunătăţirea fluxului de informaţii către profesioniştii din domeniul sănătăţii;

• Îmbunătăţirea profilului de comunicator al ANMDM.

1.3. - Strategia organizaţională de faţă ţine cont de punctele de vedere exprimate de părţile interesate cu ocazia intalnirilor de lucru, a conferintelor, simpozioanelor, diferitelor forum-uri, etc. şi conturează principiile şi liniile directoare ale preocupărilor şi activităţilor ANMDM pentru următorii trei ani.

2. Protejarea şi promovarea sănătăţii publice

2.1. - Protejarea şi promovarea sănătăţii publice constituie obiectivul general al ANMDM, precum şi nucleul activităţii sale pe tot parcursul supravegherii dezvoltării şi utilizării unui medicament de uz uman şi al controlului asupra utilizării dispozitivelor medicale.

ANMDM evalueaza la cel mai înalt nivel de competenta ştiinţifică documentaţia de autorizare in vederea punerii pe piaţă a unor medicamente de uz uman de buna calitate, sigure şi eficace.

ANMDM emite autorizatii pentru nevoi speciale si autorizatii de utilizare a unui medicament de uz uman in tratamente de ultima instanta.

ANMDM implementeaza un mecanism de evaluare rapida a tehnologiilor in sanatate, pe baza criteriilor, a metodologiei si a instrumentelor metodologice aprobate prin OMS 861/ iulie 2014, in vederea emiterii deciziilor de includere, extindere a indicatiilor, de neincludere sau excludere a medicamentelor in/din Lista de medicamente compensate si gratuite.

ANMDM ofera MS suportul ethnic pentru intocmirea listelor anexa la ordinele de ministru de modificare a OMS nr. 456/02.04.2013 pentru aprobarea Listei cuprinzand DCI corespunzatoare medicamentelor cu risc crescut de discontinuitate in aprovizionare, de care beneficiaza asiguratii in sistemul de asigurari sociale de sanatate si a unei masuri pentru asigurarea acestora pe piata din Romania. OMS se refera la suspendarea temporara, in baza Legii 95/2006, a distribuirii in afara Romaniei a medicamentelor specificate in lista anexata la OMS.

ANMDM efectuează inspecţii ale tuturor aspectelor legate de dezvoltarea şi fabricarea medicamentelor, aplicarea regulilor de buna practica de fabricatie, precum si de buna practica

de distributie angro a medicamentelor, luând măsuri împotriva companiilor sau al persoanelor care-şi încalcă obligaţiile.

ANMDM autorizează locul de desfasurare a studiilor clinice, precum si efectuarea de studii clinice cu medicamente aflate în diferite faze de dezvoltare si urmareste, prin inspectorii specializati, aplicarea regulilor de buna practica in studiul clinic.

ANMDM monitorizează siguranţa în utilizare a medicamentelor de uz uman de-a lungul întregului lor ciclu de viaţă, prin intermediul unui sistem de raportare a reacţiilor adverse (atat de catre profesionisti cat si de pacienti), astfel încât să asigure menţinerea unui raport risc/beneficiu acceptabil al produselor respective, precum şi informarea atentă, in acest sens, a părţilor interesate relevante, pacienţii şi profesioniştii din domeniul sănătăţii.

ANMDM asigură în mod centralizat înregistrarea şi evaluarea oricărei informaţii care este primită referitoare la incidentele semnalate în legătură cu dispozitivele medicale şi acţionează conform legislaţiei în vigoare.

ANMDM efectuează evaluarea tuturor aspectelor legate de prestarea de servicii in domeniul dispozitivelor medicale.

ANMDM constată contravenţiile şi ia măsuri împotriva persoanelor fizice sau juridice care încalcă obligaţiile care le revin conform titlului XIX al Legii nr.95/2006, privind reforma în sănătate, cu modificarile si completările ulterioare.

2.2. - În ultimii ani s-a înregistrat o îmbunătăţire semnificativă a sistemelor ANMDM de monitorizare a siguranţei, a legislaţiei in baza căreia se realizează aceasta activitate, precum şi o intensificare a eforturilor acesteia în direcţia unui mai bun nivel de înţelegere de către pacienţi şi public a beneficiilor şi riscurilor asociate cu utilizarea medicamentelor.

Activitatea de farmacovigilenta se desfasoara in Romania pe baze legislative europene, transpuse si implementate in legislatia nationala.

Conform documentelor publice ale Comisiei Europene, farmacovigilenta se poate defini ca „stiinta detectării, evaluării si prevenirii efectelor adverse la medicamente si toate activitătile care derivă din acestea”.

În cadrul ANMDM functioneaza Centrul National de Farmacovigilentă in cadrul Serviciului de farmacovigilenta si management al riscului.

Activitatea de farmacovigilenta desfasurata de ANMDM include, printre altele, evaluarea si transmiterea de reactii adverse în sistemul EudraVigilance (reteaua europeană de procesare si gestionare a datelor de farmacovigilentă), evaluarea Rapoartelor Periodice Actualizate referitoare la Sigurantă (RPAS), a Sistemelor de farmacovigilentă ale companiilor detinătoare de autorizatii de punere pe piată, evaluarea Planurilor de Management al Riscului, armonizarea Rezumatelor Caracteristicilor Produsului (RCP) prin implementarea deciziilor Comitetului pentru Medicamente de Uz Uman (CHMP) al Agentiei Europene a Medicamentului (EMA) în sectiunile referitoare la siguranta medicamentului.

ANMDM este membră a Centrului Colaborativ al Organizatiei Mondiale a Sanatatii (OMS) pentru monitorizarea internatională a sigurantei medicamentelor, inca din anul 1976.

OMS a jucat un rol important în dezvoltarea farmacovigilenţei prin centrul său de monitorizare de la Uppsala-Suedia, care întreţine o bază de date internaţională a reacţiilor adverse la medicamente. Numărul centrelor naţionale care sunt membri activi ai Programului OMS de monitorizare internationala a medicamentului, a ajuns la 98, iar numărul reacţiilor adverse din baza de date a crescut la peste 5 milioane.

Incepand din anul 2012 a intrat in vigoare noua Directiva 2010/84/UE a Parlamentului European si a Consiliului din 15 decembrie 2010 de modificare, în ceea ce priveste farmacovigilentă, a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar al medicamentelor de uz uman, transpusa prin Ordonanta de urgenta nr. 35/2012. Prin aceata

directiva s-au adus modificari si completari atributiilor legale ce revin statelor membre in activitatea de farmacovigilenta.

ANMDM îşi propune sa dezvolte sistemul national de farmacovigilenta in spiritul prevederilor noii directive si sa acorde o deosebita atentie colaborarii cu organismele europene si autoritatile competente referitor la siguranta medicamentelor.

ANMDM urmăreşte să accentueze în continuare valoarea raportărilor primite prin furnizarea de feedback rapid către raportori şi prin dezvoltarea în continuare a nivelului de înţelegere de către public şi pacienţi a deciziilor privitoare la raportul risc/beneficiu în domeniul medicamentelor de uz uman disponibile pe piaţa farmaceutică din România.

De asemenea, ANMDM urmăreşte să continue eforturile de indrumare a profesioniştilor din domeniul sănătăţii şi de încurajare a acestora in sensul raportării reacţiilor adverse.

În ultimii ani s-a înregistrat şi o îmbunătăţire semnificativă a sistemelor ANMDM de control al dispozitivelor medicale aflate in utilizare şi de monitorizare a unităţilor prestatoare de servicii in domeniul dispozitivelor medicale, a legislaţiei aflate la baza acestei activităţi de control, precum şi o intensificare a eforturilor Agenţiei în direcţia unui mai bun nivel de înţelegere de către pacienţi şi utilizatori a beneficiilor şi riscurilor asociate cu utilizarea dispozitivelor medicale.

Prin întărirea activităţii de supraveghere a pieţii, ANMDM se asigură că sunt luate toate măsurile necesare pentru a se introduce pe piaţă şi/sau punere în functiune pe teritoriul României numai acelor dispozitive medicale care respectă cerinţele de reglementare în vigoare.

Pentru următorii ani, ANMDM îşi propune dezvoltarea în continuare a sistemului său de lucru, astfel încât să se asigure că la nivelul întregii ţări dispozitivele medicale sunt utilizate in condiţiile legii, iar protezarea de orice fel, întreţinerea şi repararea dispozitivelor medicale se fac la cele mai înalte standarde de calitate .

ANMDM isi propune să continue eforturile de educare a profesioniştilor din domeniul sănătăţii şi de încurajare a acestora in ceea ce priveşte raportarea incidentelor in utilizarea dispozitivelor medicale.

2.3. - Totodată, ANMDM îşi propune implicarea activă în dezvoltarea sistemului comunitar european de monitorizare a siguranţei medicamentelor, care, prin reunirea informaţiilor provenite din cele 28 de state membre in baza de date EudraVigilance, va consolida şi mai mult elementele pe care se bazează luarea deciziilor privitoare la siguranţă.

EudraVigilance reprezintă una din componentele de bază ale *Strategiei Europene de Management al Riscului* legate de medicamente.

Managementul Riscului reprezinta actiunea comuna a Agentiei Europene a Medicamentelor şi a autorităţilor competente naţionale din Uniunea Europeana de întărire a activităţii de farmacovigilenţă.

ANMDM comunică cu Comisia Europeană şi cu celelalte state membre ale Uniunii Europene cu privire la măsurile luate sau care sunt avute în vedere pentru a minimiza riscul producerii incidentelor în legătură cu dispozitivele medicale.

De asemenea, ANMDM îşi propune implicarea activă in aplicarea Strategiei europene de management al riscului legat de medicamente, ale carei actiuni prioritare sunt:

a) implementarea legislaţiei comunitar-europene

b) iniţiative complementare pentru a realiza un sistem de monitorizare mai intens al medicamentelor în ceea ce priveşte:

- comunicarea riscurilor şi iniţiative în domenii insuficient dezvoltate ale farmacovigilenţei (vaccinurile şi medicamentele pediatrice)
- detectarea, evaluarea şi reducerea la minimum a riscurilor

c) întărirea suplimentară a sistemului european de farmacovigilenţă

d) iniţierea unui Plan de management al incidentelor în sistemul UE de reglementare, care să gestioneze crizele legate de medicamente în UE, indiferent de calea procedurală prin care au fost autorizate

e) implementarea proiectului referitor la o Reţea Europeană de Centre de Farmacoepidemiologie şi Farmacovigilenţă (ENCePP-European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance), coordonata de Agentia Europeana a Medicamentelor.

2.4. – Incepand din anul 2013 a fost implementata in legislatiile nationale ale statelor membre, noua Directiva 2011/62/UE privind prevenirea intrarii in lantul legal de aprovizionare a unor medicamente falsificate, de modificare a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar al medicamentelor de uz uman. Prin aceata directiva s-au adus completari esentiale in atributiile legale ce revin atat autoritatilor competente, cat si fabricantilor, importatorilor si distribuitorilor, in activitatea de combatere a falsificarii medicamentelor.

In vederea unei cat mai bune aplicari a noii directive, ANMDM va crea o structura specializata in cadrul Departamentului inspectie farmaceutica, care va gestiona si monitoriza aspectele complexe referitoare la prevenirea intrarii in lantul legal de aprovizionare a unor medicamente falsificate.

În condiţiile în care medicamentele falsificate reprezintă un motiv din ce în ce mai puternic de îngrijorare, atat pentru autorităţile de reglementare, cat şi pentru public, ANMDM a iniţiat şi continuat colaborări cu instituţiile naţionale implicate în combaterea vânzărilor de medicamente falsificate, in special prin intermediul internetului, dar şi cu instituţii omoloage din statele membre ale UE sau din afara comunităţii, pentru stabilirea unor puncte de legătură permanente, menite să limiteze aceste fenomene infracţionale.

Astfel, unul din obiectivele principale l-a constituit stabilirea cadrului general pentru cooperarea bilaterală si schimbul de informatii în domeniul falsificarii medicamentelor de uz uman, cu Inspectoratul General al Politiei Române.

Principale directii ale colaborării ANMDM cu Inspectoratul General al Politiei Române sunt următoarele:

- respectarea legislatiei în domeniul medicamentelor de uz uman si al dispozitivelor medicale;
- schimbul de informatii, în vederea îndeplinirii atributiilor legale ce le revin;
- efectuarea studiilor si analizelor de piată, în vederea cunoasterii cât mai exacte a pietei medicamentelor de uz uman în România, în special la nivelul productiei, importului si distributiei;
- supravegherea functionării pietelor în vederea identificării situatiilor de încălcare a legislatiei nationale si/sau comunitare în materie de falsificare a medicamentelor si a prevederilor legale în domeniul medicamentelor de uz uman, pentru luarea măsurilor necesare de către cele două autorităti, potrivit competentelor fiecăruia si corelarea acestora;
- mediatizarea si informarea populatiei si a agentilor economici, care activează pe pietele medicamentelor de uz uman, cu privire la măsurile luate în cazurile de încălcare a legislatiei nationale si/sau comunitare în materie de falsificare a medicamentelor ;
- sprijinirea reciprocă în vederea asigurării functionării eficiente si a securitătii sectorului medicamentelor de uz uman, inclusiv în ceea ce priveste modificările legislative necesare.

2.5. - Pentru următorii trei ani, ANMDM îşi propune:

• Asigurarea respectării de către medicamentele autorizate de punere pe piaţă a standardelor corespunzătoare de calitate, siguranţă şi eficacitate şi autorizarea lor intr-un termen cât mai scurt posibil;

• Asigurarea autorizării modificărilor/variaţiilor la autorizaţiile de punere pe piaţă ale medicamentelor de uz uman (pentru noi concentraţii sau forme farmaceutice etc.) într-un termen cât mai scurt posibil, cu condiţia protejării sănătăţii publice;

• Autorizarea în continuare numai a studiilor clinice şi investigaţiilor clinice care prezintă garanţii adecvate pentru pacienţi, în conformitate cu reglementările comunitare armonizate;

• Dezvoltarea în continuare a Centrului Naţional de Farmacovigilenţă, care funcţionează în cadrul ANMDM şi de îmbunătăţire a sistemului de raportare a reacţiilor/evenimentelor adverse, astfel încât informaţiile să poată fi strânse din cele mai largi surse posibile, raportarea să se realizeze cât mai simplu, iar feedback-ul să se poată face rapid, pentru încurajarea participării;

• Creşterea transparenţei şi îmbunătăţirea comunicării în domeniul siguranţei medicamentelor de uz uman si al dispozitivelor medicale;

• Întreprinderea de acţiuni în vederea asigurării unei supravegheri eficiente a medicamentelor de uz uman si a dispozitivelor medicale în toată România;

• Asigurarea asumării integrale a rolului care revine ANMDM în punerea în aplicare a legislaţiei UE de creştere a numărului de medicamente autorizate special pentru tratamentul copiilor;

• Sprijinirea iniţiativelor guvernamentale de abordare a riscurilor grave pentru sănătatea publică (de exemplu, pandemiile de gripă, bioterorismul) şi îndeplinirea rolului care revine ANMDM în asigurarea disponibilităţii produselor relevante pentru acoperirea oricărei nevoi sporite;

• Furnizarea către public a unor informaţii/instrucţiuni referitoare la utilizarea în condiţii de siguranţă a medicamentelor, precum şi a unor atenţionări privind utilizarea în condiţii de risc a acestora, atunci când este cazul, atât pentru medicamentele care se eliberează pe bază de prescripţie medicală, cât şi pentru cele care se eliberează fără prescripţie (OTC);

• Furnizarea către public a unor informaţii referitoare la condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească dispozitivele medicale comercializate prin farmacii şi alte unităţi de distribuţie;

• Valorizarea la maximum a instrumentelor avute la dispoziţie, în vederea sprijinirii şi consolidării monitorizării siguranţei medicamentelor de uz uman;

• Promovarea unei abordări bazate pe risc în activitatea de inspecţie, în concordanţă cu responsabilităţile care revin ANMDM în domeniul sănătăţii publice şi utilizarea optimă a resurselor;

• Luarea de măsuri prompte si eficiente pentru prevenirea pătrunderii medicamentelor falsificate în lanţul legal de aprovizionare, în contextul atribuţiilor legale ale ANMDM ce decurg din prevederile Ordonantei de urgenta nr. 91/2012, care transpune Directiva 2011/62/UE privind prevenirea intrarii in lantul legal de aprovizionare a unor medicamente falsificate.

• Dezvoltarea unor relaţii de colaborare cu alte instituţii şi organisme implicate in aceasta activitate şi sensibilizarea opiniei publice cu privire la pericolele la care este expusă din cauza medicamentelor falsificate.

• Reanalizarea documentelor normative care guvernează activitatea de control prin verificări periodice a dispozitivelor medicale, astfel încât lista dispozitivelor medicale supuse acestui control şi periodicitatea verificărilor sa fie in concordanta cu gradul de risc al dispozitivelor;

• Îmbunătăţirea continua a procedurilor de evaluare şi supraveghere a organizaţiilor care solicita dreptul de a presta servicii in domeniul dispozitivelor medicale şi impunerea unor condiţii de lucru la nivel european;

• Investigarea tuturor incidentelor in care sunt implicate dispozitive medicale împreună cu instituţiile abilitate, in scopul determinării cauzelor acestora şi a micşorării pe cat posibil al numărului lor;

3. Informare şi comunicare

Agentia urmareste sa actioneze atat ca un comunicator proactiv cat si reactiv. Strategia de comunicare se bazeaza pe analiza SWOT si feedback din partea partilor interesate la chestionarele trimise periodic catre acestea (colegiile profesionale, reprezentanti mass-media, pacienti, reprezentanti ai industriei).

Activitatea de comunicare urmareste continua adaptare la reglementarile UE aflate intr-o permanenta dinamica in domeniul medicamentului si al dispozitivelor medicale si in egala masura, echilibrul intre activitatea curenta si dificultatile cu care se confrunta Agentia.

Avand in vedere obiectivul principal al activitatii ANMDM de protejare si promovare a sanatatii publice, Agentia se va angaja ferm in combaterea dezinformarii publicului prin mijloacele mass-media, in ceea ce priveste medicamentul de uz uman.

3.1. - Majoritatea acţiunilor de reglementare au drept rezultat comunicarea de informaţii actualizate despre medicamentele de uz uman, pe măsura apariţiei de noi cunoştinţe pe parcursul utilizării acestora. Acest demers se realizează de obicei, fie sub forma informărilor adresate profesioniştilor din domeniul sănătăţii, fie prin intermediul versiunilor revizuite ale prospectului.

Calitatea informaţiilor furnizate de către ANMDM este deci esenţială în exercitarea rolului acesteia în protejarea sănătăţii publice.

Gradul mereu sporit de cunoaştere a medicamentelor de uz uman în cursul utilizării şi modul în care sunt reglementate acestea va contribui şi el la înţelegerea de către mass-media şi public a aspectelor privind apariţia problemelor de siguranţă, precum şi situaţiile excepţionale care necesită retragerea unui produs de pe piaţă.

3.2. - Profesioniştii din domeniul sănătăţii au nevoie de informaţii clare şi de recomandări pe care să se sprijine în discutarea cu pacienţii a opţiunilor de tratament, iar pacienţii şi publicul vor să dispună de acces la informaţii despre medicamentele folosite în propria îngrijire, cu referire la modul lor de acţiune, la beneficiile la care se pot aştepta, la riscurile asociate utilizării acestora, precum şi la o mai bună înţelegere a modalităţii prin care se stabileşte raportul beneficiu/risc.

3.3. - ANMDM a elaborat o Strategie de comunicare pentru perioada 2013 – 2015, care descrie cadrul activităţii de comunicare internă şi externă în aceasta perioada, stabilind acţiunile cheie care se impun în vederea dezvoltării comunicării. Strategia de comunicare se poate actualiza în functie de cadrul legislativ general si farmaceutic.

Obiectivul general al Strategiei de comunicare îl constituie atingerea unui nivel superior de înţelegere a evaluării raportului beneficiu/risc şi a modului în care ANMDM ia decizii în vederea exercitării atribuţiilor sale, precum şi a stimulării activităţii de raportare a reacţiilor/evenimentelor adverse de catre profesionistii in domeniul sanatatii (medici, farmacisti, asistenti) si direct de catre pacienti.

Pentru a putea atinge cel mai important obiectiv strategic, de promovare şi protejare a sănătăţii publice, Agenţia trebuie să fie în măsură să descrie, în mod constant, ce implică activitatea pe care o desfăşoară în acest sens. Strategia de comunicare a ANMDM a stabilit mesajele fundamentale care definesc activitatea Agenţiei şi reprezintă mesajele cheie, la cel

mai înalt nivel, pe care ANMDM le transmite şi va continua să le transmită pentru a îndeplini obiectivele prevăzute de aceasta strategie.

Comunicarea in ceea ce priveste siguranta medicamentului trebuie sa transmita:

- informatii clare si concise
- informatii noi, importante
- explicarea motivului publicarii/difuzarii informatiei
- orice recomandari pentru pacient, dar si pentru profesionistii din sanatate.

Informatiile privind siguranta nu trebuie sa fie subiective, inselatoare, promotionale, sau publicitare.

Comunicarea de siguranta a ANMDM va utiliza instrumentele si canalele de comunicare utilizate de reteaua Uniunii Europene:

- comunicarile directe catre profesionistii din domeniul sanatatii (pentru a lua unele masuri sau pentru a-si adapta practicile in interesul sanatatii publice)
- comunicarea cu presa
- comunicari postate pe site
- documente de tip „intrebari si raspunsuri”
- comunicarea intre autoritati („lines to take”-LTT, directii de urmat)
- buletine informative
- publicatii stiintifice

Ca si concluzii in ceea ce priveste comunicarea pe probleme de siguranta si rolul acesteia in minimizarea riscului se pot enumera:

-comunicarea riscului este elementul cheie in procesul farmacovigilentei:

- coordonarea comunicarii de catre EMA si statele membre pe aspecte de siguranta a medicamentului este extrem de importanta
- asigurarea accesului la informatiile de farmacovigilenta si a deciziilor de profil constituie baza angajarii partilor interesate
- implicarea partilor interesate in comunicare este esentiala pentru minimizarea eficienta a riscului
- masurarea impactului comunicarii pe probleme de siguranta asupra modului in care se realizeaza gestionarea riscului, este de o importanta vitala.

3.4. - ANMDM aplică o abordare caracterizată de deschidere şi transparenţă, prin care urmăreşte ca publicul să aibă cea mai mare încredere în sistemul de reglementare în domeniul medicamentului şi al dispozitivelor medicale, acest sistem acţionând în interesul acestuia.

În ultimii ani s-au realizat multe în această direcţie, iar ANMDM va continua să îmbunătăţească gradul de transparenţă a propriei activităţi şi a accesibilităţii acesteia pentru public. ANMDM va promova şi transparenţa în activitatea industriei care aparţine domeniului său de reglementare.

3.5. - Necesitatea unei mai strânse şi mai eficiente angajări alături de asociaţiile pacienţilor şi de publicul larg, cât şi a identificării unor modalităţi generale de introducere a perspectivei pacientului în propria activitate, constituie o prioritate strategica pentru ANMDM. Este o activitate initiata in perioada anterioara, care va fi continuata si dezvoltata.

ANMDM va continua:

• Să acţioneze pentru a-si consolida statutul de sursă expertă şi de încredere pentru cele mai recente informaţii referitoare la medicamentele de uz uman aflate pe piaţă, prin punerea în aplicare a Strategiei de comunicare a ANMDM;

• Să se asigure că informaţiile care însoţesc medicamentele sunt uşor de folosit de către utilizatori, prin respectarea integrală a cerinţelor stabilite pentru testarea prospectului de către utilizatori;

• Să identifice modalităţi de sporire a gradului de transparenţă în procesul decizional, atât la nivelul ANMDM, cât şi la cel al industriei care aparţine domeniului său de reglementare;

• Să se adreseze punctual cu informaţii către profesioniştii din domeniul sănătăţii, în vederea îmbunătăţirii nivelului de raportare a reacţiilor şi evenimentelor adverse, a promovării utilizării medicamentelor de uz uman în condiţii de siguranţă (de exemplu prin prescriere adecvată, căutarea şi solicitarea de informaţii corespunzătoare de la ANMDM);

• Să pună punctual informaţii la dispoziţia publicului, pentru realizarea unui nivel superior de raportare a reacţiilor adverse de către pacient (catre medic, farmacist sau direct catre Agentie), promovarea unei decizii mai bine informate a pacientului în utilizarea medicamentului de uz uman;

• Să-şi dezvolte în continuare propriul website, care să fie recunoscut ca sursă expertă şi de încredere pentru cele mai recente informaţii referitoare la medicamentele de uz uman si la dispozitivele medicale;

• Să contribuie la o mai bună înţelegere a raportului beneficiu/risc al medicamentele de uz uman de către publicul larg şi/sau profesioniştii din domeniul sănătăţii;

• Să conlucreze cu organismele profesionale, mediul academic şi alţii, astfel încât să asigure conţinutul adecvat al programelor de instruire şi formare profesională a profesioniştilor din domeniul sănătăţii, în ceea ce priveşte problematica siguranţei şi riscului în prescrierea şi utilizarea medicamentelor de uz uman;

• Să conceapă şi să pună în aplicare noi modalităţi de lărgire a implicării pacientului şi publicului în activitatea ANMDM şi valorizarea la maximum a contribuţiei acestora în procesul decizional.

Toate obiectivele enumerate mai sus sunt realizabile prin organizarea de intalniri de lucru si mese rotunde cu reprezentantii asociatiilor de pacienti, asociatiilor profesionale, mediului academic, asociatiilor producatorilor de medicamente, asociatiilor distribuitorilor angro de medicamente, pentru identificarea eventualelor probleme legate de o abordare cat mai eficienta a farmacovigilentei, pentru gasirea unor solutii care sa permita evitarea patrunderii medicamentelor falsificate in lantul autorizat de distributie a medicamentelor, pentru identificarea masurilor care pot reduce riscul de discontinuitate in aprovizionare a populatiei cu medicamente, pentru crearea cadrului legislativ national care sa permita implementarea din 2016 a noului Regulament de studii clinice 536/aprilie 2014, si altele.

4. Modelarea unui cadru legislativ echilibrat

4.1. - ANMDM va continua să-şi asume rolul de autoritate nationala competentă în domeniul medicamentului de uz uman si al dispozitivelor medicale în România, ca stat membru al UE, deplin integrată în activităţile autorităţilor competente în domeniul medicamentului si dispozitivelor medicale din UE şi în activităţile comitetelor şi grupurilor de lucru ale organismelor europene în domeniul medicamentului si al dispozitivelor medicale.

ANMDM acţionează, începând din anul 2008, şi ca Stat Membru de Referinţă în coordonarea evaluărilor cererilor de autorizare de punere pe piaţă depuse spre autorizare prin

proceduri europene, cu precadere prin procedura descentralizată, ceeace dovedeste expertiza in continua dezvoltare a evaluatorilor agentiei..

În urma ratificării Convenţiei privind elaborarea Farmacopeei Europene, din cadrul Consiliului Europei, România a devenit membru cu drepturi depline începând din anul 2003. Reprezentantul desemnat de ANMDM, cu statut de membru al Comisiei Farmacopeei Europene, participă activ la Sesiunile de lucru ale acesteia.

Agenţia îşi propune să-şi păstreze contribuţia foarte importantă la activitatea reţelei europene a autoritatilor competente in domeniul medicamentului, precum si la activitatea retelei europene a laboratoarelor oficiale de control al medicamentelor (Official Medicines Control Laboratories = OMCL)

Agenţia îşi propune să intensifice contribuţia la activitatea comună a autorităţilor competente în domeniul dispozitivelor medicale şi a grupurilor de lucru din cadrul Comisiei Europene.

4.2. - ANMDM va continua:

• Asigurarea unei participări active la deliberările tehnico-ştiinţifice pentru elaborarea de noi prevederi legislative în domeniul medicamentului de uz uman si al dispozitivelor medicale;

• Asigurarea unei funcţionări cât mai eficiente a sistemului actual de reglementare din domeniul medicamentului de uz uman şi al dispozitivelor medicale, precum şi o punere în aplicare cât mai promptă a modificărilor viitoare ale cadrului de reglementare european în aceste domenii;

• Consolidarea activităţii de supraveghere a pieţii din România/Europa, printr-o cooperare şi colaborare mai strânsă cu celelalte agenţii europene ale medicamentului;

• Intensificarea activităţii de supraveghere a pieţii dispozitivelor medicale din România şi o colaborare permanentă cu celelalte autorităţi competente în acest domeniu;

• Oferirea de cunoştinţe şi expertiză altor state semnatare ale Acordului de colaborare al autorităţilor competente în domeniul medicamentului din ţările asociate la Uniunea Europeană [*Collaboration Agreement of Drug Regulatory Authorities in European Union Associated Countries (CADREAC)]/New Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in Central and Eastern European Countries (nCADREAC)]*.

4.3. – În cadrul sistemului de reglementare european din domeniul farmaceutic, ANMDM cooperează cu toate autorităţile naţionale competente din Uniunea Europeană (UE) şi Spaţiul Economic European (SEE), precum şi cu Agenţia Europeană a Medicamentelor (EMA).

ANMDM speră ca, prin intermediul EMA, să poată dezvolta în viitor legături internaţionale şi cu Administraţia Alimentelor şi Medicamentelor din ***SUA*** (FDA), în cadrul cooperării stabilite dintre EMA/UE şi FDA/SUA.

ANMDM consideră că, pentru îndeplinirea eficientă a atribuţiilor sale de reglementare în domeniul medicamentelor de uz uman, în beneficiul sănătăţii publice, are nevoie şi de bune relaţii de lucru cu ţările din afara UE, în special cu cele care dispun de capacităţi de dezvoltare de medicamente şi care constituie din ce în ce mai mult surse de aprovizionare pentru piaţa UE.

4.4. - ANMDM consideră că este recomandabil ca autorităţile de reglementare de la nivel mondial să poată conlucra în vederea elaborării de standarde armonizate, aplicabile relaţiilor globale cu industria farmaceutică.

4.5. - Agenţia va continua:

• Dezvoltarea relaţiilor sale internaţionale şi de cooperare in domeniul medicametelor de uz uman, in contextul existentei unei pieţe globale a medicamentelor;

• Sprijinirea demersului de armonizare a reglementărilor Conferinţei Internaţionale privind Armonizare (ICH) în domeniul medicamentului;

• Dezvoltarea cooperării stabilite cu autoritatile competente din ţări de importanţă strategică, precum China, India, Coreea, care vor fi o sursă tot mai importantă de fabricaţie şi dezvoltare a medicamentelor de uz uman, care fac obiectul autorizarii şi supravegherii ANMDM.

4.6. - ANMDM anticipează realizarea de progrese semnificative în domeniul ştiinţei şi tehnologiei, cu potenţial impact asupra modalităţii de reglementare a medicamentului de uz uman din următoarele domenii:

• Produsele obţinute prin biotehnologie;

• Progresele din domeniul biologiei moleculare, genomicii, al terapiei genice şi celulare;

• Utilizarea de noi tehnologii şi mecanisme de screening, care adaptează mai bine medicamentele la pacienţi, dezvoltarea de medicamente şi teste de diagnosticare „personalizate" şi „de nişă", în vederea identificării pacienţilor potriviţi;

• Dezvoltarea de produse care combină un medicament cu propriul sistem de eliberare, într-o asociere medicament/dispozitiv;

• Utilizarea nanotehnologiei, a ştiinţei biomedicale, a micro-electronicii şi tehnologiei computerizate;

• Ingineria tisulară.

4.7. - ANMDM poate contribui la dezvoltarea de tratamente eficiente, în beneficiul sănătăţii, prin promovarea unui mediu de sustinere pentru desfăşurarea studiilor clinice pe teritoriul României, in conformitate cu legislaţia europeana in vigoare.

Agenţia îşi va continua colaborarea cu organizaţiile partenere şi va susţine eforturile europene în direcţia implementarii in Uniunea Europeana a Regulamentului 536/aprilie 2014 privind studiile clinice, a unei abordări armonizate a cerinţelor de autorizare a studiilor clinice, reducând inconsecvenţele şi birocraţia, în condiţiile menţinerii măsurilor de siguranţă pentru subiectii inrolati in studiu.

4.8. - ANMDM va continua:

• Asigurarea, prin contribuirea cu expertiză corespunzătoare la dezbaterile comitetelor ştiinţifice ale organismelor europene, a menţinerii capacităţii sferei legislative de a stabili echilibrul corect între abordarea precaută a problemei siguranţei şi libertatea de inovare;

• Stabilirea de legături cu centrele universitare şi profesionale de excelenţă în domeniul ştiinţelor medicale, farmaceutice şi legislative, pentru asigurarea capacităţii ANMDM de a se baza pe abilităţi şi cunoştinţe optime în menţinerea propriei expertize;

• Promovarea unui mediu intern pozitiv pentru cercetarea clinică şi cooperarea cu organismele europene pentru armonizarea reglementarilor privind autorizarea studiilor clinice.

4.9 – ANMDM va continua sa se implice activ in imbunatatirea cadrului de reglementare in domeniul medicamentului de uz uman:

4.9.1. – Consiliul ştiinţific al ANMDM stabileşte politica ştiinţifică a agentiei, în concordanţă cu atribuţiile acesteia.

În cadrul şedinţelor Consiliului ştiinţific sunt discutate şi aprobate, sub formă de hotărâri ale Consiliului ştiinţific, reglementări in domeniul medicamentului, precum si reglementări referitoare la activitatea profesională a agentiei.

Hotărârile cu caracter normativ ale Consiliului ştiinţific al ANMDM se supun aprobării ministrului sănătăţii şi se publică sub formă de ordin de ministru în Monitorul Oficial al României.

ANMDM, continuu preocupată de solicitările şi aşteptările părţilor interesate (profesioniştii din domeniul sănătăţii, industria farmaceutică, pacienţii, publicul larg, mass-media), va depune in continuare eforturi susţinute de asigurare a unei politici de reglementare adecvată, responsabilă, în domeniul său de activitate.

4.9.2. – ANMDM îi revine obligaţia de a se asigura că reglementarea în domeniul medicamentului este proporţională şi reflectă în mod corespunzător nivelul actual de cunoaştere a beneficiilor şi riscurilor.

Aceasta înseamnă că ANMDM trebuie să-şi evalueze continuu activitatea şi să se asigure că reflectă în mod adecvat nevoile părţilor interesate, prestarea unui serviciu de reglementare eficient şi orientarea activităţilor în direcţia îndeplinirii obiectivul principal al agenţiei de protejare a sănătăţii publice.

Având în vedere deficitul de personal de specialitate, ANMDM nu se poate angaja în acordarea de consiliere ştiinţifică, în schimb se implică foarte frecvent în acordarea de consiliere pe probleme de reglementare.

4.10. - ANMDM îşi propune să continue abordarea bazată pe risc în activitatea de inspecţie, care îi va permite să se concentreze asupra aspectelor problematice, să-şi valorizeze la maximum resursele de inspecţie.

Agenţia se angajează să investigheze în şi mai mare profunzime domeniul de aplicare a unei abordări bazate pe risc la funcţiile de reglementare ale ANMDM şi să caute domenii în care să poată opera îmbunătăţiri ale practicilor de reglementare, aflate în concordanţă atât cu legislaţia, cât şi cu rolul ANMDM în protejarea sănătăţii publice.

4.11. - ANMDM conştientizează totodată necesitatea asigurării caracterului clar şi lipsit de ambiguitate al legislaţiei in baza căreia se desfăşoară oricare dintre activităţile sale de reglementare.

Legislaţia naţională în domeniul medicamentului de uz uman a suferit modificări semnificative de-a lungul anilor, dar odată cu intrarea în vigoare a Legii 95/2006, Titlul XVII – Medicamentul, a fost armonizată integral cu legislaţia europeană, fiind modificată şi completată în funcţie de noile reglementări europene.

4.12. - ANMDM va continua:

• Dezvoltarea abordării bazate pe risc a activităţii de inspecţie a ANMDM şi căutarea altor oportunităţi de reducere a obligaţiilor legislative inutile, precum şi identificarea de domenii în care să se poată îndeplini obiectivul Agenţiei de fundamentare a reglementărilor pe risc şi proporţionalitate;

• Sprijinirea iniţiativei Comisiei Europene spre o mai bună reglementare şi continuarea aportului la această problematică pe plan naţional şi european;

• Consolidarea şi raţionalizarea legislaţiei în domeniul medicamentului de uz uman.

4.13 - ANMDM va continua sa se implice activ in imbunatatirea cadrului de reglementare in domeniul dispozitivelor medicale

Legislaţia în vigoare a Uniunii Europene (respectiv cele trei Directive europene privind dispozitivele medicale) a fost transpusă în legislaţia naţională prin HG 54/2009, HG 55/2009 şi HG 798/2003, cu modificările şi completările ulterioare, asigurând un cadru unitar pentru libera circulaţie a dispozitivelor medicale care poartă marcajul european de conformitate CE.

În prezent ANMDM participă activ la dezbaterile pentru elaborarea a două propuneri de Regulamente, care să înlocuiască cele trei directive; prin aceste acte normative se urmăreşte eliminarea unor deficienţe şi lacune, consolidarea regimului de reglementare actual în domeniul dispozitivelor medicale şi creşterea siguranţei pacienţilor. Se urmăreşte instituirea unui cadru de reglementare robust, transparent şi sustenabil, care să fie „adecvat scopului".

5. Conducerea unei organizaţii de succes

5.1. - Dat fiind dinamismul mediului în care funcţionează, ANMDM trebuie să-şi păstreze influenţa în sectorul său de activitate, flexibilitatea şi capacitatea de reacţie la schimbare.

Intrarea în vigoare a noi directive europene a determinat modificări considerabile ale volumului de muncă, agenţia putând anticipa dezvoltarea în continuare a unor activităţi specifice, în condiţiile în care alte activităţi/domenii pot rămâne constante sau se pot diminua.

ANMDM va lua măsurile necesare pentru a menţine flexibilitatea şi capacitatea acesteia de a se adapta unui volum fluctuant de muncă şi să se adapteze la creşterea sau reducerea cerinţelor, ceea ce ar reprezenta un avantaj atât pentru ea însăşi, cât şi pentru părţile interesate.

5.2. - ANMDM are nevoie de relaţii bune de lucru cu industria care aparţine domeniului său de reglementare, construite prin dialog eficient cu asociaţiile producătorilor şi asociaţiile comerciale cu caracter major în domeniul medicamentelor de uz uman, precum şi cu profesioniştii din domeniul sănătăţii şi pacienţii care utilizează aceste medicamente.

Este necesară menţinerea unor bune relaţii de colaborare cu alte organisme guvernamentale, a căror activitate este strâns legată de activitatea ANMDM.

5.3. - Agenţia va continua:

• Realizarea de investiţii şi dezvoltarea unor sisteme eficiente de gestionare a informaţiilor în sprijinul propriei activităţi şi asumarea unui rol activ în cadrul dezbaterii UE privitoare la elaborarea şi aplicarea unor standarde corespunzătoare şi unitare;

• Asigurarea în continuare a reflectării de către activităţile agenţiei a nevoilor părţilor interesate şi a îndeplinirii prin acestea a obiectivului principal al agenţiei de protejare a sănătăţii publice;

• Menţinerea unor relaţii eficiente cu alte organisme guvernamentale;

• Menţinerea şi îmbunătăţirea colaborării şi conlucrării cu industria farmaceutică şi păstrarea legăturilor corespunzătoare cu asociaţiile producătorilor şi asociaţiile comerciale cu caracter major în domeniul medicamentelor de uz uman.

• Menţinerea şi îmbunătăţirea colaborării şi conlucrării cu industria de dispozitive medicale şi păstrarea legăturilor corespunzătoare cu ASRO, RENAR şi Casele de Asigurări de Sănătate.

Personalul Agenţiei

5.4. - Personalul ANMDM constituie cea mai importantă resursă a acesteia. Realizarea unei reglementări eficiente pentru protejarea sănătăţii publice impune menţinerea unei forţe de muncă de înaltă calificare şi cu un grad superior de motivare.

Acest deziderat este în special dificil, în condiţiile în care posibilităţile actuale de recompensare a muncii angajaţilor în sistemul public pot face cu greu concurenţă

posibilităţilor oferite de piaţa privată, spre care s-au îndreptat multi din specialiştii cu expertiza formata in Agenţie.

ANMDM va trebui sa continue eforturile de a-si păstra personalul cu expertiză ştiinţifică disponibil în prezent, motivându-l cel puţin prin evaluarea adecvata a performantelor şi respectiv prin recunoaşterea competentelor profesionale, pana la crearea unei conjuncturi legislative favorabile, care sa permită şi o motivare de natura salariala corespunzătoare recompensării unor merite profesionale deosebite.

ANMDM isi propune continuarea eforturilor de constientizare a ordonatorului principal de credite cu privire la problemele de personal intampinate si a impactului acestora asupra realizarii sarcinilor atribuite Agentiei.

5.5. - ANMDM îşi propune:

• Acţiuni eficiente de recrutare şi selecţie de personal nou (incepute la sfarsitul anului 2013 si continuate in 2014), in special absolvenţi ai învăţământului superior medico-farmaceutic;

• Punerea în practică a unor politici de promovare pentru asigurarea resurselor umane in cadrul ANMDM, in special zonele unde, potrivit analizelor, se înregistrează deficit de personal calificat;

• Oferirea unor largi oportunităţi de formare şi perfecţionare a salariaţilor, in vederea dezvoltării resurselor umane.

Finanţarea activităţii Agenţiei

5.6. - La sfârşitul anului 2009, agenţia a fost reorganizată ca instituţie publică finanţată integral de la bugetul de stat, potrivit Legii nr. 329/2009 privind reorganizarea unor autorităţi şi instituţii publice, raţionalizarea cheltuielilor publice, susţinerea mediului de afaceri şi respectarea acordurilor-cadru cu Comisia Europeană şi Fondul Monetar Internaţional.

Avand in vedere ca pana in 2009 Aentia a beneficiat de autofinantare, masurile financiar-fiscale ulterioare au avut un impact negativ important asupra managementului resurselor umane şi implicit asupra finanţării întregii activităţi a Agenţiei.

ANMDM îşi propune, cel puţin, menţinerea în continuare a stabilităţii financiare, printr-un exerciţiu bugetar echilibrat, in limitele bugetului alocat, cu respectarea legislaţiei in vigoare.

5.7. - ANMDM actualizează periodic tarifele practicate în funcţie de modificările survenite în activităţile organizaţiei.

ANMDM îşi propune continuarea activităţilor prin care să-şi sporească veniturile, ca de exemplu, prin organizarea de cursuri de instruire, conferinţe etc.

Concluzii

ANMDM este o instituţie matură, capabilă să facă faţă activităţilor derivate din statutul de autoritate competentă a unui stat membru al UE, in domeniul medicamentului de uz uman si al dispozitivelor medicale.

Obiectivele strategice ale Agentiei sunt definite in contextul cadrului de reglementare in vigoare.

ANMDM urmareste adaptarea continua la cerintele nationale si europene de profil. Managementul la cel mai inalt nivel al Agentiei are in vedere angajarea intregului personal la o autoevaluare permanenta pentru imbunatatirea continua a activitatii in cele doua domenii: medicamentul de uz uman si dispozitivele medicale.

In contextul problematicii abordate de Comunicarea Comisiei privind sistemele de sanatate eficace, accesibile si reziliente – *COM (2014) 215 final*, ANMDM isi propane o implicare crescanda in solutionarea unora din aspectele ridicate privind:

1. **Sprijinirea consolidarii eficacităţii sistemelor de sănătate / calitatea asistentei medicale, inclusiv siguranta pacientilor,** prin:

-promovarea noii legislatii de farmacovigilenta atat in randul profesionistilor cat si al pacientilor
- apelul constant, prin diferite mijloace, la raportarea de reactii adverse.
- urmarirea indeplinirii obligatiei de serviciu public de catre detinatorii de autorizatii de punere pe piata / distribuitorii angro
- urmarirea eliminarii disfunctiilor in aprovizionarea cu medicamente a populatiei din Romania.

2. **Creşterea accesibilităţii sistemelor de sănătate:**

Prin HG 315/2014, ANMDM devine autoritatea nationala competenta in domeniul evaluarii tehnologiilor medicale

ANMDM colaboreaza cu Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate la elaborarea listei cu medicamente de uz uman din Nomenclatorul medicamentelor de uz uman de care beneficiază asiguraţii pe bază de prescripţie medicală, cu sau fără contribuţie personală".

OMS Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor, metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale (ETM), a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea/neincluderea/excluderea medicamentelor în/din Lista de medicamente compensate si gratuite, asigurand transparenţa măsurilor care reglementează includerea medicamentelor în domeniul de aplicare a sistemelor naţionale de asigurări de sănătate, aduce schimbari legislative de maxima importanta:

- ETM pentru modificarea listei devine un proces continuu
- din 2015, Lista se actualizează, cel puţin o dată pe an, prin aprobare prin HG.

3. **Îmbunătăţirea rezilienţei sistemelor de sănătate**

Comisia Europeana estimeaza ca una din abordările utile pentru îmbunătăţirea rezilienţei sistemelor de sănătate din cadrul UE este evaluarea tehnologiei medicale (ETM).

ANMDM isi propune ca ETM sa constituie un instrument eficace de :

- îmbunătăţire a accesului la tehnologii inovatoare pentru pacienţi
- sprijinire a unei alocări de fonduri mai eficiente.

HOTĂRÂREA

Nr. 2/26.02.2015
referitoare la adoptarea Ghidului privind interpretarea formatului utilizat în Uniunea Europeană pentru autorizaţia de fabricaţie/import

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se adoptă Ghidul privind interpretarea formatului utilizat în Uniunea Europeană pentru autorizaţia de fabricaţie/import, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXA
HCS nr. 2/26.02.2015

GHID
privind interpretarea formatului utilizat în Uniunea Europeană pentru autorizaţia de fabricaţie/import

CAPITOLUL I
Domeniu de aplicare

Art. 1. – Prezentul ghid este o traducere în limba română şi o adaptare a documentului EMA/572454/2014 Rev 17 privind interpretarea formatului utilizat în Uniunea Europeană pentru autorizaţia de fabricaţie/import, publicat de Agenţia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA).

CAPITOLUL II
Introducere

Art. 2. – (1) Scopul acestui document este de a oferi îndrumare industriei şi autorităţii de reglementare privind interpretarea activităţilor definite în Autorizaţia de fabricaţie/import emisă de autorităţile competente din Spaţiul Economic European (European Economic Area).

(2) Textul formatului utilizat în Uniunea Europeană pentru autorizaţia de fabricaţie este reprodus mai jos, cu introducerea unor casete - text la punctele unde este necesară clarificarea.

(3) Textul din casete se aplică medicamentelor de uz uman (Anexa 1), precum şi medicamentelor de investigaţie clinică (Anexa 2).

(4) Titlurile din Anexa 2 nu sunt incluse în acest document, dar se precizează care sunt prevederile aplicabile medicamentelor de investigaţie clinică.

(5) Observaţiile care clarifică conţinutul Autorizaţiei de fabricaţie/import sunt importante, de cele mai multe ori, pentru a defini domeniul de aplicare al Autorizaţiei; când este necesar şi ori de câte ori este posibil, aceste observaţii trebuie să facă referire la codul operaţiei relevant din Autorizaţie.

FORMATUL UTILIZAT ÎN UNIUNEA EUROPEANĂ PENTRU AUTORIZAŢIA DE FABRICAŢIE

Conţinut:

- Formatul Autorizaţiei de Fabricaţie
- ANEXELE 1 şi/sau 2 – Domeniul acoperit de Autorizaţie
- ANEXA 3 – Adresa/adresele locurilor de fabricaţie pe bază de contract
- ANEXA 4 – Adresa/adresele laboratoarelor pe bază de contract
- ANEXA 5 – Numele Persoanei/Persoanelor Calificate
- ANEXA 6 – Numele persoanei (persoanelor) responsabile cu activitatea de control al calităţii/producţie
- ANEXA 7 - Data inspecţiei pe baza căreia s-a acordat autorizaţia
- ANEXA 8 - Medicamente autorizate pentru a fi fabricate /importate

Formatul Autorizaţiei de Fabricaţie[1,2]

1. Numărul Autorizaţiei .....

2. Numele deţinătorului autorizaţiei .....

3. Adresa(adresele) locului(locurilor) de fabricaţie:
.....…….
(Trebuie listate toate locurile autorizate cu excepţia situaţiei în care fac obiectul unor autorizaţii separate.)

4. Adresa înregistrată legal a deţinătorului autorizaţiei

> Fabricantul trebuie să depună la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale documentaţia corespunzătoare pentru a face dovada adresei înregistrate legal a deţinătorului autorizaţiei. Această adresă poate să fie diferită de cea unde se desfăşoară activităţile de fabricaţie.

5. Domeniul acoperit de autorizaţie şi formele dozate[2] anexa nr. 1 şi/sau anexa nr. 2

[Trebuie să se emită anexe separate pentru fiecare loc (site), cu excepţia situaţiei când se emit autorizaţii separate.]

6. Bazele legale ale autorizării:

> Baza legală a autorizării trebuie să facă referire la legislaţia naţională care implementează cerinţa legală pentru Autorizaţia de Fabricaţie/Import, definită în Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare

7. Numele persoanei responsabile a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (autoritatea competentă din România care acordă autorizaţia de fabricaţie/import):…….....

8. Semnătura……..

9. Data……

10. Anexe ataşate Anexa 1 şi/sau Anexa 2

> Anexa 1 descrie operaţiile de fabricaţie/import referitoare la medicamentele de uz uman.
> Anexa 2 descrie operaţiile de fabricaţie/import referitoare la medicamentele de investigaţie clinică (MIC)
>
> Toate anexele utilizate de ANMDM, care sunt relevante pentru Autorizaţia de fabricaţie/import trebuie enumerate în această secţiune.

Anexa 3 (Adresa/adresele locurilor de fabricaţie pe bază de contract)
Anexa 4 (Adresa/adresele laboratoarelor pe bază de contract)
Anexa 5 (Numele Persoanei/Persoanelor Calificate)
Anexa 6 (Numele persoanei (persoanelor) responsabile cu activitatea de control al calităţii/producţie)
Anexa 7 (Data inspecţiei pe baza căreia s-a acordat autorizaţia)
Anexa 8 (Medicamente autorizate pentru a fi fabricate /importate)[3]

---

[1] Autorizaţia la care se face referire în art. 748 (1) al Legii 95/2006 este necesară şi pentru importuri provenind din ţări terţe în România..
[2] Un ghid privind interpretarea acestui format este disponibil în baza de date EudraGMP.
[3] Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale este responsabilă de stabilirea concordanţei dintre autorizaţie şi solicitarea producătorului (Art. 750 (3) al Legii nr. 95/2006).

ANEXA 1

DOMENIUL ACOPERIT DE AUTORIZAŢIE

Numele şi adresa locului:

☐ Medicamente de uz uman

Dacă o Autorizaţie de fabricaţie/import include mai multe adrese, Anexa 1 se va completa separat, în legătură cu operaţiile de fabricaţie specific desfăşurate la fiecare adresă a locului de fabricaţie.

OPERAŢII AUTORIZATE

☐ Operaţii de fabricaţie (conform Părţii 1)

☐ Import de medicamente (conform Părţii 2)

Partea 1 OPERAŢII DE FABRICAŢIE

Domeniul de aplicare al operaţiilor de fabricaţie care sunt autorizate la acest loc de fabricaţie se defineşte folosind următoarele operaţii individuale. Fiecare dintre următoarele operaţii individuale efectuate de către deţinătorul Autorizaţiei trebuie să fie identificate în Autorizaţia de fabricaţie, după caz.

*Operaţii de procesare: includ orice etapă sau toate etapele de procesare din fabricaţia unei forme dozate.

*Ambalare primară: se referă la introducerea medicamentului în ambalajul produsului finit care este în contact direct cu produsul şi sigilarea acestuia.

Ambalare secundară: se referă la introducerea medicamentului, care este deja sigilat în ambalajul primar, într-un ambalaj secundar. Aceasta include, de asemenea, operaţii de etichetare sau de asamblare a altor componente care sunt specificate în Autorizaţia de Punere pe Piaţă (sau în Dosarul Specificaţiilor Medicamentului, în cazul unui MIC), pentru a forma ambalajul produsului finit.

Certificarea seriei: se referă la certificarea unei serii de medicament produs finit de către o Persoană Calificată, înainte de eliberarea acesteia pe piaţă sau înainte ca seria să fie exportată. Pentru un MIC, aceasta se referă la certificarea seriei de MIC de către Persoana Calificată, înainte de eliberarea către sponsorul studiului clinic sau înainte de export.

Controlul calităţii: se referă la tipurile de teste de laborator pe care deţinătorul Autorizaţiei de Fabricaţie/import este autorizat să le efectueze.

*Folosind ghidul descris în capitolele 3 şi 5 ale Ghidului BPF, fabricanţii trebuie să evalueze materialele pe care le manipulează la locul de fabricaţie, din punct de vedere al riscului pe care îl prezintă în ceea ce priveşte activitatea, toxicitatea sau potenţialul de sensibilizare. Dacă un loc de fabricaţie este autorizat să efectueze operaţii de procesare sau activităţi de ambalare primară a substanţelor sau produselor care sunt considerate puternic sensibilizante, puternic active sau foarte toxice sau care prezintă un anumit risc (de ex. radiofarmaceutice), acest aspect trebuie identificat în legătură cu o anumită formă dozată, utilizând listele din EudraGMDP.

Orice restricţii care se pot aplica acestor produse (de ex. dacă produsul se fabrică într-o facilitate dedicată) trebuie să fie incluse în observaţiile pentru clarificare, privind forma dozată respectivă.

Lista disponibilă în EudraGMDP

- antibiotice β-Lactamice
- alte material puternic sensibilizante
- celule vii
- organisme patogene (Biosiguranţă 3 sau 4)
- Radiofarmaceutice

Exemple de produse care să fie incluse în categoria "Altele":
- produse puternic active
- produse foarte toxice

Depozitare:
Orice loc de fabricaţie care deţine o Autorizaţie de fabricaţie/import şi efectuează operaţii de procesare sau de ambalare a medicamentelor, este implicit autorizat pentru depozitare. În cazul unui loc de fabricaţie care desfăşoară alte operaţii de fabricaţie care nu includ automat şi depozitarea, cum s-a precizat mai sus, se va utiliza secţiunea 1.4.3 <Altele> , pentru a identifica activitatea de depozitare.

Distribuţie
Orice loc de fabricaţie care deţine o Autorizaţie de fabricaţie/import şi efectuează operaţii de fabricaţie pentru anumite serii de medicamente este, de asemenea, autorizat să distribuie acele serii de medicamente, dacă nu se precizează altfel în secţiunea "observaţii pentru clarificare".

Testare pentru eliberare în timp real
Dacă un fabricant este certificat BPF pentru efectuarea testării pentru eliberare în timp real, în locul unuia sau mai multor teste pentru produsul finit, acest aspect trebuie precizat în secţiunea "observaţii pentru clarificare", în legătură cu operaţiile de procesare pentru o anumită formă dozată. Tipul de testare certificat pentru eliberare în timp real trebuie, de asemenea, identificat în secţiunea "observaţii pentru clarificare".
Utilizarea Testării pentru eliberare în timp real trebuie să reflecte orice cerinţele relevante descrise în Autorizaţia de Punere pe piaţă sau în Aplicaţia pentru studiu clinic.

Notă: Dacă se selectează o categorie care include prevederea "se va completa", trebuie să se introducă descrierea respectivă în caseta "se va completa".

1.1	Produse sterile
	1.1.1 Preparate aseptic (operaţii de procesare pentru următoarele forme dozate) 1.1.1.1. Lichide volume mari 1.1.1.2. Liofilizate 1.1.1.3. Semisolide 1.1.1.4. Lichide volume mici 1.1.1.5. Solide şi implanturi 1.1.1.6. Alte produse preparate aseptic <se va completa>
	Exemple de activităţi care să fie incluse la punctul 1.1.1.6 'Altele' : "Fabricaţia substanţei active sterile" *(când această activitate se autorizează în mod obişnuit, de catre Autoritatea competentă care emite Autorizaţia de fabricaţie/import, ca activitate de fabricaţie a unui produs finit).*
	1.1.2 Sterilizate final (operaţii de procesare pentru următoarele forme dozate)
	Atunci când sterilizarea finală a unui produs nu se efectuează la locul fabricaţiei de către deţinătorul Autorizaţiei de fabricaţie, ci se face pe bază de contract, la un alt loc de fabricaţie, în secţiunea de observaţii pentru clarificare trebuie introdus un comentariu de tipul "sterilizarea finală prin iradiere cu radiaţii Gamma se face pe bază de contract la un alt loc de fabricaţie", în legătură cu respectiva formă farmaceutică.
	1.1.2.3. Lichide volume mici 1.1.2.4. Solide şi implanturi 1.1.2.5. Alte produse sterilizate final <se va completa>
	1.1.3 Certificarea seriei
	Se înţelege că această activitate se aplică tuturor formelor sterile dozate, cu excepţia situaţiilor în care se includ restricţii în rubrica de "observaţii pentru clarificare".

1.2	**Produse nesterile**
	1.2.1 Produse nesterile (operaţii de procesare pentru următoarele forme dozate) 1.2.1.1. Capsule 1.2.1.2. Capsule moi 1.2.1.3. Gume masticabile 1.2.1.4. Matrici impregnate 1.2.1.5. Lichide pentru uz extern 1.2.1.6. Lichide pentru uz intern 1.2.1.7. Gaze medicinale 1.2.1.8. Alte forme solide dozate 1.2.1.9. Preparate presurizate 1.2.1.10. Generatoare de radionuclizi 1.2.1.11. Semisolide 1.2.1.12. Supozitoare 1.2.1.13. Comprimate 1.2.1.14. Sisteme terapeutice transdermice 1.2.1.15. Alte medicamente nesterile <se va completa>
	1.2.1.9 'Preparatele presurizate' se definesc ca preparate condiţionate în recipiente speciale, sub presiunea unui gaz. De exemplu, dacă un aerosol lichid se generează prin acţiune mecanică de pompare şi nu cu ajutorul unui propulsor, atunci această formă dozată va fi încadrată ca "Lichide pentru uz extern" sau " Lichide pentru uz intern'', după caz. Exemple de activităţi care să fie incluse la punctul 1.2.1.15 'Altele' : 'Fabricaţia de intermediari' (*aceştia trebuie precizaţi, de ex. pulberi pentru procesare ulterioară)* 'Supraîncapsularea' *(această activitate se aplică de obicei MIC, iar controlul în proces poate să fie diferit faţă de cel aplicat la umplerea produselor sub formă de capsule standard)*
	1.2.2 Certificarea seriei
	Se înţelege că această activitate se aplică tuturor formelor nesterile dozate, cu excepţia situaţiilor în care se includ restricţii în rubrica de "observaţii pentru clarificare".
1.3	**Medicamente biologice**
	Definiţia unui medicament biologic/substanţă biologică **Medicament biologic**: este un medicament a cărui substanţă activă este o substanţă biologică. **Substanţă biologică:** este o substanţă produsă sau extrasă dintr-o sursă biologică şi care, pentru caracterizare şi determinarea calităţii sale, are nevoie de o combinaţie de teste fizice, chimice şi biologice, pe lângă procesul de producţie şi controlul acestuia.

1.3.1 Medicamente biologice (lista tipurilor de produse)

Clasificarea produselor biologice

Pentru a preciza dacă un loc de fabricaţie efectuează o anumită etapă de procesare din fabricaţia unui produs biologic, se vor folosi următoarele categorii de produse. Fabricaţia substanţei biologice poate fi parte a etapelor de proces din fabricaţia unui produs biologic finit şi aceste operaţii ar trebui incluse în această secţiune, după caz. Atunci când operaţiile autorizate includ şi fabricaţia formei dozate a produsului biologic, în formatul autorizaţiei trebuie selectată de asemenea şi forma farmaceutică respectivă (de ex. 1.1.1.2 liofilizate).

Produse din sânge

Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate pentru produse biologice care conţin o substanţă activă izolată din sânge. Exemple de astfel de produse includ albumina, Factorul plasmatic VIII sau imunoglobuline izolate din sânge. Procesarea Factorului VIII care este fabricat prin metode de biotehnologie nu intră în această categorie. Pentru un medicament de uz uman, etapele de fabricaţie a unui produs din sânge care se includ într-o autorizaţie de fabricaţie sunt cele care nu sunt acoperite de Legea nr. 282/2005 privind organizarea activităţii de transfuzie sanguină, donarea de sânge şi componente sanguine de origine umană, precum şi asigurarea calităţii şi securităţii sanitare, în vederea utilizarii lor terapeutice, cu modificările şi completările ulterioare.

Produse imunologice

Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate pentru fabricaţia produselor biologice care au un mecanism de acţiune imunologic (de ex. vaccinuri).

Produse pentru terapia celulară

Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate pentru fabricaţia produselor pentru terapia celulară. Etapele din fabricaţia produselor pentru terapia celulară care se includ într-o autorizaţie de fabricaţie sunt cele care nu sunt acoperite de Ordinul nr. 1763/2007 privind stabilirea cerinţelor tehnice pentru donarea, prelevarea, testarea, procesarea, conservarea, distribuirea, codificarea şi trasabilitatea ţesuturilor şi celulelor de origine umană utilizate în scopuri terapeutice, precum şi notificarea incidentelor adverse severe şi a reacţiilor adverse grave survenite în timpul transplantării lor, cu modificările şi completările ulterioare.

Produse pentru terapia genica
Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate pentru fabricaţia produselor pentru terapia genică. Etapele din fabricaţia produselor pentru terapia genică, care se includ într-o autorizaţie de fabricaţie, sunt cele care nu sunt acoperite de Ordinul nr. 1763/2007 privind stabilirea cerinţelor tehnice pentru donarea, prelevarea, testarea, procesarea, conservarea, distribuirea, codificarea şi trasabilitatea ţesuturilor şi celulelor de origine umană utilizate în scopuri terapeutice, precum şi notificarea incidentelor adverse severe şi a reacţiilor adverse grave survenite în timpul transplantării lor, cu modificările şi completările ulterioare.

Produse obţinute prin biotehnologie
Biotehnologia include utilizarea celulelor modificate genetic provenite de la mamifere sau microorganisme (de ex. bacterii sau drojdii) sau substanţe biologice (de ex. enzime), în fabricaţia unui produs biologic. Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate în legătură cu fabricaţia prin biotehnologie a produselor.

Produse extrase din ţesuturi umane sau animale
Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate pentru fabricaţia unui produs biologic care conţine substanţe active provenite din surse
umane sau animale (celule, ţesuturi, fluide), cu excepţia sângelui.

Produse obţinute prin inginerie tisulară
Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate pentru fabricaţia produselor obţinute prin inginerie tisulară.

Alte medicamente biologice (se va specifica)
Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate în legătură cu fabricaţia unui produs biologic care conţine o substanţă biologică activă care nu se încadrează în categoriile precedente.

	1.3.1.1 Produse din sânge 1.3.1.2 Produse imunologice 1.3.1.3 Produse pentru terapia celulară 1.3.1.4 Produse pentru terapia genică 1.3.1.5 Produse obţinute prin biotehnologie 1.3.1.6 Produse extrase din ţesuturi umane sau animale 1.3.1.7 Produse obţinute prin inginerie tisulara 1.3.1.8 Alte medicamente biologice <se va completa>
	1.3.2 Certificarea seriei (lista tipurilor de produse) Această secţiune se va completa cu informaţii privind certificarea finală, de către persoana calificată, a formei dozate finite a unui produs biologic. De asemenea, trebuie completate punctele 1.1.3 sau 1.2.2, după caz, pentru a preciza tipul de formă dozată care se certifică. 1.3.2.1 Produse din sânge 1.3.2.2 Produse imunologice 1.3.2.3 Produse pentru terapia celulară 1.3.2.4 Produse pentru terapia genică 1.3.2.5 Produse obţinute prin biotehnologie 1.3.2.6 Produse extrase din ţesuturi umane sau animale 1.3.2.7 Produse obţinute prin inginerie tisulara 1.3.2.8 Alte medicamente biologice <se va completa>
1.4	**Alte produse sau activităţi de fabricaţie** Notă: atunci când un fabricant efectuează etape de procesare pentru forme dozate din plante sau homeopate (de ex. comprimate), trebuie să se completeze formele dozate relevante (secţiunile 1.1 - 1.2), pe lângă completarea aferentă secţiunii de mai jos. Atunci când locul de fabricaţie se autorizează numai pentru operaţii de fabricaţie pentru produse din plante sau homeopate, trebuie introdusă o observaţie pentru clarificarea formelor dozate / operaţiilor de fabricaţie menţionate în Autorizaţie (de ex. "numai produse din plante" sau "numai produse homeopate").
	1.4.1 Fabricaţie de: 1.4.1.1. Produse din plante 1.4.1.2. Produse homeopate 1.4.1.3. Altele <se va completa>
	1.4.2 Sterilizarea substanţelor active/excipienţilor/produselor finite: Această secţiune se va completa atunci când aceste activităţi de sterilizare nu se efectuează ca parte a fabricaţiei unei forme dozate (de exemplu, când deţinătorul autorizaţiei de fabricaţie este o unitate care efectuează sterilizarea pe bază de contract şi sterilizează cu radiaţii Gamma, pentru alţi fabricanţi). 1.4.2.1. prin filtrare 1.4.2.2. cu căldură uscată 1.4.2.3. cu căldură umedă 1.4.2.4. chimică 1.4.2.5. cu radiaţii Gamma 1.4.2.6. prin bombardare cu electroni
	1.4.3 Altele <se va completa> <u>Exemple de activităţi care să fie incluse la punctul 1.4.3:</u> "Depozitare" – (de ex. activitatea "depozitare" va fi menţionată aici, când un loc de fabricaţie efectuează numai certificarea şi depozitarea medicamentelor)

1.5	**Ambalare**
	1.5.1 Ambalare primară Se înţelege că ambalarea primară a unui produs steril este inclusă în operaţiile de procesare din secţiunea 1.1, pentru un produs steril, cu excepţia situaţiei în care se precizează altfel în secţiunea de "observaţii pentru clarificare", referitor la forma dozată respectivă. 1.5.1.1. Capsule 1.5.1.2. Capsule moi 1.5.1.3. Gume masticabile 1.5.1.4. Matrici impregnate 1.5.1.5. Lichide pentru uz extern 1.5.1.6. Lichide pentru uz intern 1.5.1.7. Gaze medicinale 1.5.1.8. Alte forme solide dozate 1.5.1.9. Preparate presurizate 1.5.1.10. Generatoare de radionuclizi 1.5.1.11. Semisolide 1.5.1.12. Supozitoare 1.5.1.13. Comprimate 1.5.1.14. Sisteme terapeutice transdermice 1.5.1.15. Alte medicamente nesterile <se va completa> Exemple de activităţi care să fie incluse la punctul 1.5.1.15 "Alte medicamente nesterile": Dacă deţinătorul Autorizaţiei de fabricaţie efectuează ambalare primară, fără fabricaţia propriu-zisă a formei dozate care ulterior este sterilizată (de ex. pentru implanturi), trebuie să se introducă o precizare la punctul 1.5.1.15 "Alte medicamente nesterile", ca în exemplul de mai jos: "Ambalare primară pentru *(denumirea formei dozate)* care se sterilizează final"
	1.5.2 Ambalare secundară Când se autorizează ambalarea secundară, se înţelege că se aplică tuturor formelor dozate, cu excepţia situaţiei când se precizează altfel în rubrica de "observaţii pentru clarificare".
1.6	**Teste pentru controlul calităţii** La acest punct se vor preciza tipurile de teste autorizate, atunci când un loc de fabricaţie efectuează teste de controlul calităţii.
	1.6.1 Microbiologice: sterilitate
	1.6.2 Microbiologice: fără testul de sterilitate
	1.6.3 Fizico-chimice
	1.6.4 Biologice

Orice restricţii sau observaţii care să clarifice domeniul acestor operaţii de fabricaţie:

În cazul unei restricţii sau al unei observaţii pentru clarificare este necesar să se precizeze referinţa numerică la punctele din Autorizaţie cărora li se aplică, cu excepţia cazului când o observaţie pentru clarificare se aplică la modul general pentru activităţile locului de fabricaţie.

La introducerea observaţiilor se poate stabili caracterul public sau confidential al acestora. Observaţiile confidenţiale sunt vizibile numai pentru Autorităţile Competente (utilizatori înregistraţi), în tip ce observaţiile cu caracter public pot fi vizualizate de oricine.

Partea 2 IMPORTUL MEDICAMENTELOR	
2.1	**Teste pentru controlul calităţii medicamentelor importate** La acest punct se vor preciza tipurile de teste autorizate, atunci când o unitate efectuează teste de controlul calităţii pentru produsele importate. Când este cazul, această secţiune trebuie completată, chiar dacă s-au introdus informaţii la punctul 1.6.
	2.1.1 Microbiologice: sterilitate
	2.1..2 Microbiologice: fără testul de sterilitate
	2.1.3 Fizico-chimice
	2.1.4 Biologice
2.2	**Certificarea seriei medicamentelor importate** Această secţiune se va completa atunci când unitatea efectuează certificarea pentru un produs finit importat sau pentru o formă dozată vrac care va fi ambalată după import. Dacă deţinătorul Autorizaţiei este şi locul unde se face importul fizic, se va completa şi punctul 2.3.1. În cazul fabricanţilor de **MIC** (Anexa 2), autorizarea cu privire la efectuarea certificării produselor **comparatoare** importate trebuie să se precizeze printr-o observaţie de clarificare privind una din categoriile de produse de mai jos.
	2.2.1 Produse sterile 2.2.1.1 Preparate aseptic 2.2.1.2 Sterilizate final
	2.2.2 Produse nesterile
	2.2.3 Produse biologice La punctul 2.2.1 sau 2.2.2 se va preciza forma dozată relevantă, suplimentar faţă de categoria de produs biologic de mai jos. 2.2.3.1 Produse din sânge 2.2.3.2 Produse imunologice 2.2.3.3 Produse pentru terapia celulară 2.2.3.4 Produse pentru terapia genică 2.2.3.5 Produse obţinute prin biotehnologie 2.2.3.6 Produse extrase din ţesuturi umane sau animale 2.2.3.7 Produse obţinute prin inginerie tisulara 2.2.3.8 Alte medicamente biologice <se va completa>
2.3	**Alte activităţi de import** (orice altă activitate de import relevantă care nu este inclusă mai sus)
	2.3.1 Locul fizic al importului Completarea acestui punct presupune că locul este autorizat să recepţioneze şi să depoziteze produse importate care aşteaptă certificarea persoanei calificate. Certificarea trebuie identificată separat, corespunzător categoriilor de produse de la punctul 2.2.

	2.3.2 Import de produse intermediare care vor fi supuse unor procesări ulterioare Trebuie specificat tipul produsului intermediar – de ex. granulat, substanţă activă sterilă, produs biologic fabricat parţial.
	2.3.3 Substanţe active biologice
	2.3.4 Altele <se va completa>

Orice restricţii sau observaţii care să clarifice domeniul acestor operaţii de import:

În cazul unei restricţii sau al unei observaţii pentru clarificare este necesar să se precizeze referinţa numerică la punctele din Autorizaţie cărora li se aplică, cu excepţia cazului când o observaţie pentru clarificare se aplică la modul general pentru activităţile locului de fabricaţie.

La introducerea observaţiilor se poate stabili caracterul public sau confidential al acestora. Observaţiile confidenţiale sunt vizibile numai pentru Autorităţile Competente (utilizatori înregistraţi), în tip ce observaţiile cu caracter public pot fi vizualizate de oricine.

ANEXA 3

Adresa/adresele locurilor de fabricaţie pe bază de contract:

.....

.....

.....

ANEXA 4

Adresa/adresele laboratoarelor pe bază de contract:

.....

.....

.....

ANEXA 5

Numele Persoanei/Persoanelor Calificate

.....

.....

.....

ANEXA 6

Numele persoanei (persoanelor) responsabile cu activitatea de control al calităţii:

.....

.....

.....

Numele persoanei (persoanelor) responsabile cu activitatea de producţie:

.....

.....

.....

ANEXA 7

Data inspecţiei pe baza căreia s-a acordat autorizaţia zz / ll / aaaa

Domeniul acoperit de inspecţie

.....

.....

.....

ANEXA 8

Medicamente autorizate pentru a fi fabricate/importate (în acord cu art. 749 şi 750 din titlul XVII – Medicamentul al Legii nr. 95 /2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare)

.....

.....

.....

HOTĂRÂREA

Nr. 3/26.02.2015
privind adoptarea Ghidului referitor la efectuarea inspecţiilor la fabricanţii sau importatorii de medicamente

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se adoptă Ghidul referitor la efectuarea inspecţiilor la fabricanţii sau importatorii de medicamente, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. – La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se anulează Hotărârea Consiliului ştiinţific nr. 20/28.09.2007 privind aprobarea Ghidului referitor la efectuarea inspecţiilor la fabricanţii de medicamente.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXĂ
HCS nr. 3/26.02.2015

GHID
referitor la efectuarea inspecţiilor la fabricanţii sau importatorii de medicamente

CAPITOLUL I
Introducere

Art. 1. - Prezenta procedură este o traducere în limba română şi o adaptare a documentului privind efectuarea inspecţiilor la fabricanţii sau importatorii de medicamente EMA/572454/2014 Rev 17 publicat de Agenţia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA).

Art. 2. – (1) În conformitate cu prevederile art. 750 şi 823 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare, se efectuează inspecţii la fabricanţii şi importatorii de medicamente, iar în conformitate cu prevederile art. 55, 56 şi 57 din Ordinul ministrului sănătăţii publice (OMSP) nr. 904/2006 se efectuează inspecţii la fabricanţii şi importatorii de medicamente pentru investigaţie clinică.

(2) Suplimentar, art. 823 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare, include prevederi referitoare la efectuarea inspecţiei la fabricanţii şi importatorii de substanţe active folosite ca materii prime[1].

Art. 3. - Scopul acestui document este de a oferi îndrumare referitoare la efectuarea inspecţiei la un fabricant de medicamente care deţine sau solicită o autorizaţie la care se face referire în art. 748 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare, pentru a armoniza procedurile de inspecţie, frecvenţa inspecţiilor şi procedurile de urmărire, asigurând astfel o abordare consecventă de evaluare şi luare a deciziei de către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM).

Art. 4. – Capitolele 2-9 ale procedurii sunt aplicabile fabricanţilor şi, după caz, importatorilor de medicamente, medicamente pentru investigaţie clinică sau substanţe active.

(2) Anexele procedurii conţin prevederi specifice suplimentare, după cum urmează:

- Anexa 1 conţine prevederi specifice referitoare la inspecţiile orientate către un produs, care se efectuează la fabricanţii şi importatorii de medicamente;
- Anexa 2 conţine prevederi specifice referitoare la inspecţiile care se efectuează la fabricanţii şi importatorii de medicamente pentru investigaţie clinică;
- Anexa 3 conţine prevederi specifice referitoare la inspecţiile care se efectuează la fabricanţii şi importatorii de substanţe active.

CAPITOLUL II
Generalităţi privind inspecţiile

Art. 5. - Principalul rol al inspectorului este protejarea sănătăţii publice, în acord cu prevederile comunitare.

Art. 6. - Sarcina inspectorului este de a asigura respectarea de către fabricanţi a principiilor şi liniilor directoare BPF, inclusiv a celor referitoare la autorizarea de fabricaţie şi la autorizarea de punere pe piaţă.

[1] În conformitate cu prevederile art. 755 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare, fabricaţia substanţelor active folosite ca materii prime include, între altele, şi importul substanţelor active.

Art. 7. - Scopul principal al inspectorului este de a stabili dacă diversele elemente ale sistemului de asigurare a calităţii din unitatea inspectată sunt eficiente şi adecvate pentru obţinerea conformităţii cu principiile BPF; în plus, una dintre responsabilităţile inspectorului este de a stabili dacă medicamentul este fabricat în acord cu prevederile din autorizaţia de punere pe piaţă.

Art. 8. - Inspectorii trebuie să contribuie la crearea unei atmosfere pozitive în timpul inspecţiei.

Art. 9. - Inspectorul trebuie să fie conştient de influenţa sa în procesele de luare a deciziei; el trebuie să răspundă la întrebări, dar să evite să adopte rolul de consultant.

Art. 10. - (1) Sarcina unui inspector nu se rezumă la a face cunoscute greşelile, deficienţele şi neconcordanţele.

(2) În mod normal, o inspecţie trebuie să includă elemente educaţionale şi de motivare.

Art. 11. - Aprecierea gradului de conformitate cu BPF, făcută de inspectori la locul de inspecţie, este esenţială, dată fiind marea diversitate de activităţi (referitoare atât la amplasare, organizare, cât şi la structura managementului) şi varietatea produselor, a proceselor de fabricaţie şi a metodelor analitice.

Art. 12. - Atitudinea consecventă a inspectorilor în evaluarea standardelor BPF ale companiilor este esenţială.

Art. 13. - Inspecţiile pot perturba activitatea obişnuită a unităţii inspectate şi de aceea inspectorii trebuie să aibă grijă să îşi desfăşoare activitatea cu atenţie şi în mod planificat şi să nu expună medicamentul la nici un risc.

Art. 14. - În timpul efectuării inspecţiei, inspectorii vor avea acces la informaţii confidenţiale, pe care trebuie să le trateze cu integritate şi grijă sporită.

Art. 15. – Înainte de efectuarea inspecţiei, inspectorul se poate consulta cu experţii într-un anumit domeniu.

CAPITOLUL III
Programarea şi pregătirea inspecţiei

Art. 16. - (1) ANMDM trebuie să planifice în avans succesiunea inspecţiilor şi să elaboreze un program.

(2) Programul trebuie să asigure respectarea frecvenţei inspecţiilor la fiecare fabricant, confom planificării.

(3) ANMDM trebuie să aloce resurse suficiente, pentru a asigura realizarea programului de inspecţie într-o manieră adecvată.

(4) Programarea inspecţiilor trebuie să se facă în conformitate cu procedura comunitară privind elaborarea programului de inspecţii la fabricanţii de medicamente, pe baza evaluării riscului, adoptată ca hotărâre a consiliului ştiinţific al ANMDM.

Art. 17. – Pregătirea inspecţiei: (1) înainte de a efectua o inspecţie, inspectorul trebuie să se familiarizeze cu compania care va fi inspectată.

(2)Aceasta poate include:

- examinarea dosarului standard al unităţii;
- informarea asupra medicamentelor fabricate/importate de companie;
- consultarea rapoartelor de la inspecţiile anterioare;
- evaluarea acţiunilor corective rezultate din inspecţiile anterioare (dacă este cazul);
- cunoaşterea aspectelor relevante ale autorizaţiei de fabricaţie, inclusiv a modificărilor acesteia;
- urmărirea retragerilor de medicamente iniţiate de la ultima inspecţie;
- examinarea neconformităţilor relevante privind calitatea medicamentelor, anunţate de la ultima inspecţie;

- consultarea rezultatelor tuturor analizelor efectuate în ANMDM de la ultima inspecţie, pe probe prelevate din medicamentele fabricantului;
- consultarea oricăror standarde sau ghiduri speciale, în legătură cu locul de fabricaţie/import ce va fi inspectat;
- consultarea părţilor relevante ale dosarului de autorizare de punere pe piaţă a unuia sau mai multor medicamente care sunt alese pentru a fi urmărite în timpul inspecţiei;
- consultarea variaţiilor la autorizaţiile de punere pe piaţă care au fost solicitate, acordate sau refuzate;
- consultarea informaţiilor existente în bazele de date (EudraGMDP, scrisorile de avertizare ale FDA etc.)
- informarea asupra schimbărilor importante privind echipamentele, procesele şi personalul cheie;
- consultarea (sau pregătirea) unui aide-memoire specific, pentru inspecţia care se va efectua, pentru a preveni omiterea unor aspecte importante din BPF.

Art. 18. - Se recomandă ca inspectorii să pregătească un plan de inspecţie care poate include:
- obiectivele şi scopul inspecţiei, având în vedere inspecţiile anterioare;
- identificarea persoanelor care sunt direct responsabile pentru fabricaţia şi controlul calităţii/asigurarea calităţii. În cazul inspectării unor produse şi/sau procese specifice, identificarea persoanelor direct responsabile pentru aceste produse şi/sau procese;
- identificarea membrilor echipei de inspecţie şi a rolului acestora, dacă mai mult de un inspector va efectua inspecţia;
- data şi locul unde se va efectua inspecţia;
- identificarea unităţilor din organizaţie care vor fi inspectate;
- timpul şi durata estimate pentru fiecare activitate majoră de inspecţie (localuri, procese etc.);
- probele care vor fi prelevate (dacă este cazul);
- ora la care va avea loc întâlnirea finală;
- data aproximativă de transmitere a raportului de inspecţie.

CAPITOLUL IV
Etapele inspecţiei

Art. 19. - Anunţarea inspecţiei: ANMDM are dreptul de a efectua inspecţii oricând (inclusiv în timpul schimbării turelor).

Art. 20.- Unitatea poate fi anunţată înainte de efectuarea inspecţiei; fiind informată în avans cu privire la ziua/zilele stabilite pentru inspecţia care va avea loc şi cu privire la timpul pe care inspectorul estimează că îl va petrece în localurile unităţii, compania va şti care sunt obiectivele inspecţiei, iar personalul şi documentaţia relevante vor putea fi mai uşor disponibile.

Art. 21. - Întâlnirea preliminară: Inspectorul trebuie, în mod normal, să întâlnească conducerea şi personalul-cheie al companiei pentru a se prezenta pe sine şi oricare alt oficial sau specialist care îl însoţeşte şi pentru a discuta planul de inspecţie (care poate face, bineînţeles, subiectul unor modificări neanunţate).

Art. 22. – În timpul întâlnirii preliminare inspectorul trebuie:
- să prezinte scopul inspecţiei;
- să verifice structura managerială a companiei (organigrama);
- să identifice unele documente pe care le-ar putea solicita în timpul inspecţiei.

Art. 23. - În timpul întâlnirii preliminare, care nu trebuie să dureze mai mult de 30 de minute, compania trebuie:

- să descrie, la cerere, sistemul de management al calităţii;
- să prezinte schimbările importante survenite în companie de la ultima inspecţie, în ceea ce priveşte facilităţile, echipamentul, produsele şi personalul;
- să prezinte modul de rezolvare a deficienţelor, dacă această informaţie nu a fost deja transmisă la ANMDM;
- să desemneze persoanele care vor însoţi inspectorul în timpul inspecţiei;
- să aloce o cameră pentru inspector, dacă este necesar.

Art. 24. – Inspectarea locului de fabricaţie/import:

(1) o parcurgere rapidă a locului de fabricaţie/import este adesea utilă pentru familiarizarea cu locul de fabricaţie şi cu orice schimbări majore survenite;inspectorul poate urma fluxul logic al materiilor prime, de la bunurile aflate în depozit, prin ariile de fabricaţie, zonele de control al calităţii, până la depozitul pentru eliberarea produselor finite, având în vedere ghidurile detaliate privind BPF.

(2) În continuare, poate parcurge detaliat fabrica, pentru a stabili dacă facilităţile şi echipamentele sunt corect proiectate şi amplasate şi dacă modul în care sunt folosite corespunde operaţiilor cărora le sunt destinate.

(3) În unele cazuri, efectuarea acestei inspecţii imediat după sosirea la locul de fabricaţie/import poate fi utilă.

Art. 25. – În efectuarea inspecţiei, o abordare bazată pe risc constă în urmărirea, în timpul parcurgerii rapide a locului de fabricaţie/import sau a examinării documentaţiei, a semnalelor care ar putea indica o problemă legată de un produs, proces sau sistem, pentru a orienta inspecţia în acele sectoare şi a păstra astfel un plan de inspecţie flexibil; în mod asemănător, identificarea oricărui risc major în timpul inspecţiei poate conduce la schimbări în planul de inspecţie, pentru a aprofunda aspectele identificate.

Art. 26. - (1) Uneori este necesar să se concentreze inspecţia într-un departament al companiei, dacă sunt probleme sau cerinţe speciale, de exemplu într-un departament care produce numai forme dozate sterile sau forme dozate nesterile.

(2) Vor fi incluse zonele cu servicii relevante, cum sunt: sistemele de apă, abur, climatizare-purificare/exhaustare aer şi serviciul de inginerie.

Art. 27. - În timpul inspecţiei inspectorul trebuie să discute întotdeauna observaţiile, pe măsură ce se ivesc, cu persoanele cheie, supervizorii şi operatorii, pentru a stabili faptele, a indica zonele cu probleme şi pentru a evalua cunoştinţele şi competenţa acestor persoane.

Art. 28. - Analiza documentaţiei: întregul sistem de documentaţie bazat pe specificaţii, formule de fabricaţie, instrucţiuni de procesare şi ambalare, proceduri şi înregistrări privind diferitele operaţii de producţie, controlul calităţii şi distribuţie, trebuie să fie verificat prin examinarea unor exemple particulare, atât în timpul lucrului, cât şi după includerea lor în înregistrările complete ale seriei.

Art. 29. – O inspecţie BPF generală va include, în mod normal, pentru evaluarea conformităţii cu termenii şi condiţiile autorizaţiei de fabricaţie, verificarea documentaţiei cu privire la:

- conformitatea cu buna practică de fabricaţie;
- conformitatea cu autorizaţia de punere pe piaţă;
- managementul calităţii;
- personal;
- localuri şi echipamente;
- documentaţie;
- producţie;
- controlul calităţii;
- contract de fabricaţie şi control;
- reclamaţii şi retragerea produselor;

- autoinspecţii.

Art. 30. - Contractul de fabricaţie şi control**:** operaţiile contractate în exterior şi responsabilităţile diferitelor părţi trebuie identificate clar; contractul dintre furnizorul şi beneficiarul de contract trebuie verificat, pentru a stabili conformitatea cu ghidurile detaliate privind BPF.

Art. 31. - Reclamaţii şi retragerea produsului**:** (1) În timpul inspecţiei trebuie verificate sistemul de înregistrare şi analiză a reclamaţiilor, precum şi sistemul de retragere a seriilor de medicamente din ţară şi din afara României.

(2) Trebuie să fie verificat dosarul cu reclamaţii; trebuie să fie discutate rapoartele privind neconformităţile şi retragerile.

Art. 32. - Autoinspecţia**:** Trebuie să se verifice sistemul de efectuare a autoinspecţiilor în cadrul companiei, deşi, în mod normal, rapoartele propriu-zise nu trebuie citite de către inspector.

Art. 33.- O inspecţie orientată către un produs, pentru evaluarea conformităţii cu termenii şi condiţiile APP, va cuprinde, în mod normal, verificarea documentaţiei specifice asociată uneia sau mai multor serii complete din medicamentul respectiv, inclusiv:

- proceduri standard de operare (PSO);
- analiza calităţii produsului
- formule de fabricaţie, înregistrări şi instrucţiuni;
- specificaţii, prelevarea şi metodele de analiză a componentelor, materiilor prime, produselor intermediare şi finite.

Art. 34.- Pentru substanţele active folosite ca materii prime: trebuie să facă verificările necesare în vederea asigurării că deţinătorul autorizaţiei de fabricaţie respectă prevederile art. 754 lit. f) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare şi că acesta a implementat sistemele şi procedurile pentru a utiliza ca materii prime numai substanţele active care au fost fabricate în acord cu ghidurile detaliate privind buna practică de fabricaţie pentru substanţe active folosite ca materii prime.

CAPITOLUL V
Întâlnirea finală

Art. 35. - La încheierea inspecţiei inspectorul trebuie să prezinte pe scurt cele constatate, în timpul întâlnirii finale cu reprezentanţii companiei care sunt, în mod normal, conducerea tehnică, inclusiv persoanele cheie şi, de preferat, o parte sau toţi membrii din conducerea superioară, dacă aceştia sunt alţii decât personalul cheie.

Art. 36. - Întâlnirea finală este o parte importantă a inspecţiei; trebuie să se discute deficienţele constatate în timpul inspecţiei şi importanţa acestora, astfel încât să se poată fixa termene pentru acţiunile corective.

Art. 37. - Este de preferat ca unitatea inspectată să fie de acord cu faptele şi dovezile obiective care susţin deficienţele observate; compania poate să discute, dacă doreşte, propunerile iniţiale pentru acţiunile de remediere.

Art. 38. - Pe cât este posibil, toate observaţiile relevante trebuie să fie comunicate la această întâlnire, astfel încât compania să poată iniţia cât mai curând acţiunile corective necesare.

Art. 39. - În cazul unor deficienţe serioase care conduc la posibile riscuri grave pentru pacienţi, inspectorul trebuie să ia măsuri imediate.

CAPITOLUL VI
Raportul de inspecţie

Art. 40. - (1) Rapoartele de inspecţie trebuie să aibă la bază adnotările făcute de inspector în timpul inspecţiei; acestea trebuie să fie clare şi lizibile.

(2) Un raport de inspecţie trebuie să ofere o scurtă descriere a companiei şi a activităţilor pe care aceasta le desfăşoară, o descriere a inspecţiei propriu-zise şi a constatărilor inspectorului, precum şi observaţiile şi deficienţele.

Art. 41.- Raportul trebuie să fie întocmit în acord cu formatul comunitar al raportului de inspecţie BPF, adoptat prin hotărâre a consiliului ştiinţific al ANMDM.

Art. 42.- Lista de deficienţe trebuie trimisă companiei pentru întocmirea planului de măsuri corective şi preventive, care trebuie trimis la ANMDM, astfel încât să se permită întocmirea raportului în termenul prevăzut pentru rezolvarea solicitării de inspecţie şi să se permită, dacă este cazul, emiterea certificatului BPF în termenul de 90 de zile prevăzut.

CAPITOLUL VII
Frecvenţa inspecţiilor

Art. 43. – Frecvenţa inspecţiilor trebuie să fie stabilită în conformitate cu procedura comunitară privind elaborarea programului de inspecţii la fabricanţii de medicamente, pe baza evaluării riscului, adoptată ca hotărâre a consiliului ştiinţific al ANMDM.

CAPITOLUL VIII
Managementul calităţii privind activitatea inspectorului

Art. 44. - (1) Majoritatea inspectorilor lucrează individual sau, cel mult, în echipă de doi.

(2) Se poate lua în considerare posibilitatea ca la inspecţie să participe un specialist.

(3) Trebuie să existe un sistem pentru a monitoriza şi controla performanţa inspectorului, pentru a asigura un demers corect şi consecvent în diferite ocazii şi între diferiţi inspectori.

Art. 45. - Monitorizarea performanţei inspectorului trebuie planificată pentru a evalua cel puţin:

- extinderea şi profunzimea inspecţiei;
- abilitatea de a recunoaşte deficienţele;
- evaluarea gravităţii deficienţelor;
- măsura recomandată;
- eficacitatea cu care este îndeplinită măsura stabilită.

Art. 46. – Acest sistem al calităţii trebuie să includă inspecţii comune efectuate periodic de inspectorii mai noi împreună cu inspectorii cu experienţă, precum şi urmărirea recomandărilor şi a măsurilor ulterioare.

CAPITOLUL IX
Glosar

Art. 47. - În prezentul ghid sunt aplicabile definiţiile din liniile directoare detaliate publicate în Ghidul privind buna practică de fabricaţie (BPF) pentru medicamente de uz uman, aprobat prin hotărâre a consiliului ştiinţific al ANMDM; suplimentar, se folosesc următoarele definiţii:

- *inspecţie:* evaluarea la locul de fabricaţie a conformităţii cu Principiile BPF, efectuată de inspectori ai ANMDM;

- *inspecţie BPF generală* (numită şi obişnuită, periodică, planificată sau de rutină)*:* inspecţia efectuată înainte de acordarea autorizaţiei la care se face referire în art. 748 din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare şi periodic, ulterior, dacă este cazul, pentru a evalua respectarea termenilor şi condiţiilor autorizaţiei de fabricaţie; acest tip de inspecţie poate fi necesar să se efectueze în cazul modificărilor importante ale autorizaţiei de fabricaţie şi atunci când există un istoric privind neconformitatea. Sunt incluse inspecţiile de urmărire pentru monitorizarea acţiunilor corective, solicitate în urma unei inspecţii anterioare. Evaluarea pe teren a laboratoarelor de control al calităţii, este parte a inspecţiei BPF, în mod normal.

- *inspecţie orientată către un produs sau proces (*numită şi de pre-autorizare, specială sau orientată pe o problemă)*:* inspecţia focalizată pe respectarea de către fabricant a termenilor şi condiţiilor autorizaţiei de punere pe piaţă (APP) a unui medicament, a fabricaţiei şi a documentaţiei privind respectivul produs; este indicată, de asemenea, în caz de reclamaţii şi retrageri privind un produs sau grup de produse sau metode de procesare (de ex. sterilizare, etichetare etc.)

- *laboratoarele independente pentru controlul calităţii medicamentului,* autorizate conform art. 725 lit. b) din Legea nr. 95/2006 cu modificările şi completările ulterioare fac obiectul acestor inspecţii.

- *raport de inspecţie:* raport întocmit de inspectorul ANMDM, care precizează dacă unitatea inspectată respectă, în general, prevederile OMSP 905/2006 privind aprobarea Principiilor şi liniilor directoare de bună practică de fabricaţie pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigaţie clinică şi dacă fabricantul produselor respective este acceptat. Se aplică formatul comunitar al raportului.

Anexa 1

EFECTUAREA INSPECŢIILOR ORIENTATE CĂTRE UN PRODUS

CAPITOLUL I
Introducere

Art. 1. - Scopul prezentei anexe este de a evidenţia în ce măsură inspectorul poate fi implicat în:

a) evaluarea unei solicitări, înainte de autorizarea de punere pe piaţă

şi

b) evaluarea respectării termenilor şi condiţiilor unei autorizaţii de punere pe piaţă acordată în Comunitatea Europeană

CAPITOLUL II
Rolul inspectorilor în evaluarea unei solicitări înainte de punerea pe piaţă

Art. 2.- *Verificarea autorizaţiilor:* Trebuie să existe o procedură bine structurată prin care persoana responsabilă pentru evaluarea unei cereri de autorizare de punere pe piaţă consultă inspectoratul; amploarea acestei consultări depinde de tipul produsului, de operaţiile de fabricaţie şi control pe care le implică şi de calitatea cererii.

Art. 3. - *Consultarea trebuie să includă următoarele*:

a) verificarea faptului că fabricantul propus deţine autorizaţiile de fabricaţie corespunzătoare pentru produsul respectiv (art. 748 din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare);
b) verificarea faptului că există autorizaţia corespunzătoare, în cazul în care se propune importul dintr-o ţară terţă [art. 748 alin. (3) din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare];
c) verificarea faptului că orice laborator pentru controlul calităţii medicamentului cu care fabricantul lucrează pe bază de contract a fost inspectat şi aprobat [art. 725 lit. b) din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare].

CAPITOLUL III
Rolul inspectorilor în evaluarea conformităţii cu autorizaţia de punere pe piaţă

Art. 4.- (1) Inspectorul efectuează o inspecţie la un fabricant pentru a evalua conformitatea acestuia cu BPF; BPF include garantarea faptului că toate operaţiile de fabricaţie sunt în acord cu autorizaţia de punere pe piaţă relevantă (art. 8 şi 9 din OMSP nr. 905/2006 privind aprobarea Principiilor şi liniilor directoare de bună practică de fabricaţie pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigaţie clinică); inspectorul poate verifica, de asemenea, dacă în fabricaţia seriilor comerciale ale unui produs sunt respectate detaliile privind fabricaţia şi controlul produsului, care au fost furnizate în cererea de autorizare de punere pe piaţă pentru acel produs, în acord cu modificările şi/sau acordurile din cursul evaluării.

(2) În anumite circumstanţe, de exemplu în legătură cu produsele biologice, biotehnologice sau cele obţinute prin alte tehnologii avansate, poate fi oportun ca inspectorul să fie însoţit de un evaluator relevant sau de către un expert independent nominalizat de ANMDM.

(3) Inspectorul trebuie să aibă la dispoziţie în timpul inspecţiei toate secţiunile relevante din cererea de autorizare de punere pe piaţă, pentru a face trimitere la aceasta cu

uşurinţă; acest lucru poate fi considerabil facilitat prin punerea la dispoziţia inspectorului a unui rezumat actualizat al acestor secţiuni.

CAPITOLUL IV
Efectuarea inspecţiei

IV.1. **Respectarea datelor chimice şi farmaceutice furnizate şi aprobate în cererea de autorizare de punere pe piaţă:**

Art. 5.- Inspecţia trebuie să verifice dacă informaţiile furnizate în cererea de autorizare de punere pe piaţă referitoare la toate facilităţile, echipamentele şi documentele relevante, sunt respectate cu stricteţe; această verificare poate include:

a) compoziţia medicamentului;
b) ambalajul;
c) formula de fabricaţie;
d) procesul de fabricaţie, inclusiv controalele în proces;
e) sursa şi tipul substanţelor active;
f) alte substanţe;
g) materiale de ambalare;
h) teste de control pentru produsele intermediare;
i) teste de control pentru produsele finite;
j) etichetarea;
k) orice alte date cerute de evaluatori, inclusiv investigaţii în curs de desfăşurare privind stabilitatea.

Suplimentar faţă de aceste verificări, trebuie să se ţină cont şi de următoarele detalii specifice:

IV.2. **Probe:**

Art. 6.- (1) Trebuie să se acorde atenţie prelevării următoarelor probe:

a) substanţă activă (dacă sunt disponibile materiale provenite din mai mult de o sursă, se prelevează câte o probă din fiecare);
b) excipienţi (se pot preleva probe din materiale ne-compendiale şi neobişnuite);
c) produse finite (suficiente pentru a efectua două analize complete şi pentru a îndeplini cerinţele legale din România);
d) etichetă;
e) carton imprimat;
f) date primare, pe suport de hârtie.

(2) Dacă probele de produse finite vor fi prelevate direct de pe piaţă, compania trebuie să furnizeze probe relevante de:

a) substanţe active;
b) excipienţi, la cererea ANMDM;
c) orice alte probe cerute de evaluatori.

(3) Toate probele trebuie depuse pentru testare/evaluare şi, în funcţie de rezultate, trebuie luate măsurile care se impun.

IV.3. **Copii ale documentelor:**

Art. 7. - (1) Dacă este necesar, în timpul inspecţiei trebuie să se ia copii după specificaţia şi metoda de analiză a produsului finit, în legătură cu eventualele probe prelevate.

(2) Dacă este necesar, la cererea ANMDM, trebuie să se trimită copii ale documentelor de fabricaţie a seriei şi ale specificaţiei şi metodei de analiză a produsului finit.

IV.4. **Reclamaţii:**

Art. 8.- Trebuie efectuată analiza tuturor reclamaţiilor primite în legătură cu produsul respectiv.

IV.5. **Amendamente şi variaţii:**

Art. 9.- (1) După obţinerea unei autorizaţii de punere pe piaţă, deţinătorul acesteia poate solicita aprobarea de către ANMDM a unor amendamente şi variaţii faţă de informaţiile originale.

(2) Atunci când astfel de amendamente şi variaţii au fost aprobate de ANMDM, inspectorul trebuie să verifice dacă toate documentele standard care aveau legătură cu amendamentul sau variaţia respectivă au fost modificate pentru a include amendamentul sau variaţia, la scurt timp după ce acesta/aceasta a fost aprobat/aprobată de ANMDM.

IV.6. **Analiza documentaţiei în legătură cu produsul:**

Art. 10.- (1) Aceasta trebuie efectuată aşa cum s-a stabilit în Capitolul XII din Principiile şi liniile directoare de BPF, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 905/2006; trebuie analizată documentaţia mai multor serii.

(2) Punctul 6.9 din Ghidul privind BPF pentru medicamente de uz uman recomandă să se efectueze un studiu privind evoluţia în timp a rezultatelor testelor analitice; acest studiu trebuie analizat, de asemenea, dacă a fost efectuat.

EFECTUAREA INSPECŢIILOR ÎN LEGĂTURĂ CU MEDICAMENTELE DE UZ UMAN PENTRU INVESTIGAŢIE CLINICĂ

CAPITOLUL I
Introducere

Art. 1.- Scopul prezentului document este de a aplica prevederile art. 57 din OMSP nr. 904/2006 şi oferă îndrumare în ceea ce priveşte efectuarea inspecţiei la fabricanţii (sau importatorii) de medicamente pentru investigaţie clinică, care deţin sau solicită autorizaţia la care se face referire în art. 48 alin. (1) din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006, în vederea armonizării procedurilor de inspecţie, a frecvenţei inspecţiilor şi a urmăririi inspecţiilor, asigurând astfel un demers consecvent în procesele de evaluare şi de luare a deciziei, la nivelul ANMDM.

CAPITOLUL II
Domeniu de aplicare

Art. 2.- (1) Prezentul ghid se aplică la inspecţia fabricanţilor, importatorilor şi a laboratoarelor analitice autorizate de către ANMDM, în acord cu art. 48 din OMSP nr. 904/2006; se aplică, de asemenea, la inspecţia fabricanţilor situaţi în tări terţe, când aceştia sunt inspectaţi conform art. 15.4 din Directiva 2001/20/CE; în ambele cazuri, inspecţiile sunt efectuate în numele Comunităţii Europene şi rezultatele lor sunt recunoscute de toate statele membre.

(2) Art. 55 din OMSP nr. 904/2006 se referă, suplimentar, la inspecţii efectuate la alte sedii asociate cu orice studiu clinic şi, în unele cazuri, va exista o suprapunere între BPF şi buna practică în studiul clinic (BPSC); exemplele includ: eliberarea medicamentelor pentru investigaţie clinică, generarea unor sisteme pentru decodificarea de urgenţă a studiilor clinice „oarbe”, fabricaţia medicamentului pentru investigaţie clinică la locurile pentru investigaţie, inclusiv etichetarea, reclamaţiile, evenimente adverse şi retrageri.

(3) ANMDM trebuie să se asigure că zonele de suprapunere sunt identificate, responsabilităţile sunt înţelese şi inspecţiile sunt efectuate de inspectori care au calificare şi instruire corespunzătoare.

(4) O inspecţie poate fi orientată către un produs sau proces când se focalizează pe verificarea respectării de către fabricant a dosarului medicamentului pentru investigaţie clinică, depus la ANMDM pentru obţinerea autorizaţiei de efectuare a unui studiu clinic, conform art. 37 din OMSP nr. 904/2006, precum şi pe fabricaţia şi documentaţia în legătură cu un anumit produs sau proces de fabricaţie specific.

Notă: Această Anexă trebuie citită împreună cu procedura. Anexa furnizează numai informaţii suplimenatre.

CAPITOLUL III
Obligaţii generale

III.1. **Obligaţii generale pentru România:**

Art. 3. – (1) ANMDM trebuie să stabilească un cadru legal şi administrativ pentru efectuarea inspecţiilor în legătură cu studiile clinice, inclusiv a inspecţiilor BPF care se aplică medicamentelor pentru investigaţie clinică.

(2) Pentru inspectori trebuie să existe mijloace oficiale de identificare, care includ împuternicirea de a avea acces la date şi de a colecta probe şi documente pentru scopul inspecţiei.

(3) ANMDM trebuie să se asigure că sunt suficiente resurse la toate nivelurile, pentru a se verifica eficient conformitatea cu BPF în cazul medicamentelor pentru investigaţie clinică şi că inspectorii sunt competenţi şi instruiţi, pentru a-şi îndeplini sarcinile la care fac referire ghidurile detaliate privind calificarea inspectorilor implicaţi în verificarea conformităţii cu BPF a medicamentelor pentru investigaţie clinică.

(4) Inspectoratul trebuie să adopte sisteme ale calităţii care să asigure consecvenţa demersului în inspecţie şi în evaluarea deficienţelor; în cadrul sistemului calităţii, inspectoratul trebuie să elaboreze proceduri detaliate, în acord cu prezentul ghid, adecvate cerinţelor şi practicilor naţionale, dar consecvente cu procedurile agreate la nivel comunitar, cum sunt formatele de raport pentru schimbul de informaţii.

CAPITOLUL IV
Consideraţii generale privind inspecţiile în legătură cu medicamentele pentru investigaţie clinică

Art. 4.- Scopul principal al inspectorului trebuie să fie de a stabili dacă diferitele elemente ale sistemului de asigurare a calităţii sunt eficace şi adecvate pentru conformitatea cu principiile BPF; scopul suplimentar este acela de a stabili dacă medicamentele pentru investigaţie clinică respectă dosarele depuse la ANMDM pentru a obţine autorizaţia de a efectua un studiu clinic, conform art. 37 din OMDP nr. 904/2006.

Art. 5. – (1) Pot fi recomandate inspecţiile efectuate în legătură cu un produs sau proces (numite şi speciale sau orientate pe o problemă) pentru a evalua modul în care fabricantul respectă dosarul medicamentului pentru investigaţie clinică şi modul în care este păstrată documentaţia seriei; acestea sunt recomandate, de asemenea, în cazul în care reclamaţiile, retragerile sau exemplele de efecte adverse se pot referi la un produs sau grup de produse sau de operaţii de procesare (de ex. sterilizare, etichetare etc.).

(2) Efectuarea acestor inspecţii poate fi solicitată de un evaluator, în timpul evaluării unei cereri pentru autorizarea de efectuare a unui studiu clinic sau pentru autorizarea de punere pe piaţă; poate fi determinată, de asemenea, de probleme apărute în timpul unei inspecţii BPSC.

CAPITOLUL V
Proceduri de inspecţie

Art. 6. - Pregătirea inspecţiilor: înainte de a efectua o inspecţie, inspectorul/inspectorii trebuie să se familiarizeze cu organizaţia care va fi inspectată.

Art. 7. - Aceasta poate include:

a) analiza părţilor relevante ale dosarului medicamentului pentru investigaţie clinică, inclusiv a istoricului, pentru unul sau mai multe produse alese pentru a fi verificate în timpul inspecţiei;

b) analiza problemelor semnalate de evaluator sau de inspectorul BPSC în cazul inspecţiilor dictate de o anumită situaţie (apărute în timpul unei inspecţii BPSC).

Art. 8.- Analiza documentaţiei: (1) Sistemul de documentaţie, bazat pe specificaţiile medicamentului, procedurile şi înregistrările diferitelor operaţii de producţie, controlul calităţii şi distribuţia trebuie să fie verificate, prin analiza unor anumite exemple, atât în timpul lucrului, cât şi după includerea în înregistrările complete ale seriei.

(2) Trebuie să fie analizate controlul schimbărilor şi trasabilitatea schimbărilor.

Art. 9. - O inspecţie BPF generală, pentru a evalua conformitatea cu termenii şi condiţiile autorizaţiei de punere pe piaţă, va include, în mod normal, analiza documentaţiei cu privire la:

a) specificaţiile medicamentului;

b) procedura de eliberare în doi timpi şi rolul persoanei/persoanelor calificate, inclusiv evaluarea produselor importate din ţări terţe.

Art. 10. - O inspecţie orientată către un produs, pentru a evalua conformitatea cu termenii şi condiţiile dosarului medicamentului pentru investigaţie clinică, va include, în mod normal, analiza documentaţiei specifice a uneia sau mai multor serii complete a unui anumit produs, inclusiv:

a) PSO;

b) specificaţia produsului.

Art. 11.- Reclamaţii şi retragerea produsului: (1) În timpul inspecţiei trebuie să se verifice sistemul de întregistrare şi analiză a reclamaţiilor, interacţiunile cu personalul implicat în cercetare clinică, precum şi sistemul de rechemare a seriilor medicamentelor pentru investigaţie clinică din ţară şi din afara României; trebuie inclus, de asemenea, sistemul pentru recuperarea informaţiilor privind rechemarea în cazul unor medicamente comparatoare.

(2) Trebuie să fie analizat dosarul reclamaţiilor; sesizările privind neconformităţile şi retragerile trebuie discutate.

Art. 12. Întâlnirea finală: În cazul deficienţelor grave care prezintă riscuri mari pentru subiecţii studiului, inspectorul trebuie să ia măsuri imediate.

EFECTUAREA INSPECŢIILOR LA FABRICANŢII DE SUBSTANŢE ACTIVE

CAPITOLUL I
Introducere

Art. 1. - Scopul acestui document este de a oferi îndrumare referitoare la efectuarea inspecţiei la un fabricant de substanţe active, prevăzută la art. 823 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare, pentru a armoniza procedurile de inspecţie, frecvenţa inspecţiilor şi procedurile de urmărire, asigurând astfel o abordare consecventă de evaluare şi luare a deciziei de către ANMDM.

Art. 2.- (1) Prezentul ghid se aplică la inspecţia fabricanţilor de substanţe active, aşa cum sunt definite în art. 754 lit. f) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare.

Notă: Această Anexă trebuie citită împreună cu procedura. Anexa furnizează numai informaţii suplimenatre.

CAPITOLUL II
Obligaţii generale

II.1. **Obligaţii generale pentru România:**

Art. 3. – (1) ANMDM trebuie să stabilească un cadru legal şi administrativ pentru efectuarea inspecţiilor care se aplică substanţelor active.

(2) Pentru inspectori trebuie să existe mijloace oficiale de identificare, care includ împuternicirea de a avea acces la date şi de a colecta probe şi documente pentru scopul inspecţiei.

(3) ANMDM trebuie să se asigure că are suficiente resurse la toate nivelurile, pentru a se verifica eficient conformitatea cu BPF în cazul substanţelor active şi că inspectorii sunt competenţi şi instruiţi, pentru a-şi îndeplini sarcinile.

(4) Inspectoratul trebuie să adopte sisteme ale calităţii care să asigure consecvenţa demersului în inspecţie şi în evaluarea deficienţelor; în cadrul sistemului calităţii, inspectoratul trebuie să elaboreze proceduri detaliate, în acord cu prezentul ghid, adecvate cerinţelor şi practicilor naţionale, dar consecvente cu procedurile agreate la nivel comunitar, cum sunt formatele de raport pentru schimbul de informaţii.

CAPITOLUL III
Consideraţii generale privind inspecţiile în legătură cu substanţele active

Art. 4.- Scopul principal al inspectorului trebuie să fie de a stabili dacă diferitele elemente ale sistemului de asigurare a calităţii sunt eficace şi adecvate pentru conformitatea cu principiile BPF; suplimentar, se vor evalua şi informaţiile depuse pentru obţinerea unui certificat de conformitate cu monografiile Farmacopeei Europene, atunci când inspecţia a fost solicitată de Direcţia Europeană pentru calitatea medicamentelor şi îngrijirea sănătăţii (EDQM), de exemplu.

Art. 5.- În conformitate cu art. 754 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare, fabricaţia substanţelor active este definită ca fiind:

- fabricaţie totală, parţială sau importul substanţelor active folosite ca materii prime
- diferite procese de divizare, ambalare sau prezentare efectuate înainte de încorporarea substanţei active într-un medicament, inclusiv reambalarea sau re-etichetarea, realizate de un distribuitor de materii prime.

Art. 6.- (1) Inspecţiile se vor efectua la locurile de fabricaţie a substanţelor active, precum şi la locurile unde are loc importul, reambalarea sau re-etichetarea substanţelor active.

(2) Îndrumarea oferită în Ghidul privind buna practică de fabricaţie pentru medicamentele de uz uman, Partea a II-a, Cerinţe de bază pentru substanţele active folosite ca materii prime se aplică fabricaţiei de substanţe active sterile numai până în etapa imediat anterioară momentului când acea substanţă activă devine sterilă; sterilizarea şi procesarea aseptică a substanţelor active sterile nu sunt acoperite, dar trebuie să se efectueze în conformitate cu principiile şi liniile directoare privind BPF stabilite în OMSP 905/2006 şi interpretate în Ghidul BPF, inclusiv Anexa 1 la Ghid.

(3) Sângele integral şi plasma sunt excluse, întrucât Legea nr. 282/2005 privind organizarea activităţii de transfuzie sanguină, donarea de sânge şi componente sanguine de origine umană, precum şi asigurarea calităţii şi securităţii sanitare, în vederea utilizării lor terapeutice, cu modificările şi completările ulterioare conţine prevederi referitoare la substanţele active care sunt obţinute utilizând ca materii prime sânge sau plasmă.

(4) Secţiunea 19 a Ghidului privind buna practică de fabricaţie pentru medicamentele de uz uman, Partea a II-a, descrie fabricaţia substanţelor active noi folosite în fabricaţia medicamentelor pentru investigaţie clinică; se recomandă aplicarea acestor prevederi, deşi legislaţia comunitară nu cere acest lucru.

CAPITOLUL IV
Proceduri de inspecţie

Art. 7. - Pregătirea inspecţiilor: înainte de a efectua o inspecţie, inspectorul/inspectorii trebuie să se familiarizeze cu organizaţia care va fi inspectată.

Art. 8. - Aceasta poate include:

a) analiza părţilor relevante ale dosarului standard al substanţei medicamentoase, pe lângă aspectele subliniate în textul prezentei proceduri sau în documentatia pentru obţinerea/reînnoirea autorizaţiei de punere pe piaţă (format CTD), pentru unul sau mai multe produse alese pentru a fi verificate în timpul inspecţiei;

b) analiza problemelor semnalate de evaluator sau de inspectorul BPF în cazul inspecţiilor dictate de o anumită situaţie (apărute în timpul unei inspecţii BPF la un deţinător al autorizaţiei de fabricaţie);

c) Dosarul standard al unităţii sau alt document echivalent

CAPITOLUL V
Analiza documentaţiei

Art. 9. – (1) O inspecţie va include, în mod normal, verificarea documentaţiei pentru una sau mai multe serii complete ale unui anumit produs, cu privire la:

- fişele postului şi instruirea personalului;
- PSO;
- rapoarte de calificare;
- rapoarte de validare;
- formule de fabricaţie, instrucţiuni şi înregistrări;
- PSO privind reprocesarea, reprelucrarea şi recuperarea solvenţilor;

- specificaţii, prelevare şi metode de analiză a componentelor, materiilor prime, produselor intermediare şi finite;
- analiza calităţii produsului;
- eliberarea seriei;
- reclamaţii;
- retragerea.

(2) Unele dintre documentele de mai sus nu se aplică în cazul locurilor care efectuează importul, reambalarea şi etichetarea substanţelor active; în cazul acestor locuri trebuie evaluată conformitatea cu secţiunile relevante din Partea a II-a a Ghidului BPF, inclusiv cu cerinţele din Secţiunea 17.

CAPITOLUL VI
Frecvenţa inspecţiilor

Art. 10. – (1) În conformitate cu art. 823 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare, ANMDM trebuie să inspecteze fabricanţii de substanţe active ori de câte ori consideră că există motive să suspecteze nerespectarea principiilor şi ghidurilor BPF.

(2) EDQM poate solicita efectuare aunei inspecţii la fabricantul de materii prime pentru a verifica dacă informaţiile depuse pentru obţinerea unui certificat de conformitate cu monografiile Farmacopeei Europene.

(3) În acord cu prevederile legale, Ghidul privind situaţiile in care este oportună efectuarea de catre ANMDM a inspecţiilor la localurile fabricanţilor de substanţe active folosite ca materii prime, aprobat prin hotărâre a consiliului ştiinţific al ANMDM, detaliază factorii declanşatori ai unei inspecţii.

(4) Aceste principii nu presupun o abordare sistematică a inspecţiilor în cazul tuturor fabricanţilor de substanţe active.

HOTĂRÂREA

Nr. 4/26.02.2015
referitoare la adoptarea Ghidului privind interpretarea formatului utilizat în Uniunea Europeană pentru certificatul privind conformitatea cu buna practică de fabricaţie

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se adoptă Ghidul privind interpretarea formatului utilizat în Uniunea Europeană pentru certificatul privind conformitatea cu buna practică de fabricaţie, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

GHID
privind interpretarea formatului utilizat în Uniunea Europeană pentru certificatul privind conformitatea cu buna practică de fabricaţie

CAPITOLUL I
Domeniu de aplicare

Art. 1. – Prezentul ghid este o traducere în limba română şi o adaptare a documentului EMA/572454/2014 Rev 17 privind interpretarea formatului utilizat în Uniunea Europeană pentru certificatul privind conformitatea cu buna practică de fabricaţie, publicat de Agenţia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA).

CAPITOLUL II
Introducere

Art. 2. – (1) Scopul acestui document este de a oferi îndrumare industriei şi autorităţii de reglementare privind interpretarea activităţilor definite în certificatele privind conformitatea cu buna practică de fabricaţie (BPF) emise de autorităţile competente din Spaţiul Economic European (European Economic Area).

(2) Textul formatului utilizat în Uniunea Europeană pentru certificatul BPF este reprodus mai jos, cu introducerea unor casete - text la punctele unde este necesară clarificarea.

(3) Textul din casete se aplică atât medicamentelor de uz uman, cât şi medicamentelor de investigaţie clinică.

(4) Se precizează care sunt prevederile aplicabile numai medicamentelor de investigaţie clinică.

(5) Cu toate că în România nu există prevederi legale privind autorizarea fabricanţilor de substanţe active, în urma inspecţiilor la locurile de fabricaţie a acestora (din România sau din ţări terţe) se pot emite certificate BPF; în secţiunile 3 şi 4 ale acestui document sunt incluse detalii privind certificarea BPF a fabricanţilor de substanţe active.

(6) Clarificări privind informaţiile care trebuie completate în Partea I a certificatului BPF sunt incluse în secţiunea de „Întrebări şi răspunsuri” a bazei de date EudraGMDP şi, prin urmare, nu se regăsesc în prezentul document.

(7) Următorul ghid se referă numai la completarea Părţii a II-a a certificatului BPF.

1. OPERAŢII DE FABRICAŢIE - MEDICAMENTE*
*MANUFACTURING OPERATIONS – MEDICINAL PRODUCTS**

Domeniul de aplicare al operaţiilor de fabricaţie care sunt certificate la acest loc de fabricaţie se defineşte folosind următoarele operaţii individuale. Fiecare dintre următoarele operaţii individuale efectuate la locul certificat trebuie să fie identificate, după caz.

*Operaţii de procesare: includ orice etapă sau toate etapele de procesare din fabricaţia unei forme dozate.

*Ambalare primară: se referă la introducerea medicamentului în ambalajul produsului finit care este în contact direct cu produsul şi sigilarea acestuia.

Ambalare secundară: se referă la introducerea medicamentului, care este deja sigilat în ambalajul primar, într-un ambalaj secundar. Aceasta include, de asemenea, operaţii de etichetare sau de asamblare a altor componente care sunt specificate în Autorizaţia de Punere pe Piaţă (sau în Dosarul Specificaţiilor Medicamentului, în cazul unui MIC), pentru a forma ambalajul produsului finit.

Certificarea seriei: se referă la certificarea unei serii de medicament produs finit de către o Persoană Calificată la un loc de fabricaţie autorizat din SEE, înainte de eliberarea acesteia pe piaţă sau înainte ca produsul să fie exportat. Pentru un MIC, aceasta se referă la certificarea seriei de MIC de către Persoana Calificată la un loc de fabricaţie autorizat din SEE, înainte de eliberarea către sponsorul studiului clinic sau înainte de export.

Controlul calităţii: se referă la tipurile de teste de laborator pentru care locul este certificat.

*Folosind ghidul descris în capitolele 3 şi 5 ale Ghidului BPF – Partea I, fabricanţii trebuie să evalueze materialele pe care le manipulează la locul de fabricaţie, din punct de vedere al riscului pe care îl prezintă în ceea ce priveşte activitatea, toxicitatea sau potenţialul de sensibilizare. Dacă un loc de fabricaţie este certificat BPF pentru operaţii de procesare sau activităţi de ambalare primară a substanţelor sau produselor care sunt considerate puternic sensibilizante, puternic active sau foarte toxice sau care prezintă un anumit risc (de ex. radiofarmaceutice), acest aspect trebuie identificat în legătură cu respective formă dozată, utilizând listele din EudraGMDP. Orice restricţii care se pot aplica acestor produse (de ex. dacă produsul se fabrică într-o facilitate dedicată) trebuie să fie incluse în observaţiile pentru clarificare, privind forma dozată respectivă.

<u>Lista disponibilă în EudraGMDP</u>

- antibiotice β-Lactamice
- alte materiale puternic sensibilizante
- celule vii
- organisme patogene (Biosiguranţă 3 sau 4)
- Radiofarmaceutice
- Ectoparaziticide
- Altele (se va completa)

Exemple de produse care să fie incluse în categoria “Altele”:
- produse puternic active
- produse foarte toxice

Depozitare:
Orice loc de fabricaţie care deţine o Autorizaţie de fabricaţie/import şi efectuează operaţii de procesare sau de ambalare a medicamentelor, este implicit certificat BPF pentru depozitare. În cazul unui loc de fabricaţie care desfăşoară alte operaţii de fabricaţie care nu includ automat şi depozitarea, cum s-a precizat mai sus, se va utiliza secţiunea 1.4.3 <Altele> , pentru a identifica activitatea de depozitare.

Distribuţie
Orice loc de fabricaţie care deţine o Autorizaţie de fabricaţie/import şi efectuează operaţii de fabricaţie pentru anumite serii de medicamente este, de asemenea, autorizat să distribuie acele serii de medicamente, dacă nu se precizează altfel în secţiunea “observaţii pentru clarificare”. Se consideră că astfel de locuri de fabricaţie sunt certificate BPD în legătură cu aceste activităţi dacă nu se precizează altfel în secţiunea “observaţii pentru clarificare”.

Testare pentru eliberare în timp real
Dacă un fabricant este certificat BPF să efectueze testare pentru eliberare în timp real, în locul unuia sau mai multor teste pentru produsul finit, acest aspect trebuie precizat în secţiunea “observaţii pentru clarificare”, în legătură cu operaţiile de procesare pentru o anumită formă dozată. Tipul de testare autorizat pentru eliberare în timp real trebuie, de asemenea, identificat în secţiunea “observaţii pentru clarificare”.
Utilizarea Testării pentru eliberare în timp real trebuie să reflecte orice cerinţele relevante descrise în Autorizaţia de Punere pe piaţă sau în Aplicaţia pentru studiu clinic.

Notă: Dacă se selectează o categorie care include prevederea “se va completa”, trebuie să se introducă descrierea respectivă în caseta “se va completa”.

1.1	**Produse sterile** ***Sterile Products***
	1.1.1. *Preparate aseptic (operaţii de procesare pentru următoarele forme dozate)* *Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms)* 1.1.1.1. Lichide volume mari *Large volume liquids* 1.1.1.2. Liofilizate *Lyophilisates* 1.1.1.3. Semisolide *Semi-solids* 1.1.1.4. Lichide volume mici *Small volume liquids* 1.1.1.5. Solide şi implanturi *Solids and implants* 1.1.1.6. Alte produse preparate aseptic <se va completa> *Other aseptically prepared products <free text>* Exemple de activităţi care să fie incluse la punctul 1.1.1.6 “Altele”: “Fabricaţia substanţei active sterile” *(când această activitate se autorizează în mod obişnuit, de către Autoritatea competentă care emite Certificatul BPF, ca activitate de fabricaţie a unui produs finit).*
	1.1.2. *Sterilizate final (operaţii de procesare pentru următoarele forme dozate)* *Terminally sterilised (processing operations for the following dosage forms)* Atunci când sterilizarea finală a unui produs nu se efectuează la locul certificat, ci se face pe bază de contract, la un alt loc de fabricaţie, în secţiunea de observaţii pentru clarificare trebuie introdus un comentariu de tipul “sterilizarea finală prin iradiere cu radiaţii Gamma se face pe bază de contract la un alt loc de fabricaţie”, în legătură cu respectiva formă farmaceutică.

	1.1.2.1. Lichide volume mari *Large volume liquids* 1.1.2.2. Semisolide *Semi-solids* 1.1.2.3. Lichide volume mici *Small volume liquids* 1.1.2.4. Solide şi implanturi *Solids and implants* 1.1.2.5. Alte produse sterilizate final <se va completa> *Other terminally sterilised prepared products <free text>*
	1.1.3. Numai certificarea seriei *Batch certification only* Se înţelege că această activitate se aplică tuturor formelor sterile dozate, cu excepţia situaţiilor în care se includ restricţii în rubrica "observaţii pentru clarificare".
1.2	**Produse nesterile** ***Non-sterile products***
	1.2.1. Produse nesterile (operaţii de procesare pentru următoarele forme dozate) *Non-sterile products (processing operations for the following dosage forms)* 1.2.1.1. Capsule *Capsules, hard shell* 1.2.1.2. Capsule moi *Capsules, soft shell* 1.2.1.3. Gume masticabile *Chewing gums* 1.2.1.4. Matrici impregnate *Impregnated matrices* 1.2.1.5. Lichide pentru uz extern *Liquids for external use* 1.2.1.6. Lichide pentru uz intern *Liquids for internal use* 1.2.1.7. Gaze medicinale *Medicinal gases* 1.2.1.8. Alte forme solide dozate *Other solid dosage forms* 1.2.1.9. Preparate presurizate *Pressurised preparations* 1.2.1.10. Generatoare de radionuclizi *Radionuclide generators* 1.2.1.11. Semisolide *Semi-solids* 1.2.1.12. Supozitoare *Suppositories* 1.2.1.13. Comprimate *Tablets* 1.2.1.14. Sisteme terapeutice transdermice *Transdermal patches* 1.2.1.15. Alte medicamente nesterile <se va completa> *1.2.1.15. Other non-sterile medicinal product <free text>*

	1.2.1.9 'Preparatele presurizate' se definesc ca preparate condiţionate în recipiente speciale, sub presiunea unui gaz. De exemplu, dacă un aerosol lichid se generează prin acţiune mecanică de pompare şi nu cu ajutorul unui propulsor, atunci această formă dozată va fi încadrată ca "Lichide pentru uz extern" sau " Lichide pentru uz intern'', după caz. Exemple de activităţi care să fie incluse la punctul 1.2.1.15 "Altele": 'Fabricaţia de intermediari' (*aceştia trebuie precizaţi, de ex. pulberi pentru procesare ulterioară)* 'Supraîncapsularea' *(această activitate se aplică de obicei MIC, iar controlul în proces poate să fie diferit faţă de cel aplicat la umplerea produselor sub formă de capsule standard)*
	1.2.2. Certificarea seriei *Batch certification* Se înţelege că această activitate se aplică tuturor formelor nesterile dozate, cu excepţia situaţiilor în care se includ restricţii în rubrica de "observaţii pentru clarificare".
1.3	**Medicamente biologice** ***Biological medicinal products*** Definiţia unui medicament biologic/substanţă biologică **Medicament biologic**: este un medicament a cărui substanţă activă este o substanţă biologică. **Substanţă biologică:** este o substanţă produsă sau extrasă dintr-o sursă biologică şi care, pentru caracterizare şi determinarea calităţii sale, are nevoie de o combinaţie de teste fizice, chimice şi biologice, pe lângă procesul de producţie şi controlul acestuia.

1.3.1. Medicamente biologice
Biological medicinal products

Clasificarea produselor biologice

Pentru a preciza dacă un loc de fabricaţie efectuează o anumită etapă de procesare din fabricaţia unui produs biologic, se vor folosi următoarele categorii de produse. Fabricaţia substanţei biologice poate fi parte a etapelor de proces din fabricaţia unui produs biologic finit şi aceste operaţii ar trebui incluse în această secţiune, după caz. Atunci când operaţiile autorizate includ şi fabricaţia formei dozate a produsului biologic, în formatul autorizaţiei trebuie selectată de asemenea şi forma farmaceutică respectivă (de ex. 1.1.1.2 liofilizate).

Produse din sânge

Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate pentru produse biologice care conţin o substanţă activă izolată din sânge. Exemple de astfel de produse includ albumina, Factorul plasmatic VIII sau imunoglobuline izolate din sânge. Procesarea Factorului VIII care este fabricat prin metode de biotehnologie nu intră în această categorie. Pentru un medicament de uz uman, etapele de fabricaţie a unui produs din sânge care se includ într-o autorizaţie de fabricaţie sunt cele care nu sunt acoperite de Legea nr. 282/2005 privind organizarea activităţii de transfuzie sanguină, donarea de sânge şi componente sanguine de origine umană, precum şi asigurarea calităţii şi securităţii sanitare, în vederea utilizarii lor terapeutice, cu modificările şi completările ulterioare.

Produse imunologice

Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate pentru fabricaţia produselor biologice care au un mecanism de acţiune imunologic (de ex. vaccinuri).

Produse pentru terapia celulară

Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate pentru fabricaţia produselor pentru terapia celulară. Etapele din fabricaţia produselor pentru terapia celulară care se includ într-o autorizaţie de fabricaţie sunt cele care nu sunt acoperite de Ordinul nr. 1763/2007 privind stabilirea cerinţelor tehnice pentru donarea, prelevarea, testarea, procesarea, conservarea, distribuirea, codificarea şi trasabilitatea ţesuturilor şi celulelor de origine umană utilizate în scopuri terapeutice, precum şi notificarea incidentelor adverse severe şi a reacţiilor adverse grave survenite în timpul transplantării lor, cu modificările şi completările ulterioare.

Produse pentru terapia genica

Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate pentru fabricaţia produselor pentru terapia genică. Etapele din fabricaţia produselor pentru terapia genică, care se includ într-o autorizaţie de fabricaţie, sunt cele care nu sunt acoperite de Ordinul nr. 1763/2007 privind stabilirea cerinţelor tehnice pentru donarea, prelevarea, testarea, procesarea, conservarea, distribuirea, codificarea şi trasabilitatea ţesuturilor şi celulelor de origine umană utilizate în scopuri terapeutice, precum şi notificarea incidentelor adverse severe şi a reacţiilor adverse grave survenite în timpul transplantării lor, cu modificările şi completările ulterioare.

Produse obţinute prin biotehnologie

Biotehnologia include utilizarea celulelor modificate genetic provenite de la mamifere sau microorganisme (de ex. bacterii sau drojdii) sau substanţe biologice (de ex. enzime), în fabricaţia unui produs biologic. Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate în legătură cu fabricaţia prin biotehnologie a produselor.

Produse extrase din ţesuturi umane sau animale

Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate pentru fabricaţia unui produs biologic care conţine substanţe active provenite din surse umane sau animale (celule, ţesuturi, fluide), cu excepţia sângelui.

Produse obţinute prin inginerie tisulara

Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate pentru fabricaţia produselor obţinute prin inginerie tisulara.

Alte medicamente biologice (se va specifica)

Această categorie se va selecta în cazul operaţiilor de procesare efectuate în legătură cu fabricaţia unui produs biologic care conţine o substanţă biologică activă care nu se încadrează în categoriile precedente

1.3.1.1. Produse din sânge
Blood products
1.3.1.2. Produse imunologice
Immunological products
1.3.1.3. Produse pentru terapia celulară
Cell therapy products
1.3.1.4. Produse pentru terapia genică
Gene therapy products
1.3.1.5. Produse obţinute prin biotehnologie
Biotechnology products
1.3.1.6. Produse extrase din ţesuturi umane sau animale
Human or animal extracted products
1.3.1.7. Produse obţinute prin inginerie tisulară
Tissue engineered products
1.3.1.8. Alte medicamente biologice <se va completa>
Other biological medicinal products <free text>

1.3.2. Certificarea seriei (lista tipurilor de produse)
Batch certification (list of product types)

Această secţiune se va completa cu informaţii privind certificarea de către persoana calificată, a formei dozate finite a unui produs biologic. De asemenea, trebuie completate punctele 1.1.3 sau 1.2.2, după caz, pentru a preciza tipul de formă dozată care se certifică.

1.3.2.1. Produse din sânge
Blood products
1.3.2.2. Produse imunologice
Immunological products
1.3.2.3. Produse pentru terapia celulară
Cell therapy products
1.3.2.4. Produse pentru terapia genică
Gene therapy products
1.3.2.5. Produse obţinute prin biotehnologie
Biotechnology products
1.3.2.6. Produse extrase din ţesuturi umane sau animale
Human or animal extracted products
1.3.2.7. Produse obţinute prin inginerie tisulară
Tissue engineered products
1.3.2.8. Alte medicamente biologice <se va completa>
Other biological medicinal products <free text>

1.4	**Alte produse sau activităţi de procesare** ***Other products or processing activity***
	Notă: atunci când un fabricant efectuează etape de procesare pentru forme dozate din plante sau homeopate (de ex. comprimate), trebuie să se completeze formele dozate relevante (secţiunile 1.1 - 1.2), pe lângă secţiunea de mai jos. Atunci când locul de fabricaţie se certifică numai pentru operaţii de fabricaţie pentru produse din plante sau homeopate, trebuie introdusă o observaţie pentru clarificarea formelor dozate (de ex. "numai produse din plante" sau "numai produse homeopate").
	1.4.1. Fabricaţie de: *Manufacture of*: 1.4.1.1. Produse din plante *Herbal products* 1.4.1.2. Produse homeopate *Homoeopathic products* 1.4.1.3. Altele <se va completa> *Other <free text>*
	1.4.2. Sterilizarea substanţelor active/excipienţilor/produselor finite *Sterilisation of active substances/excipients/finished product:*
	Această secţiune se va completa atunci când aceste activităţi de sterilizare nu se efectuează ca parte a fabricaţiei unei forme dozate (de exemplu, când deţinătorul autorizaţiei de fabricaţie este o unitate care efectuează sterilizarea pe bază de contract şi sterilizează cu radiaţii Gamma, pentru alţi fabricanţi).
	1.4.2.1. prin filtrare *Filtration* 1.4.2.2. cu căldură uscată *Dry heat* 1.4.2.3. cu căldură umedă *Moist heat* 1.4.2.4. chimică *Chemical* 1.4.2.5. cu radiaţii Gamma *Gamma irradiation* 1.4.2.6. prin bombardare cu electroni *Electron beam*
	1.4.3. Altele <se va completa> *Other <free text>*
	<u>Exemple de activităţi care să fie incluse la punctul 1.4.3</u> "Depozitare" De ex. activitatea "depozitare" va fi menţionată aici, când un loc de fabricaţie efectuează numai certificarea şi depozitarea medicamentelor. De asemenea, la acest punct se poate menţiona păstrarea probelor pentru studiile de stabilitate, când această activitate se desfăşoară la locul de fabricaţie certificat. "Fabricaţia de excipienţi" Se va preciza, de asemenea, denumirea excipientului inclus în domeniul certificatului BPF. În secţiunea de "observaţii pentru clarificare" se vor da detalii privind tipul excipientului şi tipul operaţiilor de fabricaţie.

1.5	**Ambalare** ***Packaging***
	1.5.1. Ambalare primară *Primary packing* Se înţelege că ambalarea primară a unui produs steril este inclusă în operaţiile de procesare din secţiunea 1.1, pentru un produs steril, cu excepţia situaţiei în care se precizează altfel în secţiunea de "observaţii pentru clarificare", referitor la forma dozată respectivă. 1.5.1.1. Capsule *Capsules, hard shell* 1.5.1.2. Capsule moi *Capsules, soft shell* 1.5.1.3. Gume masticabile *Chewing gums* 1.5.1.4. Matrici impregnate *Impregnated matrices* 1.5.1.5. Lichide pentru uz extern *Liquids for external use* 1.5.1.6. Lichide pentru uz intern *Liquids for internal use* 1.5.1.7. Gaze medicinale *Medicinal gases* 1.5.1.8. Alte forme solide dozate *Other solid dosage forms* 1.5.1.9. Preparate presurizate *Pressurised preparations* 1.5.1.10. Generatoare de radionuclizi *Radionuclide generators* 1.5.1.11. Semisolide *Semi-solids* 1.5.1.12. Supozitoare *Suppositories* 1.5.1.13. Comprimate *Tablets* 1.5.1.14. Sisteme terapeutice transdermice *Transdermal patches* 1.5.1.15. Alte medicamente nesterile <se va completa> *Other non-sterile medicinal products <free text>* Exemple de activităţi care să fie incluse la punctul 1.5.1.15 "Alte medicamente nesterile". Dacă un loc de fabricaţie certificat efectuează ambalare primară, fără fabricaţia propriu-zisă a formei dozate care ulterior este sterilizată (de ex. pentru implanturi), trebuie să se introducă o precizare la punctul 1.5.1.15 "Alte medicamente nesterile", ca în exemplul de mai jos: "Ambalare primară pentru *(denumirea formei dozate)* care se sterilizează final*"*
	1.5.2. Ambalare secundară *Secondary packing* Când se autorizează ambalarea secundară, se înţelege că se aplică tuturor formelor dozate, cu excepţia situaţiei când se precizează altfel în rubrica de "observaţii pentru clarificare".
1.6	**Teste pentru controlul calităţii** ***Quality control testing*** La acest punct se vor preciza tipurile de teste incluse în domeniul certificatului BPF.

	1.6.1. Microbiologice: sterilitate *Microbiological: sterility*
	1.6.2. Microbiologice: fără testul de sterilitate *Microbiological: non-sterility*
	1.6.3. Fizico-chimice *Chemical/Physical*
	1.6.4. Biologice *Biological*

Orice restricţii sau observaţii care să clarifice domeniul acestor operaţii de fabricaţie:

În cazul unei restricţii sau al unei observaţii pentru clarificare este necesar să se precizeze referinţa numerică la punctele din formatul Certificatului BPF cărora li se aplică, cu excepţia cazului când o observaţie pentru clarificare se aplică la modul general pentru activităţile locului de fabricaţie.

La introducerea observaţiilor se poate stabili caracterul public sau confidential al acestora. Observaţiile confidenţiale sunt vizibile numai pentru Autorităţile Competente (utilizatori înregistraţi), în tip ce observaţiile cu caracter public pot fi vizualizate de oricine.

Observaţiile pentru clarificare care prelungesc sau restricţionează perioada de valabilitate a unui certificat BPF trebuie introduse în secţiunea de observaţii cu caracter public.

2. IMPORTUL MEDICAMENTELOR* ***IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS****	
2.1	**Teste pentru controlul calităţii medicamentelor importate** ***Quality control testing of imported medicinal products*** La acest punct se vor preciza tipurile de teste autorizate, atunci când o unitate efectuează, la un loc de testare din SEE, teste de controlul calităţii pentru produsele importate. Când este cazul, această secţiune trebuie completată, chiar dacă s-au introdus informaţii la punctul 1.6.
	2.1.1. Microbiologice: sterilitate *Microbiological: sterility*
	2.1.2. Microbiologice: fără testul de sterilitate *Microbiological: non-sterility*
	2.1.3. Fizico-chimice *Chemical/Physical*
	2.1.4. Biologice *Biological*
2.2	**Certificarea seriei medicamentelor importate** ***Batch certification of imported medicinal products*** Această secţiune se va completa atunci când unitatea efectuează, la un loc de testare din SEE, certificarea seriei pentru un produs finit importat sau pentru o formă dozată vrac care va fi ambalată după import. Dacă locul de fabricaţie certificat este şi locul unde se face importul fizic, se va completa şi punctul 2.3.1. În cazul fabricanţilor de **MIC** (Anexa 2), certificarea seriei pentru produsele **comparatoare** importate trebuie să se precizeze printr-o observaţie de clarificare în legătură cu una din categoriile de produse de mai jos.
	2.2.1. Produse sterile *Sterile Products* 2.2.1.1. preparate aseptic *Aseptically prepared* 2.2.1.2. sterilizate final *Terminally sterilised*

	2.2.2. Produse nesterile *Non-sterile products*
	2.2.3. Medicamente biologice *Biological medicinal products* La punctul 2.2.1 sau 2.2.2 se va preciza forma dozată relevantă, suplimentar faţă de categoria de produs biologic de mai jos. 2.2.3.1. Produse din sânge *Blood products* 2.2.3.2. Produse imunologice *Immunological products* 2.2.3.3. Produse pentru terapia celulară *Cell therapy products* 2.2.3.4. Produse pentru terapia genică *Gene therapy products* 2.2.3.5. Produse obţinute prin biotehnologie . *Biotechnology products* 2.2.3.6. Produse extrase din ţesuturi umane sau animale *Human or animal extracted products* 2.2.3.7. Produse obţinute prin inginerie tisulară *Tissue engineered products* 2.2.3.8. Alte medicamente biologice <se va completa> *Other biological medicinal products <free text >*
2.3	***Alte activităţi de import*** ***Other importation activities***
	2.3.1 Locul fizic al importului *Site of physical importation* Completarea acestui punct presupune că locul este certificat să primească şi să depoziteze produse importate, în aşteptarea certificării de către persoana calificată. Certificarea trebuie identificată separat, corespunzător categoriilor de produse de la punctul 2.2.
	2.3.2 Import de produse intermediare care vor fi supuse unor procesări ulterioare *Importation of intermediate which undergoes further processing* Trebuie specificat tipul produsului intermediar – de ex. granulat, substanţă activă sterilă, produs biologic fabricat parţial.
	2.3.3 Altele <se va completa> *Other <free text>*

Orice restricţii sau observaţii care să clarifice domeniul acoperit acestor operaţii certificate:
Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these Importation operations:

În cazul unei restricţii sau al unei observaţii pentru clarificare, este necesar să se precizeze referinţa numerică la punctele din formatul Certificatului BPF cărora li se aplică, cu excepţia cazului când o observaţie pentru clarificare se aplică la modul general pentru activităţile locului de fabricaţie.

La introducerea observaţiilor se poate stabili caracterul public sau confidential al acestora. Observaţiile confidenţiale sunt vizibile numai pentru Autorităţile Competente (utilizatori înregistraţi), în timp ce observaţiile cu caracter public pot fi vizualizate de oricine.

Observaţiile pentru clarificare care prelungesc sau restricţionează perioada de valabilitate a unui certificat BPF trebuie introduse în secţiunea de observaţii cu caracter public.

3. OPERAŢII DE FABRICAŢIE – SUBSTANŢE ACTIVE

MANUFACTURING OPERATIONS – ACTIVE SUBSTANCES

Substanţa(substanţe) activă(active):

Active substance(s):

Trebuie să se precizeze denumirea substanţei active care se fabrică la acest loc de fabricaţie, iar la punctele 3.1 – 3.5 să se precizeze operaţiile de fabricaţie care se certifică în legătură cu respectiva substanţă activă. Acest mod de lucru trebuie repetat pentru fiecare substanţă activă fabricată la acest loc de fabricaţie.
Dacă la locul de fabricaţie se fabrică un intermediar pentru o substanţă activă, se va utiliza termenul "intermediar(i) pentru substanţă activă", cu precizarea operaţiilor de fabricaţie care se certifică, conform celor de mai sus. Denumirea intermediarului (intermediarilor) pentru substanţă activă se va (vor) preciza ca observaţie pentru clarificare.

Testare pentru eliberare în timp real
Dacă un fabricant este certificat BPF să efectueze testare pentru eliberare în timp real, în locul unuia sau mai multor teste pentru produsul finit, acest aspect trebuie precizat în secţiunea "observaţii pentru clarificare", în legătură cu substanţa activă respectivă. Tipul de testare autorizat pentru eliberare în timp real trebuie, de asemenea, identificat în secţiunea "observaţii pentru clarificare".

3.1 Fabricaţia de substanţe active prin sinteză chimică

Manufacture of Active substance by chemical synthesis

La punctul 3.1.1. trebuie specificată orice etapă de fabricaţie, de la materiile prime pentru substanţa activă, până la etapa de dinainte de fabricaţia sustanţei active brute.

3.1.1 Fabricaţie de intermediari de substanţă activă
Manufacture of active substance intermediates
3.1.2 Fabricaţie de substanţe active brute
Manufacture of crude active substance
3.1.3 Etape de formare de săruri/purificare : <se va completa> (de ex. cristalizare)
Salt formation/purification steps: <free text> (e.g. crystallization)
3.1.4 Altele <se va completa>
Other <free text>

3.2 Extracţia de substanţe active din surse naturale

Extraction of Active Substance from natural sources

Punctele 3.2.1, 3.2.2 şi 3.2.3 se vor completa atunci când autoritatea care certifică nu consideră că respectivele activităţi reprezintă fabricaţie parţială pentru un medicament şi, prin urmare, nu sunt incluse în secţiunea 1.3 a certificatului BPF.
Punctul 3.2.5 se referă la modificarea fizică sau chimică a substanţei active extrase. Activităţi precum uscarea sau măcinarea sunt evidenţiate în secţiunea privind Etape generale finale (3.5).
Termenul "extracţie" utilizat în titlul acestei secţiuni este unul general, care cuprinde mai multe metode prin care o substanţă activă poate fi izolată dintr-o sursă naturală. De exemplu:
- extracţia unei substanţe vegetale din plante, trebuie inclusă la punctul 3.2.1.
- purificarea unui extract vegetal prin distilare sau fracţionare trebuie inclusă la punctul 3.2.6, împreună cu o referinţă la sursa vegetală din care s-a obţinut extractul (3.2.1.).
- fabricaţia unei substanţe active gaz, printr-un proces de separare a aerului trebuie inclusă la punctul 3.2.7.

	3.2.1 Extracţia de substanţe din surse vegetale *Extraction of substance from plant source* *3.2.2 Extracţia de substanţe din surse animale* *Extraction of substance from animal source* *3.2.3 Extracţia de substanţe din surse umane* *Extraction of substance from human source* *3.2.4 Extracţia de substanţe din surse minerale* *Extraction of substance from mineral source* *3.2.5 Modificarea substanţelor extrase <se va specifica sursa 1,2,3,4>* *Modification of extracted substance <specify source 1,2,3,4>* *3.2.6 Purificarea substanţelor extrase < se va specifica sursa 1,2,3,4>* *Purification of extracted substance <specify source 1,2,3,4 >* *3.2.7 Altele <se va completa>* *Other <free text>*
3.3	**Fabricaţie de substanţe active prin procese biologice** ***Manufacture of Active Substance using Biological Processes*** Această secţiune se completează când se consideră că activităţile de fabricaţie pentru o substanţă activă biologică nu sunt cuprinse în secţiunea 1.3 a certificatului BPF.
	3.3.1 Fermentare *Fermentation* *3.3.2 Culturi celulare <se va specifica tipul celulelor> (de ex. e.g. de mamifere / bacteriene)* *Cell Culture <specify cell type> (e.g. mammalian / bacterial)* *3.3.3 Izolare/Purificare* *Isolation / Purification* *3.3.4 Modificare* *Modification* *3.3.5 Altele <se va completa>* *Other <free text>*
3.4	**Fabricaţie de substanţe active sterile (secţiunile 3.1, 3.2, 3.3 vor fi completate după caz)** ***Manufacture of sterile active substance (sections 3.1, 3.2, 3.3 to be completed as applicable)*** Această secţiune se completează la certificarea acelor etape din procesul de fabricaţie prin care o substanţă activă devine sterilă. Dacă Autoritatea competentă că etapele prin care o substanţă activă devine sterilă reprezintă fabricaţie perţială pentru un medicament, se va completa adecvat Secţiunea 1.1. a certificatului BPF.
	3.4.1 Preparate aseptic *Aseptically prepared* *3.4.2 Sterilizate final* *Terminally sterilised*
3.5	**Etape generale finale** ***General Finishing Steps***
	3.5.1 Etape de procesare fizică <se va specifica> (de ex. uscare, măcinare/micronizare, sitare) *Physical processing steps < specify > (e.g. drying, milling / micronisation, sieving)* *3.5.2 Ambalare primară (ambalarea/sigilarea substanţei active într-un material de ambalare care este în contact direct cu substanţa)* *Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)* *3.5.3 Ambalare secundară (punerea ambalajului primar sigilat într-un ambalaj secundar sau recipient. Aceasta include orice etichetare a materialului care poate fi utilizată pentru identificarea şi trasabilitatea (număr de serie) substanţei active)* *Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)* *3.5.4 Altele <se va completa> (pentru operaţii care nu sunt descrise mai sus)* *Other <free text> (for operations not described above)*

3.6	**Teste pentru controlul calităţii**
	Această secţiune trebuie completată cu testele pentru controlul calităţii substanţelor active sau intermediarilor de substanţe active care sunt fabricate/fabricaţi la locul respectiv. Această secţiune trebuie completată chiar dacă s-au făcut menţiunile necesare în secţiunile 1.6 şi 2.1, cu privire la medicamentele fabricate la acelaşi loc de fabricaţie. Se consideră că un loc de fabricaţie care este certificat BPF pentru activităţile de la punctul 3.6.3, este implicit certificat BPF pentru alte activităţi de testare microbiologică (fără testul de sterilitate) (de exemplu, activităţile de la punctul 3.6.2), dacă nu există prevederi contrarii în secţiunea "observaţii pentru clarificare".
	3.6.1 Testare fizico-chimică *Physical/Chemical testing* *3.6.2 Testare microbiologică (fără testul de sterilitate)* *Microbiological testing (excluding sterility testing)* *3.6.3 Testare microbiologică (inclusiv testul de sterilitate)* *Microbiological testing (including sterility testing)* *3.6.4 Testare biologică* *Biological Testing*

4. ALTE ACTIVITĂŢI – SUBSTANŢE ACTIVE
OTHER ACTIVITIES – ACTIVE SUBSTANCES
<se va completa>
<free text>

Această secţiune se va complete pentru activităţile care nu sunt descrise mai sus. Pentru fiecare activitate inclusă aici, se va furniza o descriere.

Orice restricţii sau observaţii care să clarifice domeniul acoperit de acest certificat:
Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this certificate:

În cazul unei restricţii sau al unei observaţii pentru clarificare, este necesar să se precizeze referinţa numerică la punctele din formatul Certificatului BPF cărora li se aplică, cu excepţia cazului când o observaţie pentru clarificare se aplică la modul general pentru activităţile locului de fabricaţie. Când observaţiile se referă la o anumită substanţă active, denumirea acesteia trenuie precizată, împreună cu referinţa numerică la activităţile corespunzătoare.

La introducerea observaţiilor se poate stabili caracterul public sau confidential al acestora. Observaţiile confidenţiale sunt vizibile numai pentru Autorităţile Competente (utilizatori înregistraţi), în timp ce observaţiile cu caracter public pot fi vizualizate de oricine.

Observaţiile pentru clarificare care prelungesc sau restricţionează perioada de valabilitate a unui certificat BPF trebuie introduse în secţiunea de observaţii cu caracter public.

HOTĂRÂREA

Nr. 5/26.02.2015
privind adoptarea Procedurii de emitere şi actualizare a certificatelor de bună practică de distribuţie angro pentru medicamente de uz uman

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se adoptă Procedura de emitere şi actualizare a certificatelor de bună practică de distribuţie angro pentru medicamente de uz uman**,** conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

Procedura
privind emiterea şi actualizarea certificatelor de bună practică de distribuţie angro pentru medicamente de uz uman

CAPITOLUL I
Introducere

Art. 1. – Prezenta procedură este o traducere în limba română şi o adaptare a documentului privind procedura de emitere şi actualizare a certificatelor de bună practică de distribuţie angro a medicamentelor de uz uman EMA/572454/2014 Rev 17 publicat de Agenţia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA).

Art. 2. – Art. 823 alin. (5) din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare prevede ca în termen de 90 de zile de la data efectuării unei inspecţii să se emită un certificat BPD distribuitorului angro dacă acesta funcţionează în conformitate cu principiile şi liniile directoare ale BPD aşa cum sunt ele prevăzute de legislaţie.

Art. 3. – (1) Certificatul BPD emis sau informaţia care indică faptul că un distribuitor angro nu respectă BPD, trebuie introduse în baza de date a Uniunii Europene, în conformitate cu prevederile art. 823 alin. (6) din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare.

(2) Cerinţa se aplică indiferent dacă inspecţiile sunt neanunţate sau de rutină.

Art. 4. – Prezentul ghid are ca scop interpretarea aspectelor referitoare la responsabilităţile ce revin autorităţilor competente privind emiterea, reînnoirea şi actualizarea certificatelor BPD.

CAPITOLUL II
Utilizarea certificatelor

Art. 5. – (1) Certificatele BPD se eliberează în scopul confirmării către un distribuitor angro a concluziei generale a unei inspecţii în ceea ce priveşte conformitatea cu BPD.

(2) În cadrul Spaţiului Economic European (SEE), certificatele BPD nu înlocuiesc confirmarea deţinerii unei autorizaţii de distribuţie angro.

CAPITOLUL III
Situaţiile în care trebuie emise certificatele BPD şi introduse în baza de date a Uniunii Europene

III. 1 **Responsabilitatea emiterii certificatelor BPD**

Art. 6. – Responsabilitatea emiterii certificatelor BPD şi introducerea lor în baza de date a Uniunii Europene aparţine autorităţii competente.

Art. 7. – În urma fiecărei inspecţii relevante, trebuie întocmit de către inspectorul responsabil sau echipa de inspecţie un raport în acord cu formatul comunitar, care trebuie să conţină o concluzie clară cu privire la conformitatea sau neconformitatea distribuitorului angro cu principiile şi ghidul BPD aşa cum sunt ele definite în legislaţia comunitară.

Art. 8. – Când este cazul, în termen de 90 zile de la ultima zi de inspecţie, autoritatea competentă trebuie sa emită distribuitorului angro care a fost inspectat un certificat BPD în acord cu formatul comunitar; în caz de neconformitate cu BPD se aplică procedura comunitară relevantă.

Art. 9. – Fiecare certificat trebuie sa includă o referinţă care să permită trasabilitatea la inspectoratul care l-a emis, astfel încât inspectoratul să poată răspunde prompt la întrebări referitoare la autenticitatea sa.

Art. 10. – La solicitarea unui distribuitor angro se pot emite duplicate ale certificatelor BPD valide.

III. 2 **Circumstanţe în care emiterea unui certificat BPD poate să nu fie aplicabilă (altele decât în cazul neconformităţii cu BPD)**

Art. 11. – Dacă scopul unei anumite vizite la un loc de distribuţie angro nu este în principal evaluarea conformităţii cu BPD, motiv pentru care nu este prevăzută emiterea unui certificat BPD, atunci acest lucru trebuie clar precizat respectivului distribuitor angro.

Art. 12. – Emiterea unui certificat BPD poate să nu fie adecvată ca urmare a unei inspecţii efectuate la cerere sau a unei variaţii pentru o autorizaţie de distribuţie angro, chiar dacă rezultatul inspecţiei este pozitiv cu privire la solicitare, în special atunci când aprobarea se bazează mai mult pe planuri şi angajamente decât pe inspectarea directă a facilităţilor şi operaţiilor.

Art. 13. – (1) În mod normal, o inspecţie se efectuează într-o singură vizită într-un anumit număr de zile consecutive, dar poate fi împărţită şi într-un număr de vizite separate.

(2) Cu condiţia ca vizitele consecutive să aibă loc într-o perioadă de timp rezonabilă faţă de prima vizită, aşa cum se decide prin proceduri naţionale, vizitele individuale pot, în ansamblu, să fie considerate ca o singură inspecţie pentru care va fi emis un singur certificat în 90 zile de la ultima zi a ultimei vizite.

(3) Distribuitorul angro trebuie informat anticipat cu privire la acest lucru.

III.3 **Scopul certificatelor individuale**

Art. 14. – (1) Certificatul trebuie să includă toate operaţiile care se constată că sunt conforme cu BPD ca rezultat al unei inspecţii.

(2) Pentru a facilita introducerea informaţiilor şi pentru a limita datele care trebuie completate (text liber), baza de date a Uniunii Europene conţine fraze standard care acoperă situaţiile cele mai întâlnite.

III.4 **Responsabilitatea privind introducerea datelor în baza de date a Uniunii Europene**

Art. 15. – Autoritatea de supraveghere poate introduce datele certificatului în baza de date a Uniunii Europene înaintea sau la momentul emiterii certificatului către distribuitorul angro sau cât de curând posibil ulterior; informaţiile introduse în baza de date vor avea statutul de proiect, valid sau retras.

CAPITOLUL IV

Neconformitatea cu BPD

Art. 16. – O procedura comunitară separată se referă la tratarea neconformitaţilor.

CAPITOLUL V

Reînnoirea şi actualizarea certificatelor BPD

Art. 17. – (1) Certificatul însuşi nu va fi reînnoit deoarece este o declaraţie a statutului privind conformitatea cu BPD la un anumit moment, în conexiune cu un rezultat satisfăcător al unei inspecţii.

(2) Dacă este cazul, la o inspecţie următoare se va emite un certificat nou.

(3) Introducerea de informaţii în baza de date a Uniunii Europene cere totuşi o abordare diferită.

Art. 18. – Baza de date a Uniunii Europene solicită statului membru care introduce noi informaţii să decidă dacă noul certificat înlocuieşte datele existente pentru locul respectiv, într-un astfel de caz fiind necesară luarea deciziei de retragere a informaţiei expirate, sau, dacă informaţia este în plus faţă de o informaţie deja existentă, informaţia care este suplimentată trebuie să rămînă în baza de date.

Art. 19. – (1) Totuşi, uneori este necesar să se menţină unele dintre informaţiile existente dacă acestea nu sunt depăşite ca urmare a unei noi inspecţii.

(2) Aceasta se poate întâmpla, de exemplu, atunci când cea mai nouă inspecţie nu acoperă întregul domeniu acoperit de inspecţia anterioară; într-un asemenea caz, trebuie procedat astfel:

a) se retrage certificatului existent (sau retragerea lui de către autoritatea care l-a emis iniţial) şi se re-emitere, eliminând informaţiile depăşite, dar păstrând data de inspecţie originală.

b) se emite un nou certificat cu noile informaţii şi cu cea mai recentă dată de inspecţie.

Actulizări administrative şi reemiteri

Art. 20. – (1) Un certificat actualizat poate fi emis unui distribuitor angro şi introdus în baza de date a Uniunii Europene de către autoritatea care a emis ultimul certificat la solicitarea distribuitorului angro, atunci când apar modificări administrative care afectează detaliile care apar pe certificat şi atunci când autoritatea competentă decide că nu este necesară o reinspecţie; un exemplu în acest sens este o schimbare apărută în numele distribuitorului angro.

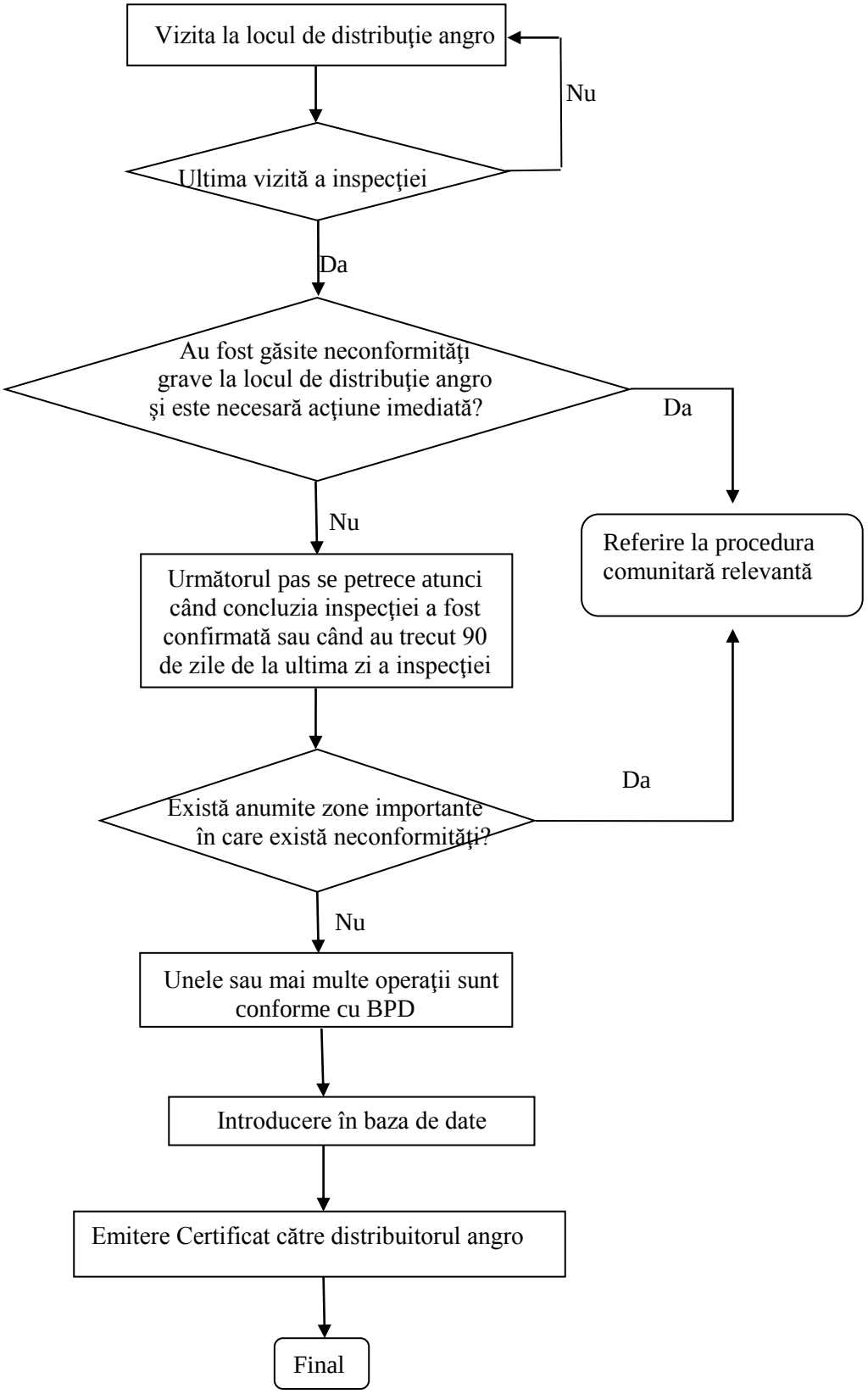
(2) Noul certificat îl va înlocui pe cel existent, dar va păstra data de inspecţie originală, deoarece o nouă inspecţie nu a avut loc.

CAPITOLUL VI

Închiderea unui loc de distribuţie angro

Art. 21. – Statele membre trebuie să ia toate măsurile pentru a se asigura ca atunci când există un loc de distribuţie angro asupra căruia supravegherea sa încetează să mai opereze, orice certificat BPD este scos din baza de date a Uniunii Europene, împreună cu autorizaţia sa de distribuţie angro şi cu informaţiile privind neconformitatea.

Anexă


Vizita la locul de distribuţie angro
Nu
Ultima vizită a inspecţiei
Da
Au fost găsite neconformităţi grave la locul de distribuţie angro şi este necesară acţiune imediată?
Da
Referire la procedura comunitară relevantă
Nu
Următorul pas se petrece atunci când concluzia inspecţiei a fost confirmată sau când au trecut 90 de zile de la ultima zi a inspecţiei
Există anumite zone importante în care există neconformităţi?
Da
Nu
Unele sau mai multe operaţii sunt conforme cu BPD
Introducere în baza de date
Emitere Certificat către distribuitorul angro
Final

HOTĂRÂREA

Nr. 6/26.02.2015

privind adoptarea Ghidului referitor la situaţiile în care este oportună efectuarea de către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale a inspecţiilor la localurile fabricanţilor, importatorilor şi distribuitorilor de substanţe active şi la localurile fabricanţilor şi importatorilor de excipienţi folosiţi ca materii prime

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se adoptă Ghidul privind situaţiile în care este oportună efectuarea de către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale a inspecţiilor la localurile fabricanţilor, importatorilor şi distribuitorilor de substanţe active şi la localurile fabricanţilor şi importatorilor de excipienţi folosiţi ca materii prime, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. – La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se anulează Hotărârea Consiliului ştiinţific nr. 55/15.12.2006 privind aprobarea Ghidului privind situaţiile în care este oportună efectuarea de către Agenţia Naţională a Medicamentului a inspecţiilor la localurile fabricanţilor de substanţe active folosite ca materii prime.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

GHID

privind situaţiile în care este oportună efectuarea de către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale a inspecţiilor la localurile fabricanţilor, importatorilor şi distribuitorilor de substanţe active şi la localurile fabricanţilor şi importatorilor de excipienţi folosiţi ca materii prime

CAPITOLUL I
INTRODUCERE

Art. 1. – (1) Prezentul ghid este o traducere în limba română şi o adaptare a Ghidului privind situaţiile în care este oportună efectuarea de către autorităţile competente a inspecţiilor la localurile fabricanţilor, importatorilor şi distribuitorilor de substanţe active şi la localurile fabricanţilor şi importatorilor de excipienţi folosiţi ca materii prime, EMA/572454/2014 Rev 17, elaborat de Agenţia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA), în baza prevederilor Directivei 2001/83/CE actualizate.

(2) Legea nr. 95/2006 care transpune Directiva 2001/83/CE în legislaţia din România a fost modificată în acord cu amendamentele aduse Directivei, pentru a permite inspectarea de către ANMDM, în anumite situaţii, a localurilor folosite pentru fabricaţia, importul şi distribuţia substanţelor active; prevederile Directivei 2011/62/UE referitoare la medicamentele falsificate au avut un impact major asupra Directiva 2001/83/CE: au fost introduse numeroase cerinţe suplimentare privind substanţele active şi excipienţii, pentru a preveni intrarea medicamentelor falsificate în lanţul legal de furnizare a medicamentelor, ceea ce a condus la revizuirea prezentului Ghid.

(3) Art. 823 alin. (1^2) din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare prevede ca ANMDM să dispună de un sistem de supraveghere care include inspecţii cu o frecvenţă adecvată, în funcţie de risc, la spaţiile care aparţin producătorilor, importatorilor sau ale distribuitorilor de substanţe active care se află pe teritoriul său, precum şi monitorizarea eficientă a acestora; pentru dezvoltarea şi implementarea propriului program de inspecţii, ANMDM va utiliza ghidul comunitar privind aprobarea modelului de planificare a inspecţiilor la fabricanţii de medicamente, pe baza evaluării riscului.

CAPITOLUL II
SCOP

Art. 2. – (1) Scopul prezentului ghid este de a stimula uniformitatea deciziilor cu privire la cazurile în care este oportună efectuarea unei inspecţii (suplimentare) la o companie care fabrică, importă sau distribuie substanţe active şi fabrică sau importă excipienţi.

(2) Reambalarea sau reetichetarea substanţelor active şi excipienţilor, sunt considerate activităţi de fabricaţie.

CAPITOLUL III
DOMENIU DE APLICARE

Art. 3. - (1) Domeniul de aplicare al prezentului ghid cuprinde activităţile de inspecţie ale ANMDM, în legătură cu fabricanţii şi importatorii de substanţe active, privind provenienţa şi utilizarea acestora (fabricarea medicamentelor de uz uman).

(2) Prezentul ghid se aplică substanţelor active fabricate în Spaţiul Economic European (SEE) şi în afara acestuia.

(3) Domeniul de aplicare include, de asemenea, activităţile desfăşurate de distribuitorii de substanţe active, precum şi activităţile fabricanţilor şi importatorilor de excipienţi.

Art. 4. - Când există un Acord de Recunoaştere Mutuală (ARM) sau un Acord privind evaluarea conformităţii şi acceptarea produselor industriale (AECA) care cuprinde buna practică de fabricaţie (BPF) pentru substanţe active, şi când există concordanţă cu prevederile acordului, inspecţiile efectuate de către autoritatea parteneră ARM vor substitui inspecţiile efectuate de către ANMDM.

CAPITOLUL IV

PRINCIPIU

Art. 5.- (1) ANMDM trebuie să se asigure că fabricaţia şi distribuţia medicamentelor se efectuează conform principiilor BPF şi că deţinătorii autorizaţiilor de fabricaţie folosesc ca materii prime numai substanţe active care au fost fabricate şi distribuite în conformitate cu BPF şi BPD pentru substanţe active folosite ca materii prime; suplimentar, deţinătorii autorizaţiilor de fabricaţie pentru medicamente de uz uman trebuie să demonstreze, pe baza evaluării riscului documentată, că excipienţii sunt adecvaţi pentru utilizare, stabilind care este buna practică de fabricaţie corespunzătoare.

(2) Pe lângă activitatea de supraveghere a fabricanţilor, importatorilor şi distribuitorilor de substanţe active, desfăşurată regulat, când are temeiuri să suspecteze o neconformitate, ANMDM poate efectua inspecţii la fabricanţii sau distribuitorii de substanţe active din ţări terţe, precum şi la fabricanţii sau importatorii de excipienţi din România şi din ţări terţe.

Art. 6. - (1) Art. 754 lit. f) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare, obligă deţinătorul unei autorizaţii de fabricaţie să folosească drept materii prime numai substanţe active care au fost fabricate conform ghidului detaliat privind BPF pentru materii prime;deţinătorul autorizaţiei de fabricaţie pentru medicamente de uz uman trebuie să se asigure că excipienţii sunt adecvaţi pentru utilizare în fabricaţia medicamentelor de uz uman, stabilind care este buna practică de fabricaţie corespunzătoare; aceasta se va stabili pe baza unei evaluări a riscului documentată, în acord cu ghidurile detaliate privind buna practică de fabricaţie pentru materii prime, la care se referă art. 756 lit. d) din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare.

(2) Când se depune la ANMDM o cerere pentru autorizare de punere pe piaţă sau pentru o variaţie în vederea modificării sau adăugării unui nou fabricant de substanţă activă, este necesar ca solicitantul să includă o declaraţie din partea persoanei calificate a deţinătorului autorizaţiei de fabricaţie conform căreia substanţa sau substanţele active respective sunt fabricate în conformitate cu ghidurile detaliate privind BPF pentru materii prime, conform art. 702 alin. (4) lit i^1).

(3) Este obligatoriu ca deţinătorul autorizaţiei de fabricaţie să îşi fundamenteze o astfel de declaraţie pe baza efectuării de către el sau în numele său, a unui audit la fabricanţii/distribuitorii substanţelor active respective.

(4) Examinarea, de către inspectori, a programelor de audit folosite de deţinătorii autorizaţiei pentru efectuarea în mod regulat a auditurilor, incluzând verificarea rapoartelor de audit, este unul dintre principalele mijloace prin care ANMDM va stabili dacă deţinătorii autorizaţiei de fabricaţie respectă prevederile articolelor de mai sus.

Art. 7. - Când ANMDM concluzionează că un deţinător al autorizaţiei de fabricaţie nu şi-a îndeplinit obligaţiile în conformitate cu prevederile art. 754 lit. f) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare, poate lua măsuri împotriva acestuia şi, dacă este cazul, măsuri corespunzătoare în legătură cu medicamentele fabricate de acesta, aflate în circulaţie.

CAPITOLUL V

Autoritatea de supraveghere

Art. 8. – În cazul locurilor de fabricaţie a substanţelor active situate în SEE, autoritatea de supraveghere este autoritatea statului în care se află locul de fabricaţie; în cazul locurilor de fabricaţie a substanţelor active situate în afara SEE, statul membru care este autoritate de supraveghere pentru un medicament are şi responsabilitatea privind supravegherea şi inspecţia fabricanţilor de substanţe active asociate medicamentului respectiv.

Art. 9. – ANMDM are responsabilitatea de a verifica respectarea BPF de către locurile de fabricaţie a substanţelor active, în următoarele cazuri:

- fabricanţi de substanţe active situaţi pe teritoriul său;
- fabricanţi de substanţe active situaţi în ţări terţe, care aprovizionează fabricanţi de produse finite situaţi în România;
- fabricanţi de substanţe active situaţi în ţări terţe, care aprovizionează fabricanţi de produse finite situaţi în respectiva ţară sau într-o altă ţară terţă, care ulterior furnizează produsul finit (sau intermediarul unui produs finit) către un importator din România.

CAPITOLUL VI

EXEMPLE DE SITUAŢII CARE DECLANŞEAZĂ INSPECŢIA ANMDM

Art. 10. - (1) În prezentul capitol este prezentată o listă de exemple de situaţii în care poate fi necesară inspectarea localurilor folosite pentru fabricaţia, importul, distribuţia unei materii prime care este, la rândul ei, folosită în fabricaţia unui medicament de uz uman.

(2) Legislaţia prevede efectuarea de inspecţii neanunţate, dar nu se intenţionează ca aceasta să devină o practică de rutină, ci numai pentru situaţiile când o asemenea acţiune este adecvată.

Art. 11. - Următoarele situaţii sunt legate direct de prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII –Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare şi ale Directivei 2001/83/CE instituind un Cod comunitar al medicamentelor de uz uman actualizată:

a) când inspecţia este efectuată de ANMDM ca parte a verificării informaţiilor furnizate în sprijinul unei cereri pentru autorizare de punere pe piaţă; aceasta se poate aplica în legătură cu cererile pentru autorizare de punere pe piaţă prin procedură naţională, prin procedură de recunoaştere mutuală sau prin procedură descentralizată şi cu cererile de variaţii la autorizaţiile de punere pe piaţă existente [art. 724 lit. a) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare];

b) în timpul procesului de înregistrare a fabricanţilor, importatorilor şi distribuitorilor de substanţe active situaţi pe teritoriul României [art. 761^1 alin. (4) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare];

c) inspecţiile, inclusiv cele de urmărire, trebuie să se efectueze la localurile fabricanţilor, importatorilor, distribuitorilor de substanţe active pentru uz uman situaţi în SEE, de către fiecare stat membru teritoriul său, cu o frecvenţă adecvată, pe baza evaluării riscului [art. 823 alin. (1^2) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare];

d) când există motive (de ex. pe baza informaţiilor primite de la orice autoritate competentă, din SEE sau din afara SEE, din surse anonime, în unele cazuri) pentru a suspecta nerespectarea prevederilor legislative stabilite de Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare, se pot efectua inspecţii la localurile fabricanţilor de substanţe active situaţi în SEE şi în ţări terţe [art. 823 alin. (1^2) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare]; distribuitorii de substanţe active din SEE/ state cu care s-a încheiat un ARM, importatorii de substanţe active din SEE, fabricanţii de excipienţi din SEE şi din ţări terţe, precum şi importatorii de excipienţi din SEE pot fi inspectaţi pentru aceleaşi motive, dacă respectivele materii prime sunt destinate utilizării pentru medicamentele de uz uman.

e) când pentru o substanţă activă care se intenţionează a se importa nu există „confirmare scrisă”, în conformitate cu prevederile art. 755^1, alin. (2) lit. b) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare, iar ţara exportatoare nu se află pe lista prevăzută la art. 823^2 şi când este necesar să se asigure disponibilitatea medicamentelor de uz uman care sunt fabricate folosind acea substanţă activă [folosirea posibilităţii de a renunţa la cerinţa prevăzută la art. 755^1, alin. (2)]

f) la cererea unui alt stat membru al UE, a cărui autoritate furnizează o solicitare scrisă în care detaliază motivele pentru care este necesară inspecţia [art. 823 alin. (8) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare];

g) la cererea CE, când Comisia furnizează o solicitare scrisă în care detaliază motivele pentru care este necesară inspecţia [art. 823 alin. (8) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare];

h) la cererea EMA, în legătură cu evaluarea unui produs prin procedură centralizată sau în legătură cu probleme referitoare la aceasta, conform legislaţiei comunitare [art. 823 alin. (8) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare];

i) la cererea CE sau a EMA, în numele EDQM, pentru a verifica dacă datele depuse pentru obţinerea unui certificat de conformitate respectă monografiile din Farmacopeea Europeană [art. 111 (1c) din Directiva 2001/83/CE actualizată] sau când EDQM suspectează că există motive pentru suspendarea sau retragerea unui certificat de conformitate [art. 111 (1e) din Directiva 2001/83/CE actualizată];

j) când există un dezacord între statele membre ale UE privind concluziile unei inspecţii la un fabricant de substanţe active pentru a fi folosite ca materii prime pentru medicamente [art. 839 alin. (3) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare];

k) când CE solicită României, în calitate de stat membru neimplicat, să participe la o re-inspecţie în alt stat membru, în cazul unor opinii divergente [art. 839 alin. (3) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare];

l) la cererea unui fabricant de materii prime (substanţă activă sau excipient) situat pe teritoriul României sau într-o ţară care nu face parte din SEE şi cu care nu s-a încheiat un ARM, în funcţie de resursele sale şi de alte priorităţi; în cazul unui fabricant de substanţe active dintr-o ţară terţă, cel puţin un deţinător al unei autorizaţii de punere pe piaţă pentru care fabricantul de substanţă activă este furnizor, trebuie să fie situat în România, când se solicită efectuarea inspecţiei către ANMDM; când un fabricant de substanţe active sau excipienţi este furnizor pentru un număr de deţinători de autorizaţie de fabricaţie din România şi dintr-unul sau mai multe state membre, fabricantul de substanţe active va alege autoritatea competentă care va efectua inspecţia.

Art. 12. - (1) Următoarele cazuri sunt exemple de situaţii care pot declanşa o inspecţie, când există o suspiciune privind nerespectarea principiilor şi liniilor directoare BPF în acord cu prevederile art. 823 alin. (1) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII – Medicamentul:

a) în caz de neconformitate cu principiile şi ghidurile de bună practică de fabricaţie pentru substanţe active; aceasta poate include invocarea clauzei de salvgardare cuprinse în ARM, când ANMDM consideră că este imperativ să se efectueze o inspecţie la un fabricant de substanţe active situat pe teritoriul unui partener ARM;

b) când analiza unei probe de substanţă activă folosite ca materie primă, efectuată de către ANMDM sau în numele său, indică o neconformitate semnificativă faţă de specificaţie;

c) în urma unei raportări privind o reacţie adversă gravă şi/sau a unei retrageri a unui medicament, în care este implicată calitatea substanţei active;

d) când există suspiciuni privind autenticitatea datelor, în legătură cu o substanţă activă; aceasta va include datele depuse pentru susţinerea unei cereri de autorizare de punere pe piaţă, datele furnizate în certificatele de analiză sau informaţii privind identitatea fabricantului originar al substanţei active;

e) când, în timpul unei inspecţii la un fabricant de medicamente, se observă că au fost probleme repetate privind calitatea seriilor individuale ale unei substanţe active de la un anumit fabricant de substanţe active;

f) când se recomandă într-un raport de inspecţie, ca o consecinţă a observaţiilor dintr-o altă inspecţie sau ca o acţiune de urmărire a acestora;

g) când o specificaţie din farmacopee a fost schimbată din motive semnificative de siguranţă şi există motive de a suspecta că aceasta nu a fost implementată de fabricantul de substanţe active;

h) când la evaluarea riscului s-a identificat un impact excepţional (conform Ghidului comunitar privind aprobarea modelului de planificare a inspecţiilor la fabricanţii de medicamente, pe baza evaluării riscului), astfel:

- fără a încălca cerinţele naţionale suplimentare (autorizaţia de fabricaţie), când substanţa activă este o substanţă biologică şi fabricantul nu este supus inspecţiilor de rutină repetate (Notă: deoarece caracteristicile şi calitatea celor mai multe substanţe biologice este dependentă în mare măsură de procesul de producţie, se consideră că fabricaţia acestora face parte integrală din procesul de fabricaţie al formei dozate şi trebuie să fie supusă inspecţiei de rutină pentru medicamente);

- când s-a identificat un alt risc mare intrinsec (care reflectă complexitatea locului inspectat, a proceselor şi produselor sale, precum şi importanţa produselor şi serviciilor furnizate de locul inspectat, inclusiv din perspectiva distribuţiei) sau a unui risc mare privind conformitatea (care reflectă statutul locului inspectat privind conformitatea, imediat după cea mai recentă inspecţie de rutină) în legătură cu fabricaţia, importul sau distribuţia substanţelor active, respectiv în legătură cu fabricaţia sau importul excipienţilor.

HOTĂRÂREA

Nr. 7/26.02.2015

privind adoptarea Procedurii de efectuare a inspecţiilor de verificare a conformităţii cu buna practică de distribuţie angro pentru medicamente de uz uman

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se adoptă Procedura privind efectuarea inspecţiilor de verificare a conformităţii cu buna practică de distribuţie angro pentru medicamente de uz uman, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

PROCEDURĂ
privind efectuarea inspecţiilor de verificare a conformităţii cu buna practică de distribuţie angro pentru medicamente de uz uman

CAPITOLUL I
Introducere

Art. 1. – Prezenta procedură este o traducere în limba română şi o adaptare a documentului privind efectuarea inspecţiilor de verificare a bunei practici de distribuţie angro a medicamentelor de uz uman EMA/572454/2014 Rev 17 publicat de Agenţia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA).

Art. 2. - Scopul acestui document este de a oferi îndrumare referitoare la efectuarea inspecţiei pentru verificarea bunei practici de distribuţie angro la distribuitorii angro şi la brokerii de medicamente de uz uman, inspecţie la care se face referire în art. 823 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare, pentru a armoniza procedurile de inspecţie, frecvenţa inspecţiilor şi procedurile de urmărire, asigurând astfel o abordare consecventă de evaluare şi luare a deciziei de către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM).

CAPITOLUL II
Domeniu de aplicare

Art. 3. – (1) Acest ghid defineşte procedurile de bază care trebuie urmate de inspectori pentru pregătirea şi efectuarea inspecţiilor privind buna practică de distribuţie angro.

(2) De asemenea, ghidul oferă îndrumare privind întocmirea raportului de inspecţie care trebuie să enumere şi să clasifice toate deficienţele constatate în timpul inspecţiei; ghidul descrie emiterea unui certificat la finalizarea inspecţiei, precum şi modul de stabilire a frecvenţiei inspecţiilor.

CAPITOLUL III
Generalităţi privind inspecţiile

Art. 4. - Principalul rol al inspectorului este protejarea sănătăţii publice, în acord cu prevederile comunitare.

Art. 5. - Sarcina inspectorului este de a asigura respectarea de către distribuitorii angro şi brokeri a principiilor şi liniilor directoare BPD, în conformitate cu legislaţia.

Art. 6. - Scopul principal al inspectorului este de a stabili dacă diversele elemente ale sistemului de management al calităţii din unitatea inspectată sunt eficiente şi adecvate pentru obţinerea conformităţii cu principiile BPD.

Art. 7. - Inspectorii trebuie să contribuie la crearea unei atmosfere pozitive în timpul inspecţiei.

Art. 8. - Inspectorul trebuie să fie conştient de influenţa sa în procesele de luare a deciziilor; el trebuie să răspundă la întrebări, dar să evite să adopte rolul de consultant.

Art. 9 - (1) În funcţie de activităţile companiei se pot efectua diferite tipuri de inspecţie.

(2) Modul de efectuare a inspecţiilor poate varia în funcţie de obiectivele urmărite şi se poate concentra, de exemplu, asupra aspectelor generale ale BPD sau pe o anumită activitate desfăşurată de un distribuitor angro.

Art. 10. - (1) Inspecţiile BPD se pot efectua înainte de acordarea sau de modificarea unei autorizaţii de distribuţie angro.

(2) Inspecţiile BPD de rutină urmăresc evaluarea conformităţii cu BPD a unui loc de distribuţie.

(3) Se pot efectua inspecţii BPD – altele decât cele de rutină – pentru a verifica anumite aspecte privind conformitatea cu BPD, cum sunt: investigarea unei reclamaţii, a unei retrageri, a unei neconformităţi de calitate, în caz de neconformitate cu BPD constatată la o inspecţie anterioară sau în legătură cu produse suspecte de falsificare.

Art. 11. - Aprecierea gradului de conformitate cu BPD, făcută de inspectori la locul inspectat, este esenţială, dată fiind marea diversitate de facilităţi şi varietatea produselor manipulate la locul de distribuţie.

Art. 12. - Atitudinea consecventă a inspectorilor în evaluarea standardelor BPD ale companiilor este esenţială.

Art. 13. - Inspecţiile pot perturba activitatea obişnuită a unităţii inspectate şi de aceea inspectorii trebuie să aibă grijă să îşi desfăşoare activitatea cu atenţie şi în mod planificat.

Art. 14. - În timpul efectuării inspecţiei, inspectorii vor avea acces la informaţii confidenţiale, pe care trebuie să le trateze cu integritate şi grijă sporită.

CAPITOLUL IV
Proceduri de inspecţie

IV. 1. **Planificarea inspecţiilor**

Art. 15. - (1) ANMDM trebuie să planifice în avans inspecţiile şi să elaboreze un program.

(2) Programul trebuie să asigure respectarea frecvenţei inspecţiilor la fiecare distribuitor angro, confom planificării.

(3) ANMDM trebuie să aloce resurse suficiente, pentru a asigura realizarea programului de inspecţie într-o manieră adecvată.

IV. 2. **Pregătirea inspecţiei**:

Art. 16. - Înainte de a efectua o inspecţie, inspectorul trebuie să se familiarizeze cu compania care va fi inspectată.

Art. 17. - Aceasta poate include:

- examinarea documentelor solicitate înainte de inspecţie;
- informarea asupra activităţilor efectuate de companie şi a tipurilor de produse autorizate a fi distribuite angro (poate include căutarea pe internet a informaţiilor despre companie)
- consultarea rapoartelor de la inspecţiile anterioare şi a altor înregistrări disponibile;
- evaluarea acţiunilor corective rezultate din inspecţiile anterioare (dacă este cazul);
- urmărirea retragerilor de medicamente iniţiate sau a cazurilor de medicamente suspectate de falsificare, anunţate de la ultima inspecţie;
- consultarea oricăror standarde sau ghiduri speciale, în legătură cu locul de distribuţie angro care va fi inspectat (de ex. ghiduri interne ale inspectoratului).

Art. 18. - (1) Se recomandă ca inspectorii să pregătească un plan de inspecţie scris; în cazul unei echipe de inspecţie, conducătorul acesteia va coordona aceste activităţi, delegând pregătirea inspecţiei, după caz.

(2) Planul de inspecţie poate include:

- obiectivele şi scopul inspecţiei, având în vedere inspecţiile anterioare;
- identificarea membrilor echipei de inspecţie şi a rolului acestora;
- identificarea unităţilor din organizaţie care vor fi inspectate;
- timpul şi durata estimate pentru fiecare activitate majoră de inspecţie (localuri şi echipamente, personal etc.);
- ora la care va avea loc întâlnirea finală.

IV. 3 **Anunţarea inspecţiei**

Art. 19. - ANMDM are dreptul de a efectua inspecţii oricând.

Art. 20.- Unitatea poate fi anunţată înainte de efectuarea inspecţiei; fiind informată în avans cu privire la ziua/zilele stabilite pentru inspecţia care va avea loc şi cu privire la timpul pe care inspectorul estimează că îl va petrece în localurile unităţii, compania va şti care sunt obiectivele inspecţiei, iar personalul şi documentaţia relevante vor putea fi mai uşor disponibile.

IV. 4 **Întâlnirea preliminară**

Art. 21. – Inspectorul trebuie, în mod normal, să întâlnească conducerea şi personalul-cheie al companiei pentru a se prezenta pe sine şi oricare alt oficial sau specialist care îl însoţeşte şi pentru a discuta detaliile planului de inspecţie; efectuarea unui tur al localurilor, imediat după sosire, poate fi utilă în unele cazuri, în special când inspecţia este neanunţată.

Art. 22. – (1) În timpul întâlnirii preliminare inspectorul trebuie:

- să prezinte scopul inspecţiei;
- să identifice riscurile existente la locul inspectat;
- să examineze modul de rezolvare a deficienţelor constatate la inspecţiile anterioare şi acţiunile corective/preventive întreprinse;
- să identifice activităţile desfăşurate de companie, inclusive schimbările importante petrecute de la inspecţia anterioară;
- să informeze compania despre documentele pe care le-ar putea solicita în timpul inspecţiei;
- să efectueze un tur rapid al localurilor, pentru familarizarea cu locul de distribuţie, dacă este cazul.

Art. 23. - În timpul întâlnirii preliminare compania trebuie:

- să prezinte structura de conducere şi sistemul de management al calităţii din companie;
- să descrie schimbările importante survenite în companie de la ultima inspecţie, în ceea ce priveşte localurile, echipamentele, produsele şi personalul;
- să desemneze persoanele care vor însoţi inspectorul în timpul inspecţiei;
- să aloce o cameră pentru verificarea documentelor de către inspector, dacă este necesar.

IV. 5 **Inspecţia**

Art. 24. – (1) În timpul inspecţiei, inspectorul trebuie să discute întotdeauna observaţiile, pe măsură ce se ivesc, pentru a stabili faptele, a indica activităţile cu probleme şi pentru a evalua cunoştinţele şi competenţa personalului.

(2) Trebuie să se efectueze un tur detaliat al localurilor, pentru a stabili dacă facilităţile şi echipamentele sunt corect proiectate şi amplasate şi dacă modul în care sunt folosite corespunde operaţiilor cărora le sunt destinate.

(3) În mod normal, în timpul primei inspecţii la locul de distribuţie inspectorul urmează fluxul logic al produselor.

(4) Uneori este necesar să se concentreze inspecţia într-un departament al companiei, dacă sunt probleme sau cerinţe speciale.

Art. 25. – (1) Întregul sistem de documentaţie, bazat pe proceduri şi înregistrări privind diferitele operaţii de distribuţie, trebuie să fie verificat prin examinarea unor exemple particulare, în diferite momente din timpul recepţiei, depozitării, colectării şi livrării.

(2) Pentru a evalua conformitatea cu termenii şi condiţiile autorizaţiei de distribuţie angro, pot fi examinate următoarele documente:

a) documentaţia privind sistemul de management al calităţii:

- proceduri standard de operare (PSO);
- fişe de post şi înregistrări privind instruirea personalului;
- înregistrări privind calificarea furnizorilor şi clienţilor;
- contracte privind activităţile externalizate;
- sistemul de tratare a cazurilor de medicamente suspectate de falsificare;
- deviaţiile de la procesele standard;
- gradul de adecvare a localurilor.

b) documentaţia privind activităţile curente:

- verificarea activităţilor operaţionale curente şi a schimbărilor;
- verificarea lanţului de distribuţie;
- verificarea facturilor corespunzătoare lanţului de distribuţie;
- monitorizarea temperaturii şi umidităţii în zonele de depozitare;
- verificarea eficienţei facilităţilor de depozitare la temperatură scăzută;
- registrul produselor returnate;
- înregistrări privind reclamaţiile în legătură cu neconformităţile de calitate ale produselor;
- înregistrări privind retragerea produselor şi simularea procesului de retragere;

- sistemul de auto-inspecţie şi aplicarea acestuia;
- verificarea înregistrărilor privind transportul.

Art. 26.- (1) Distribuitorii angro pot fi inspectaţi în legătură cu capacitatea lor de a menţine stocul minim de medicamente esenţiale pentru salvarea vieţii, potrivit legii.

(2) Trebuie să fie verificate cu atenţie procedurile interne ale distribuitorilor angro privind pregătirea pentru cazurile de urgenţă.

Art. 27. - Este de preferat ca unitatea inspectată să fie de acord cu faptele şi dovezile obiective care susţin deficienţele observate; compania poate să discute, dacă doreşte, propunerile iniţiale pentru acţiunile de remediere, dar aceste discuţii nu trebuie să întârzie desfăşurarea inspecţiei.

Art. 28. – (1) În cazul unor deficienţe serioase care conduc la posibile riscuri grave pentru pacienţi şi pentru sănătatea publică, inspectorul trebuie să ia măsuri imediate; aceste măsuri pot include solicitarea ca unitatea inspectată să efectueze oricare dintre următoarele acţiuni:

- suspendarea voluntară a activităţilor/operaţiilor de distribuţie angro afectate (de ex. distribuţia produselor care necesită păstrare la temperatură scăzută);
- păstrarea în carantină şi blocarea de la vânzare, furnizare sau export a oricăror serii de medicament afectate;
- iniţierea retragerii seriilor de medicament afectate care au fost deja vândute, furnizate sau exportate.

(2) Când este cazul, inspectorul trebuie să se asigure că aceste restricţii au fost implementate de companie înainte de încheierea inspecţiei; în acest sens, se vor obţine declaraţii scrise de la personalul responsabil şi angajamente că restricţiile se vor menţine până la rezolvarea satisfăcătoare a deficienţelor, constatată de autoritatea competentă.

(3) În timpul inspecţiei se vor urmări:
- parcurgerea tuturor obiectivelor inspecţiei;
- efectuarea inspecţiei conform domeniilor acoperite/neacoperite;
- clasificarea deficienţelor, inclusiv a celor de interfaţă, care pot indica un sistem defectuos, mai degrabă, decât incidente izolate.

Art. 29. – Inspectorul trebuie să se asigure că deficienţele sunt discutate în timpul inspecţiei, pentru a nu se pierde timp la întâlnirea finală.

IV. 6. **Întâlnirea finală**

Art. 30. - Întâlnirea finală este o parte importantă a inspecţiei; în timpul întâlnirii finale cu reprezentanţii companiei, la care ar trebui să fie prezenţi şi membrii din conducerea superioară (după caz), se vor rezuma şi clasifica constatările inspecţiei; trebuie să se discute deficienţele constatate în timpul inspecţiei şi importanţa acestora, precum şi termenele pentru acţiunile corective, când este necesar.

Art. 31. - Pe cât este posibil, toate observaţiile relevante trebuie să fie comunicate la această întâlnire, astfel încât compania să poată iniţia cât mai curând acţiunile corective necesare.

Art. 32. – În funcţie de tipul deficienţelor observate, se va evalua necesitatea unei inspecţii de urmărire; în această etapă, compania trebuie informată despre eventualitatea efectuării unei inspecţii de urmărire; în anumite cazuri, poate fi necesar să se evalueze răspunsurile primite din partea companiei, înainte de a stabili necesitatea de a efectua o inspecţie de urmărire.

Art. 33. – În anumite cazuri de neconformităţi critice, autoritatea competentă poate lua şi alte măsuri împotriva deţinătorului autorizaţiei de distribuţie angro sau a brokerului.

CAPITOLUL V
Raportul de inspecţie

Art. 34. - (1) Lista de deficienţe trebuie trimisă companiei pentru întocmirea planului de măsuri corective, astfel încât să se permită întocmirea raportului în termenul prevăzut pentru rezolvarea solicitării de inspecţie şi să se permită, dacă este cazul, emiterea certificatului BPD în termenul de 90 de zile prevăzut.

Art. 35.- Companiei i se va solicita transmiterea, în termenul stabilit, a unui răspuns conţinând măsurile corective propuse; măsurile corective şi termenele propuse pentru implementarea lor trebuie evaluate de către inspector, apoi se va lua decizia privind conformitatea cu BPD a unităţii inspectate.

Art. 36.- (1) Inspecţia trebuie încheiată în termen de 90 de zile de la ultima zi a inspecţiei, pentru a emite certificatul de conformitate cu buna practică de distribuţie pentru compania inspectată, dacă concluzia inspecţiei demonstrează că respectiva companie respectă BPD.

(2) În cazul unei concluzii negative privind respectarea BPD, se va emite o declaraţie de neconformitate şi se vor avea în vedere măsuri de reglementare.

Art. 37. – Atât certificatul BPD, cât şi declaraţia de neconformitate trebuie introduse în baza de date a Uniunii Europene la care se face referire în art. 823 alin. (6) din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare.

Art. 38. – Rapoartele de inspecţie trebuie să fie verificate, urmărindu-se:

- extinderea şi profunzimea inspecţiei;
- clasificarea şi descrierea deficienţelor;
- măsurile solicitate şi termenele propuse pentru finalizare;
- claritatea şi gradul de adecvare a conţinutului raportului.

CAPITOLUL VI
Frecvenţa inspecţiilor

Art. 39. - (1) Inspecţiile trebuie să se efectueze în mod repetat, pentru a asigura faptul că distribuitorul angro şi localurile autorizate respectă BPD.

(2) Intervalul dintre inspecţii trebuie stabilit astfel încât să furnizeze siguranţa că distribuitorul angro are continuitate în ceea ce priveşte conformitatea cu BPD şi cu principiile BPD.

(3) Intervalul dintre inspecţiile efectuate la un loc de distribuţie nu trebuie să depăşească 5 ani, deoarece lipsa de continuitate poate conduce la scăderea gradului de informare privind BPD în vigoare sau să permită apariţia deficienţelor importante**.**

Art. 40. - Când se planifică frecvenţa şi durata unei inspecţii trebuie luate în considerare activităţile unei companii şi istoricul său privind conformitatea cu BPD.

Art. 41. – (1) Factorii care pot fi luaţi în considerare la stabilirea intervalului dintre inspecţii includ:

- capacitatea locului de distribuţie şi numărul de persoane angajate;
- numărul de clienţi/volumul vânzărilor;
- numărul furnizorilor, tipul/categoria furnizorilor (medicamente speciale);
- distribuţia/importul paralel;
- exportul în afara Uniunii Europene şi complexitatea lanţului de distribuţie;
- manipularea produselor care necesită depozitare la temperatură scăzută sau la temperatură înaltă;
- activităţile contractate;
- categoriile de produse: narcotice/medicamente neautorizate în Spaţiul Economic European (SEE)/medicamente neautorizate în România;
- istoricul companiei privind inspecţiile precedente şi conformitatea cu BPD;
- numărul şi importanţa activităţilor neacoperite la inspecţia precedentă;
- numărul şi tipul deficienţelor constatate la inspecţia precedentă;
- măsurile corective propuse de companie ulterior ultimei inspecţii;
- istoricul privind reclamaţiile, numărul şi gravitatea reclamaţiilor.

(2) Abordarea bazată pe risc se poate folosi pentru a stabili frecvenţa inspecţiilor, dar data inspecţiei trebuie revizuită în cazul în care autorităţii competente i se semnalează aspecte importante, cum sunt: schimbări de personal, reclamaţii, retrageri, neconformităţi de calitate, informaţii privind medicamente suspectate de falsificare.

Art. 42 - Inspecţiile de acordare a autorizaţiei de distribuţie angro trebuie să fie stabilite evaluând fiecare caz în parte.

CAPITOLUL VII
Inspecţia brokerilor

Art. 43.- (1) Localurile brokerilor de medicamente pot fi inspectate, de asemenea; aceste inspecţii vor fi, de regulă, orientate către investigarea cazurilor suspectate privind nerespectarea legislaţiei şi a prevederilor specifice pentru brokeri din Ghidul BPD comunitar.

(2) – De exemplu, necesitatea unei inspecţii poate fi identificată în timpul inspecţiei operaţiilor efectuate de distribuitorii angro sau poate fi declanşată de unul sau mai mulţi dintre următorii factori:

- suspiciunea că se intermediază medicamente falsificate;
- suspiciunea că brokerul nu este situat la adresa la care s-a înregistrat;
- suspiciunea că brokerul desfăşoară activităţi de distribuitor angro;
- suspiciunea că brokerul intermediază între furnizori/clienţi neautorizaţi;
- suspiciunea că documentele ascund originea sau destinaţia reale ale produsului;

(3) Inspecţia unui broker se va face în conformitate cu această procedură.

HOTĂRÂREA

Nr. 8/26.02.2015
referitoare la adoptarea Procedurii privind rezolvarea cazurilor de nerespectare gravă a bunei practici de fabricaţie (BPF) care necesită măsuri coordonate pentru a proteja sănătatea publică

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art.1. - Se adoptă Procedura privind rezolvarea cazurilor de nerespectare gravă a bunei practici de fabricaţie (BPF) care necesită măsuri coordonate pentru a proteja sănătatea publică, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. – La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se anulează Hotărârea Consiliului ştiinţific nr. 8/22.04.2013 referitoare la aprobarea Procedurii privind rezolvarea cazurilor de nerespectare gravă a bunei practici de fabricaţie (BPF) sau de anulare/suspendare a certificatelor de conformitate cu Farmacopeea Europeană, care necesită acţiune administrativă coordonată.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

PROCEDURĂ
privind rezolvarea cazurilor de nerespectare gravă a bunei practici de fabricaţie (BPF) care necesită măsuri coordonate pentru a proteja sănătatea publică

CAPITOLUL I
Principii

Art. 1. – Prezenta procedură este o traducere în limba română şi o adaptare a Procedurii EMA/572454/2014 Rev 17 elaborată de Agenţia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) cu privire la rezolvarea cazurilor de nerespectare gravă a bunei practici de fabricaţie (BPF) care necesită măsuri coordonate pentru a proteja sănătatea publică.

Art. 2. – (1) Toate inspecţiile BPF efectuate de inspectoratele Statelor Membre sunt efectuate în numele întregii Uniuni Europene.

(2) Un raport de inspecţie BPF trebuie să aibă o concluzie clară generală cu privire la respectarea sau nerespectarea de către un fabricant sau importator a bunelor practici de fabricaţie (BPF) aşa cum sunt definite ele în OMS 905/2006 şi interpretate în Ghidul privind BPF aprobat prin Hotărâre a Consiliului Ştiinţific al ANMDM.

Art. 3. - Descoperirea unui caz de neconformitate cu BPF poate avea implicaţii nu numai în Statul Membru care a efectuat inspecţia, ci posibil şi în alte (sau în toate) State Membre.

Art. 4. – (1) Autorităţile trebuie să evalueze consecinţele pentru sănătatea publică şi să se pună de acord pe cât este posibil cu privire la acţiunile comune înainte de emiterea declaraţiei de neconformitate.

(2) De aceea, este necesar un mecanism care să asigure aplicarea unor măsuri consistente şi coordonate pentru protejarea sănătăţii publice în toată Uniunea.

Art. 5. - Măsurile care se aplică după descoperirea unei neconformităţi trebuie să fie proporţionale cu nivelul riscului pe care îl prezintă acea neconformitate.

(2) Neconformităţile grave, prin definiţie, necesită luarea fără întârziere de măsuri de protejare a sănătăţii publice.

Art. 6. - Atunci când o inspecţie la un fabricant de substanţă activă este efectuată la solicitarea Directoratul European pentru Calitatea Medicamentului (European Directorate for the Quality of Medicines = EDQM) în conexiune cu un Certificat de conformitate cu o monografie din Farmacopeea Europeană (FE), inspectoratele au o dublă responsabilitate, de a respecta această procedură pentru notificarea autorităţilor naţionale cu privire la nerespectarea BPF şi de a respecta procedura EDQM care stabileşte consecinţele asupra certificatului(certificatelor) respectiv(e). Inspectoratul trebuie să se asigure că se aplică o abordare coordonată.

Art. 7. - Suspendarea sau anularea unui Certificat de conformitate cu FE poate fi recomandată în urma unei inspecţii efectuate la un fabricant de substanţă activă, astfel încât această procedură se referă, în plus, şi la măsura care trebuie luată în cazul emiterii de către EDQM a unei informări conform căreia certificatul de conformitate cu FE a fost anulat sau suspendat din alte motive decât nerespectarea gravă a BPF, întrucât măsurile şi consecinţele acestora sunt similare.

Art. 8. – (1) Deşi un Stat Membru poate cere altui Stat Membru un raport de inspecţie, autoritatea care a efectuat inspecţia deţine cele mai corecte informaţii şi este cea mai în măsură să evalueze potentialul impact şi să stabilească riscul cu privire la nivelul de neconformitate privind BPF descoperit. Această procedură cere ca inspectoratul care a descoperit neconformitatea privind BPF să recomande acţiunile adecvate în urma întocmirii unei evaluări de risc a autorităţii de supraveghere; în stabilirea recomandărilor trebuie să implice şi alte autorităţi cu care aceasta împarte sarcina de supraveghere, iar aceste recomandări trebuie comunicate tuturor celorlalte autorităţi din UE. Poate fi necesară şi comunicarea cu acele autorităţi cu care UE are acorduri de recunoaştere mutuală în domeniul BPF.

(2) Procedura prevede organizarea unei teleconferinţe în care autorităţile care primesc notificarea referitoare la nerespectarea gravă a BPF să poată obţine clarificări şi să confirme

caracterul adecvat al acţiunilor recomandate, înainte de punerea acestora în practică la nivel comunitar.

Art. 9. - Autoritatea competentă din România, Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), trebuie să ţină cont de informaţiile primite privind nerespectarea gravă a BPF şi trebuie să furnizeze informaţiile solicitate şi să se conformeze acţiunilor recomandate, în situaţia în care procedura cere acest lucru, cu excepţia cazului când poate justifica luarea de măsuri alternative pe baza unor considerente naţionale specifice şi dacă acele măsuri alternative nu au impact asupra altor state membre.

Art. 10. – (1) Inspectoratul responsabil de întocmirea raportului trebuie să introducă în baza de date EudraGMDP informaţiile privind nerespectarea gravă a BPF, conform prevederilor art. 823 alin. (6) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare.

(2) În cazul nerespectării BPF de către un fabricant de substanţă activă, atunci când inspecţia a afost efectuată în contextul certificatelor de Conformitate cu Farmacopeea Europeană (CCFE), trebuie făcute toate eforturile ca introducerea declaraţiei de neconformitate cu BPF în EudraGMDP să fie concomitentă cu publicarea de către EDQM a oricăror acţiuni referitoare la CCFE afectate.

(3) Pentru a folosi cât mai eficient mecanismul de alertă al UE trebuie evitată comunicarea neconformităţilor atunci când nu este necesară.

Art. 11. – (1) În ceea ce priveşte acţiunile directe sau pe cale de consecinţă îndreptate împotriva autorizaţiilor de punere pe piaţă, Statul Membru de Referinţă (SMR) ia iniţiativa în cazul medicamentelor autorizate prin procedura de recunoaştere mutuală/descentralizată.

(2) Atunci când sunt implicate mai multe SMR, trebuie urmărită o abordare coordonată în acord cu „Ghidul de bună practică de colaborare între Statele Membre în cazul problemelor de neconformitate cu BPF" a Grupului de Coordonare pentru Procedura de Recunoaştere Mutuală şi Descentralizată (CMDh).

Art. 12 - (1) Agenţia Europeană a Medicamentului (EMA) coordonează acţiunea în cazul medicamentelor autorizate prin procedură centralizată (CAP).

(2) Inspectoratul trebuie să se asigure că reprezentantul ANMDM în CMDh sau în Comitetul pentru Medicamente de uz Uman (CHMP) este implicat în discuţiile relevante la nivel naţional în timpul etapei de evaluare şi de implementare a acţiunilor.

Art. 13. - ANMDM este responsabilă pentru autorizaţiile de punere pe piaţă acordate exclusiv la nivel naţional, dar poate discuta măsurile în cadrul CMDh conform procedurii menţionate mai sus.

Art. 14. – (1) Neconformitatea cu BPF poate conduce la lipsa de pe piaţă a unui medicament, dacă se decide că este necesară interzicerea importului şi/sau a eliberării seriei sau retragerea seriilor de pe piaţă.

(2) Poate fi necesară o evaluare la nivelul UE pentru a proteja sănătatea publică.

(3) Obiectivul procedurii este de a agrea acţiuni de evaluare şi supraveghere coordonate şi armonizate (dacă este posibil), pentru a asigura o eficienţă maximă şi pentru a evita evaluări paralele complete la nivel naţional în SEE.

Art. 15. - Este de înţeles că un fabricant poate fi considerat ca având o activitate în general conformă cu buna practică de fabricaţie, chiar dacă există un anumit grad de neconformitate, pe care inspectorul consideră că poate fi rezolvat fără a efectua acţiuni care să protejeze sănătatea publică.

CAPITOLUL II
Definiţii

Art. 16. – (1) În scopurile prezentei proceduri, nerespectarea gravă a BPF reprezintă acea neconformitate care, în opinia inspectoratului responsabil de întocmirea raportului, este de asemenea natură încât poate fi necesară luarea unor măsuri de supraveghere intermediare, în vederea eliminării unui risc potenţial pentru sănătatea publică sau în cazul în care pot fi necesare măsuri finale de interzicere a furnizării medicamentului.

(2) Neconformitatea cu BPF poate include deficienţe rezultate din falsificările observate de inspectori în timpul inspecţiei BPF.

Art. 17. - În scopurile prezentei proceduri, măsurile urgente pot include, dar nu se limitează la interzicerea fabricaţiei sau a importului, furnizarea sau retragerea unor medicamente sau a anumitor serii sau suspendarea unei autorizaţii de fabricaţie sau import existente.

Art. 18. - În scopurile prezentei proceduri, măsurile finale pot include, dar nu sunt limitate la acţiuni luate de o autoritate de a retrage sau modifica autorizaţii de punere pe piaţă/fabricaţie sau import existente sau de a respinge o solicitare pentru o autorizaţie de punere pe piaţă/fabricaţie sau import.

CAPITOLUL III
Scop

Art. 19. – (1) Majoritatea inspecţiilor BPF constată existenţa unui grad de neconformitate şi, chiar şi în situaţia în care deficienţele sunt menţionate ca fiind „majore" sau, ocazional, „critice", de obicei se poate ajunge la o concluzie satisfăcătoare care uneori implică o inspecţie de urmărire, fără aplicarea vreunei acţiuni administrative.

(2) Această procedură se aplică numai în cazul în care gradul de nerespectare a BPF îl determină pe inspectorul respectiv să recomande luarea unei măsuri administrative pentru a elimina un risc potenţial pentru sănătatea publică, iar recomandarea este decisă în acord cu procedurile naţionale interne.

(3) Procedurile trebuie să prevadă respectarea unor termene care să asigure rezolvarea la timp a neconformităţii grave.

Art. 20. – Această procedură se aplică tuturor inspecţiilor BPF în care se constată nerespectarea gravă a BPF, indiferent dacă acestea au loc pe teritoriul României sau în ţări terţe, precum şi inspecţiilor solicitate de către fabricant la Comisia Europeană, EMA sau EDQM.

Art. 21. – (1) Constatarea situaţiei de nerespectare gravă a BPF de către un fabricant de substanţă activă care face obiectul unui CCFE, inspectat la cererea EDQM, poate conduce la luarea de măsuri de către EDQM în legătură cu CCFE, precum suspendarea sau anularea acestuia.

(2) Dacă inspecţia la fabricantul de substanţă activă s-a desfăşurat la cererea EDQM şi a fost constatat un caz de nerespectare gravă a BPF, dacă inspectoratul ANMDM participă în conducerea inspecţiei, trebuie să colaboreze cu EDQM pentru ca finalizarea declaraţiei de neconformitate să fie simultană cu finalizarea procedurii de retragere sau suspendare a unui certificat de conformitate cu FE.

Art. 22. – Procedura se referă totodată şi la cazurile în care EDQM anulează un CCFE din motive care nu au legătură cu rezultatul unei inspecţii, deoarece pot fi necesare măsuri pe cale de consecinţă, care impun implementare şi coordonare corespunzătoare.

CAPITOLUL IV
Procedurea de emitere a declaraţiilor de neconformitate privind BPF

Art. 23. – (1) Procedura trebuie urmată şi, dacă se indică faptul că acţiunile de protejare a sănătăţii publice trebuie comunicate altor autorităţi competente în acord cu această procedură, într-o perioadă de timp corespunzătoare potenţialului pericol asupra sănătăţii publice, acest lucru trebuie făcut.

(2) Poate fi necesară emiterea unei declaraţii de neconformitate incomplete dacă riscul asupra sănătăţii pacientului este considerat ridicat.

Art. 24. - Finalizarea raportului de inspecţie şi concluzia privind conformitatea cu BPF

a. Finalizarea deficienţelor constatate în inspecţie: deficienţe BPF critice şi majore
Responsabilitate: echipa de inspecţie

(1) În urma unei inspecţii care a condus la concluzia de nerespectare a BPF, echipa de inspecţie trebuie să aducă la cunoştinţa locului de fabricaţie, motivele îngrijorării. Se poate ca finalizarea raportului de inspecţie să nu fie posibilă la timp pentru a putea lua măsuri adecvate de protecţie a sănătăţii publice şi de aceea, echipa de inspecţie trebuie să întocmească un proiect al listei de deficienţe critice şi majore.

(2) Raportul de inspecţie poate fi întocmit şi finalizat separat şi trebuie să fie disponibil la cerere autorităţilor competente. Raportul finalizat trebuie să concluzioneze dacă unitatea inspectată respectă sau nu principiile şi ghidul BPF.

Art. 25. - Analiza deficienţelor critice şi majore

Responsibilitate: inspectoratul ANMDM, dacă condus inspecţia

(1) ANMDM trebuie să aibă o procedură internă de analiză a rapoartelor de inspecţie, proiectelor de declaraţii de neconformitate şi a evaluărilor de risc a autorităţii de supraveghere întocmite de inspectori în care sunt recomandate acţiuni administrative cu scopul de a decide aprobarea acţiunilor recomandate de inspectori sau dacă sunt mai adecvate acţiuni alternative.

(2) Procedura internă trebuie să ţină cont de necesitatea de cooperare şi colaborare cu alte departamente din cadrul ANMDM (de ex. evaluare) şi cu parteneri internaţionali când este cazul sau cu Poliţia în cazul neconformităţilor cauzate de falsificări.

Art. 26. - Finalizarea recomandărilor ca urmare a evaluării

Responsibilitate: inspectoratul ANMDM, dacă a condus inspecţia

Orice recomandări făcute de ANMDM trebuie să ţină seama de interesele UE ca întreg, indiferent de considerentele naţionale specifice.

Art. 27. - Conduita înainte de emiterea declaraţiei de neconformitate şi evaluarea de risc a autorităţii de supraveghere

Responsibilitate: inspectoratul ANMDM dacă a condus inspecţia

Dacă raportul de inspecţie concluzionează că unitatea inspectată nu este în conformitate cu BPF, ANMDM trebuie să pregătească un proiect de declaraţie de neconformitate privind BPF şi un raport de risc a autorităţii de supraveghere, în care se discută impactul deficienţelor din inspecţie asupra medicamentelor despre care se ştie că sunt pe piaţă sau în studii clinice sau în curs de evaluare în acel moment (şi pot fi modificate în funcţie de primirea unor informaţii ulterioare).

Art. 28. - Colectarea de informaţii cu privire la medicamentele fabricate la locul de fabricaţie

Responsibilitate: inspectoratul ANMDM dacă a condus inspecţia

(1) Pe cât este posibil, inspectoratul care a condus inspecţia care în care s-a descoperit neconformitatea trebuie să stabilească după caz următoarele:

a) Identitatea Statelor Membre care au produse direct afectate de deficienţele inspecţiei.

b) Autorizaţiile de punere pe piaţă implicate şi, unde este relevant, Statele Membre de Referinţă (SMR) şi autorităţile competente responsabile de autorizaţiile de punere pe piaţă.

c) Identitatea autorităţilor de supraveghere în cazul medicamentelor sau medicamentelor de investigaţie clinică sau a substanţelor active importate în UE.

d) În cazul medicamentelor pentru investigaţie clinică trebuie identificate numerele de referinţă ale studiilor din EudraCT.

(2) Dacă nerespectarea gravă a BPF este constatată la un fabricant sau importator de medicamente pentru investigaţie clinică, impactul asupra studiilor clinice finalizate sau aflate în desfăşurare trebuie să ţină seama de recomandările inspectoratului care a condus inspecţia.

(3) Autoritatea inspectoratului care a condus inspecţia trebuie să implice atât sponsorul cât şi fabricantul sau importatorul, pentru a identifica toate studiile afectate.

(4) In cazul inspecţiilor la fabricanţii de substanţe active, toate substanţele active fabricate la locul de fabricaţie şi/sau orice Certificate de conformitate cu FE care pot fi afectate.

Art. 29 - Pregătirea unui proiect de declaraţie de neconformitate

Responsabilitate: inspectoratul ANMDM dacă a condus inspecţia

(1) Autoritatea emitentă trebuie să pregătească un proiect de declaraţie de neconformitate utilizând formatul agreat la nivelul UE (format aprobat prin Hotărâre a Consiliului ştiinţific al ANMDM).

(2) Proiectul declaraţiei de neconformitate trebuie să explice natura oricăror acţiuni propuse, sau unde este justificat, acţiunile deja efectuate.

Art. 30. - Pregătirea evaluării de risc a autorităţii de supraveghere

Responsibilitate: inspectoratul ANMDM dacă a condus inspecţia

(1) Evaluarea de risc a autorităţii de supraveghere întocmită de inspectorat trebuie anexată proiectului de declaraţie de neconformitate.

(2) Evaluarea de risc a autorităţii de supraveghere trebuie să evalueze deficienţele BPF critice şi majore, riscul general asupra calităţii produsului şi asupra furnizării produsului şi să recomande ce acţiuni de micşorare a riscului sunt adecvate.

(3) Acestea pot include:

a) retragerea produselor/seriilor eliberate pe piaţă,

b) interzicerea importului şi/sau a furnizării şi/sau

c) acţiuni administrative cu privire la autorizaţia de fabricaţie sau autorizaţia de punere pe piaţă sau a Certificatului de conformitate cu FE, după caz.

(4) Evaluarea de risc a autorităţii de supraveghere trebuie să aibă următoarea structură: a) Introducere / informaţii generale; b) Principalele deficienţe din inspecţie care pot conduce la emiterea declaraţiei de neconformitate privind BPF; c) Evaluarea principalelor deficienţe din inspecţie cu privire la medicamentele implicate şi dacă riscurile trebuie aplicate retrospectiv de la data emiterii declaraţiei de neconformitate sau anterior acesteia; d) Recomandările autorităţii de reglementare pentru acţiuni intermediare urgente şi acţiuni de supraveghere finale proporţionale cu riscurile identificate. Orice recomandări cu privire la autorizaţia de punere pe piaţă trebuie să fie motivate şi proporţionale cu nivelul de risc; e) Dacă s-a efectuat o inspecţie la un fabricant de substanţe active, trebuie luat în considerare impactul asupra oricăror alte substanţe fabricate la acelaşi loc de fabricaţie şi a oricăror CCFE; f) Impactul privind furnizarea produsului, pe baza informaţiilor deţinute de inspectorat.

(5) Un model pentru întocmirea evaluării de risc a autorităţii de supraveghere este furnizat în Anexa 6.

Art. 31. - Transmiterea proiectului de declaraţie de neconformitate şi a evaluării de risc a autorităţii de supraveghere

Responsibilitate: inspectoratul ANMDM dacă a condus inspecţia

(1) Ca principiu, acţiunea unilaterală a unui stat membru trebuie evitată, cu excepţia situaţiilor justificate. Pentru a uşura acţiunea coordonată la nivelul UE, proiectul de declaraţie de neconformitate trebuie transmis anterior efectuării oricărei acţiuni.

(2) Proiectul declaraţiei de neconformitate şi evaluarea de risc a autorităţii de supraveghere trebuie distribuite în Statele Membre SEE prin intermediul listei de distribuţie a alertelor rapide. Dacă s-a efectuat o inspecţie la un fabricant de substanţe active, în afara programului EDQM, acesta trebuie inclus în comunicarea proiectului de declaraţie de neconformitate.

(3) Inspectoratul care a condus inspecţia poate solicita informaţii suplimentare de la autorităţile competente iar perioada de timp indicată trebuie să ţină cont de nivelul de risc şi de cantitatea de informaţii care va fi colectată. Autorităţile competente naţionale trebuie să răspundă inspectoratului care a condus inspecţia, în perioada de timp indicată, chiar dacă nu este anticipat niciun impact.

Art. 32 - Primirea şi evaluarea (proiectului) declaraţiei de neconformitate şi a evaluării de risc a autorităţii de supraveghere

Responsibilitate: ANMDM

(1) La primirea unui proiect de declaraţie de neconformitate, ANMDM trebuie să verifice dacă produsele autorizate naţional în România sunt afectate şi dacă România este Stat Membru de Referinţă (SMR) pentru oricare dintre produsele afectate, cu sprijinul, dacă este cazul, al inspectoratului care a efectuat inspecţia, dacă este diferit.

(2) ANMDM trebuie să trateze informaţiile din proiectul declaraţiei de neconformitate şi din evaluarea de risc a autorităţii de supraveghere ca fiind informaţii confidenţiale. În această etapă a procesului este puţin probabil că au fost agreate acţiuni de reglementare finale, iar transmiterea informaţiei în afara reţelei riscă să se piardă coordonarea acţiunilor, ceea ce ar putea conduce la riscuri pentru sănătatea publică.

(3) Comunicarea cu locul de fabricaţie trebuie să fie coordonată de către inspectoratul care a condus inspecţia şi, când este posibil, comunicarea cu deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă sau cu importatorii afectaţi cu privire la aspectele legate de conformitate trebuie amânată până la obţinerea unui consens cu privire la acţiunile coordonate la nivelul UE.

(4) ANMDM trebuie să aibă o procedură de analiză şi evaluare a (proiectului) declaraţiei de neconformitate şi a evaluării de risc a autorităţii de supraveghere transmise prin sistemul rapid de alertă. Această procedură trebuie să ţină cont de necesitatea cooperării şi colaborării cu alte departamente din ANMDM (de ex. departamentele de evaluare) şi cu partenerii

internaţionali când este cazul precum şi cu autorităţile naţionale de implementare a legii în cazul neconformităţilor care au implicat falsificări.

(5) Procedura trebuie să asigure că informaţiile solicitate de un inspectorat sunt obţinute şi comunicate în perioada de timp indicată, utilizând partea B a Anexei 6.

(6) În cazurile în care o declaraţie de neconformitate va avea impact asupra unui CCFE, EDQM va analiza evaluarea de risc a autorităţii de supraveghere şi va decide cu privire la acţiunile care trebuie luate în funcţie de procedura proprie de luare a deciziilor.

Art. 33. - Teleconferinţa

(1) În cazul în care nu este propusă nicio teleconferinţă în formular, trebuie furnizat un motiv.

(2) Punctele care trebuie luate în considerare atunci când se organizează o teleconferinţă şi aspectele practice ale teleconferinţei sunt ataşate acestei proceduri (Anexa 2).

Art. 34. – Organizarea teleconferinţei

Responsibilitate: inspectoratul ANMDM, dacă a condus inspecţia

(1) Când este relevant, un număr de telefon de contact trebuie inclus în proiectul formularului notificării de neconformitate privind BPF, împreună cu ora şi data propuse pentru teleconferinţa la care pot participa toate statele membre afectate şi în urma căreia pot fi ratificate acţiuni coordonate.

(2) EDQM trebuie invitat să participe la teleconferinţă în cazul în care neconformitatea se referă la un fabricant de substanţă activă implicat într-un CCFE.

Art. 35. - Participarea la teleconferinţă

Responsibilitate: ANMDM

(1) Dacă România este afectată sau dacă este SMR pentru un produs care este afectat, ANMDM trebuie să participe la teleconferinţă, dacă aceasta este organizată.

(2) Dacă nu se propune organizarea unei teleconferinţe, ANMDM trebuie, unde este cazul, să efectueze acţiuni pe propriul teritoriu care să corespundă cu acţiunile propuse sau deja efectuate de autoritatea care raportează neconformitatea.

(3) Dacă acţiunile propuse includ variaţii ale Autorizaţiei(Autorizaţiilor) de Punere pe Piaţă, SMR trebuie să preia conducerea implementării acestor acţiuni.

(4) Obiectivul teleconferinţei trebuie să fie coordonarea şi armonizarea, când este posibil, a evaluării şi acţiunilor, pentru a asigura o eficienţă maximă şi a evita realizarea paralelă de evaluări complete la nivel naţional, în tot SEE.

Art. 36. - Comunicarea rezultatelor teleconferinţei

Responsibilitate: inspectoratul ANMDM, dacă a condus inspecţia

Dacă teleconferinţa are loc, rezultatul acesteia trebuie comunicat reţelei printr-un mesaj de urmărire trimis punctelor de contact de alertă rapidă, pentru a confirma că acţiunea recomandată în notificarea iniţială a fost agreată sau pentru a comunica orice alte acţiuni agreate la nivelul UE.

Art. 37. - Măsuri urgente de protecţie a sănătăţii publice

La primirea proiectului de declaraţie de neconformitate, ANMDM trebuie să verifice implicaţiile asupra sănătăţii publice şi să-şi adapteze acţiunile naţionale după cum este necesar.

Art. 38. – Evaluarea impactului declaraţiei de neconformitate privind BPF, asupra calităţii şi siguranţei seriilor aflate pe piaţă sau care sunt în aşteptarea eliberării

Responsabilitate: inspectoratul ANMDM, dacă a condus inspecţia

(1) Inspectoratul care a condus inspecţia şi care a raportat neconformitatea privind BPF trebuie să recomande, dacă sunt necesare, acţiuni intermediare de urgenţă pentru a proteja sănătatea publică prin retragerea de pe piaţă şi din studii clinice a unor serii şi/sau prin interzicerea distribuţiei/importului unor serii, dacă este necesar.

(2) Inspectoratul care a condus inspecţia trebuie să evalueze, când este posibil, impactul declaraţiei de neconformitate privind BPF asupra calităţii şi siguranţei seriilor aflate pe piaţă sau care aşteaptă eliberarea.

(3) În cazurile în care o astfel de evaluare nu este posibilă deoarece nu există suficiente informaţii, inspectoratul care a condus inspecţia trebuie să furnizeze sprijin în procesul de evaluare prin furnizarea de detalii referitoare la deficienţele observate şi la impactul global potenţial asupra produselor.

(4) Recomandarea de retragere sau interzicere a furnizării trebuie discutate în timpul teleconferinţei cu autorităţile relevante.

(5) Pe cât este posibil, trebuie întocmite şi agreate un plan de acţiune şi un orar armonizate la nivelul UE.

(6) Este recunoscut faptul că în unele cazuri pot fi necesare acţiuni diferite în Statele Membre, din cauza criticităţii medicamentelor respective.

(7) Criticitatea medicamentelor trebuie evaluate folosind criteriile agreate în Anexa 3.

(8) Diferenţele de abordare trebuie înregistrate în procesul-verbal al teleconferinţei.

(9) În cazul în care măsurile propuse a fi efectuate la nivelul UE ca urmare a neconformităţii privind BPF, produc o lipsă de stocuri, trebuie luată în considerare iniţierea procedurii descrise în documentul „The European Union regulatory network incident management plan for medicines for human use".

(10) În Anexa 4 sunt disponibile îndrumări suplimentare despre cazurile în careeste necesară discutarea la nivelul UE, pentru a stabili o strategie armonizată de management al riscului, pentru a proteja sănătatea publică.

Art. 39. – Decizia privind emiterea unei alerte rapide

Responsibilitate: inspectoratul ANMDM, dacă a condus inspecţia

(1) Dacă se consideră necesară retragerea anumitor produse sau serii de pe piaţă, inspectoratul care a condus inspecţia este responsabil de emiterea alertei rapide.

(2) Dacă există o abordare diferenţiată privind retragerea produsului în statele membre, trebuie stabilit un acord cu privire la responsabilitatea transmiterii alertei rapide iniţiale.

(3) Retragerile şi alertele rapide trebuie clasificate şi transmise în acord cu procedura UE (aprobată prin Hotărâre a Consiliului Ştiinţific al ANMDM)

Art. 40. – Decizia privind interzicerea furnizării produselor/substanţelor

Responsabilitate: autoritatea de supraveghere/autoritatea competentă

Poate fi necesară interzicerea urgentă a importului sau furnizării produselor/substanţelor, prin intermediul unor măsuri adecvate ale autorităţii de supraveghere.

Art. 41. – Publicarea declaraţiei de neconformitate

(1) Finalizarea şi introducerea în EudraGMDP

Responsabilitate: inspectoratul ANMDM, dacă a condus inspecţia

Inspectoratul care a condus inspecţia va finaliza declaraţia de neconformitate şi/sau certificatul BPF cu restricţii (a se vedea aliniatul 3 din acest articol) şi le va introduce în EudraGMDP.

(2) Impactul asupra altor date din EudraGMDP pentru locul de fabricaţie

Responsabilitate: inspectoratul ANMDM, dacă a condus inspecţia

Certificatele BPF valide existente, care conţin informaţii contradictorii, vor fi înlocuite şi deci trebuie retrase în acord cu procedura UE de emitere şi actualizare a Certificatelor BPF (aprobată prin Hotărâre a Consiliului Ştiinţific al ANMDM).

(3) Introducerea Certificatelor BPF cu restricţii în EudraGMDP

Responsabilitate: inspectoratul ANMDM, dacă a condus inspecţia

a. Dacă, în urma discuţiilor de la teleconferinţă, se agreează o decizie pe bază de risc pentru a permite eliberarea ulterioară şi distribuţia de la locul inspectat a seriilor unor medicamente critice, pot fi emise atât un Certificat BPF cu restricţii, cât şi o declaraţie de neconformitate.

b. În alte situaţii, dacă neconformitatea este parţială de ex. implică doar o categorie de forme dozate, poate fi emis un nou Certificat BPF, dar cu restricţiile corespunzătoare.

(4) Notificarea autorităţilor relevante din ţara în care este localizat fabricantul

Responsabilitate: inspectoratul ANMDM, dacă a condus inspecţia

a. În cazul în care neconformitatea privind BPF este descoperită la un loc de fabricaţie dintr-o ţară terţă, inspectoratul implicat trebuie să notifice autorităţile relevante din ţara terţă despre emiterea declaraţiei de neconformitate. Inspectoratul trebuie să coopereze cu autoritatea din ţara terţă pentru supravegherea acţiunilor corective la locul de fabricaţie.

b. În cazul fabricanţilor de substanţe active din ţări terţe, autoritatea competentă din ţara terţă trebuie informată despre emiterea declaraţiei de neconformitate, folosind modelul din Anexa 5. Trebuie solicitat autorităţii din ţara terţă respectivă să retragă orice confirmări scrise privind conformitatea cu BPF emise anterior şi să notifice autoritatea de supraveghere din UE atunci când consideră că a fost redobândită de către fabricant conformitatea cu BPF din UE.

c. Deoarece declaraţia de neconformitate are prioritate faţă de confirmarea scrisă, reluarea furnizării către UE se poate face numai după o re-inspecţie satisfăcătoare a unei autorităţi UE sau a unei Agenţii partenere a acordurilor de recunoaştere mutuală ARM (dacă recunoaşterea inspecţiilor face parte din acordul de recunoaştere mutuală).

(5) Informarea partenerilor ARM

Responsabilitate: inspectoratul ANMDM, dacă a condus inspecţia

În contexul unui ARM, partenerii sunt obligaţi să informeze destinatarii Certificatelor BPF care sunt schimbate, atunci când aceste certificate sunt retrase ca urmare a unei neconformităţi privind BPF. Acest lucru se realizează automat prin intermediul EudraGMDP.

(6) Informarea ţărilor terţe

Responsabilitate: inspectoratul ANMDM, dacă a condus inspecţia

a. Tările terţe cu care UE a încheiat un acord şi cărora le-a fost acordat acces la EudraGMDP vor fi informate automat cu privire la declaraţiile de neconformitate introduse în baza de date.

b. În cazul emiterii unei declaraţii de neconformitate ca urmare a inspectării unui fabricant de substanţe farmaceutice active aflat în UE, inspectoratul care a condus inspecţia trebuie să anunţe autoritatea oricărei ţări terţe în care acel fabricant furnizează substanţe. Notificarea poate fi o informare că o declaraţie de neconformitate a fost încărcată în EudraGMDP.

(7) Modificări ulterioare publicării

Responsabilitate: inspectoratul ANMDM, dacă a condus inspecţia

După publicare, autoritatea inspectoratului care a condus inspecţia poate decide modificarea informaţiilor privind neconformitatea introduse în EudraGMDP de exemplu, ca urmare a primirii de noi informaţii. Declaraţia de neconformitate modificată trebuie distribuită persoanelor din lista de distribuţie pentru alerta rapidă, atrăgând atenţia asupra secţiunilor care au fost modificate.

(8) Măsuri care nu sunt urgente pentru protecţia sănătăţii publice

La primirea declaraţiei de neconformitate finală, autorităţile trebuie să verifice implicaţiile pentru sănătatea publică şi să adapteze măsurile luate la nivel naţional, după caz.

a. Evaluarea şi decizia privind impactul declaraţiei de neconformitate asupra autorizaţiilor de punere pe piaţă (şi solicitărilor).

Responsabilitate: Agenţia Europeană a Medicamentului sau ANMDM, dacă este SMR (inclusiv consultarea cu statele membre implicate şi discuţii în CMDh dacă este cazul)

i. Evaluarea impactului declaraţiei de neconformitate asupra autorizaţiilor de punere pe piaţă (şi a solicitarilor) trebuie să ţină seama de cadrul legal pentru acordarea autorizaţiei de punere pe piaţă, precum şi de potenţialul impact al deficienţelor asupra datelor transmise la autoritatea competentă. Orice decizie de suspendare a unei autorizaţii de punere pe piaţă trebuie să fie bine motivată şi trebuie ţinut cont de principiul proporţionalităţii.

ii. În cazul evaluării impactului asupra autorizaţiilor de punere pe piaţă (solicitările) obţinute prin procedurile descentralizată sau de recunoaştere mutuală, SMR trebuie să preia iniţiativa de a urmări recomandările autorităţii care a raportat neconformitatea.

iii. În cazul acţiunilor propuse pentru autorizaţiile de punere pe piaţă (solicitările) obţinute prin procedurile descentralizată sau de recunoaştere mutuală , CMD poate decide discutarea coordonării acţiunilor într-o întâlnire a grupului înainte de implementare.

iv. În cazul acţiunilor asupra autorizaţiilor de punere pe piaţă (solicitărilor), Agenţia Europeană a Medicamentelor va coordona evaluarea prin intermediul CHMP.

v. Fiecare autoritate competentă naţională este responsabilă pentru autorizaţiile de punere pe piaţă (solicitările) obţinute la nivel naţional, dar colaborarea la nivel UE poate fi luată în considerare prin punerea problemei pe agendă pentru viitoare discuţii în CMDh.

vi. Autorităţile competente adecvate trebuie să decidă daca o autorizaţie de punere pe piaţă trebuie suspendată, retrasă sau modificată şi/sau dacă o solicitare

de autorizare de punere pe piaţă trebuie refuzată ca urmare a neconformităţii privind BPF.

vii. Suspendarea automată a autorizaţiilor de punere pe piaţă asociate cu un loc de fabricaţie neconform, atunci când nu există un loc alternativ de fabricaţie autorizat, poate să nu fie totdeauna cea mai bună abordare deoarece, dacă activitatea de fabricaţie este suspendată, atunci acest lucru poate fi suficient pentru protejarea sănătăţii publice. Dacă suspendarea sau revocarea autorizaţiei de fabricaţie este parţială, atunci nu vor fi afectate toate autorizaţiile de punere pe piaţă ale unui loc de fabricaţie. Este posibilă protejarea sănătăţii publice prin modificarea autorizaţiei de punere pe piaţă prin eliminarea locului de fabricaţie neconform.

viii. România trebuie să informeze EMA, după caz, urmând procedura din art. 840 din Legea 95/2006 - Titlul XVII.

b. Evaluarea şi decizia cu privire la impactul declaraţiei de neconformitate privind BPF asupra studiilor clinice

Responsabilitate: ANMDM

i. Atunci când acţiunile pot avea impact asupra studiilor clinice, ANMDM trebuie să implice Grupul de Facilitare a Studiilor Clinice (CTFG).

ii. Fiecare autoritate naţională care a autorizat studiul clinic respectiv trebuie să evalueze impactul declaraţiei de neconformitate privind BPF asupra calităţii şi siguranţei medicamentelor pentru investigaţie clinică şi, în unele situaţii, trebuie re-evaluate rezultatele unor studii finalizate.

iii. Fiecare autoritate naţională care a autorizat studiul clinic respectiv trebuie să decidă cu privire la măsurile adecvate pe care le va lua.

iv. Atunci când acţiunea agreată este de suspendare sau închidere a unui studiu clinic, fiecare autoritate naţională competentă care a autorizat studiul clinic respectiv trebuie să actualizeze baza de date EudraCT.

c. Evaluarea şi decizia cu privire la impactul declaraţiei de neconformitate privind BPF asupra Certificatelor de Conformitate cu FE

Responsabilitate: EDQM

i. Dacă o inspecţie la un fabricant de substanţe active s-a efectuat la solicitarea EDQM şi s-a descoperit o neconformitate gravă, EDQM este responsabil pentru a evalua şi a decide impactul declaraţiei de neconformitate asupra CCFE

ii. Inspectoratul şi EDQM trebuie să se asigure că emiterea declaraţiei finale de neconformitate cu BPF se face în acelaşi timp cu emiterea deciziei finale a Comitetului Ad-hoc al EDQM cu privire la validitatea CCFE

d. Evaluarea şi decizia cu privire la impactul declaraţiei de neconformitate cu BPF asupra autorizaţiilor de fabricaţie/import

Responsabilitate: autoritatea de supraveghere

i. Autoritatea de supraveghere trebuie să evalueze dacă o autorizaţie de fabricaţie sau import trebuie suspendată (total sau parţial), modificată sau retrasă ca urmare a neconformităţii cu BPF. Similar, o solicitare de autorizare de fabricaţie sau import poate fi suspendată sau refuzată.

ii. Autoritatea de supraveghere trebuie să decidă dacă o autorizaţie de fabricaţie sau import trebuie să fie suspendată (total sau parţial), modificată sau retrasă ca urmare a neconformităţii cu BPF.

iii. Autoritatea de supraveghere trebuie să decidă asupra modului de introducere a datelor necesare în baza de date EudraGMDP.

iv. Neconformitatea cu BPF la un fabricant de substanţă activă poate fi o indicaţie că deţinătorii de autorizaţii de fabricaţie care utilizează substanţa activă respectivă ca materie primă nu şi-au îndeplinit obligaţiile legale şi deci, pot fi luate măsuri asupra autorizaţiei de fabricaţie sau import sau asupra Persoanei Calificate inclusă în aceasta.

e. Evaluarea şi decizia cu privire la impactul suspendării sau retragerii CCFE asupra autorizaţiilor de punere pe piaţă (şi a solicitărilor)

Responsabilitate: SMR (incluzând consultări cu Statul membru interesat (SMI) şi discuţii la CMDh)/ EMA / sau autoritatea naţională

i. Dacă un CCFE este suspendat sau retras, autorităţile competente implicate trebuie să evalueze motivele suspendării sau retragerii şi să decidă dacă o autorizaţie de punere pe piaţă trebuie suspendată, retrasă sau modificată şi/sau dacă o solicitare de autorizare de punere pe piaţă trebuie refuzată ca rezultat al suspendării sau retragerii Certificatului de Conformitate cu FE din cauza unei declaraţii de neconformitate.

ii. Autorităţile competente adecvate trebuie să ia în considerare solicitarea ca un fabricant alternativ de substanţă activă să fie inclus în autorizaţia de punere pe piaţă prin intermediul unei variaţii, cu excepţia cazurilor când un furnizor alternativ de substanţă activă este deja autorizat, caz în care fabricantul de substanţă activă neconform trebuie eliminat prin intermediul unei variaţii.

CAPITOLUL V
Suspendarea sau retragerea Certificatelor de Conformitate cu Farmacopeea Europeană ca urmare a unor motive care nu sunt legate de BPF

Art. 42. - CCFE pot fi suspendate sau retrase ca urmare a unor motive care nu sunt legate de inspecţii, de exemplu din cauza neîndeplinirii unor angajamente critice.

Art. 43. - Anunţarea reţelei Autorităţilor Europene de Reglementare

Responsabilitate: EDQM

a. În cazul în care un CCFE a fost retras ca urmare a unor motive care nu sunt legate de BPF, EDQM informează toate autorităţile competente naţionale utilizând punctele de contact agreate.

b. În informarea trimisă, EDQM trebuie să specifice clar motivele suspendării sau retragerii.

Art. 44. - Evaluarea impactului suspendării sau retragerii CCFE asupra calităţii şi siguranţei seriilor aflate pe piaţă

Responsabilitate: SMR (incluzând consultări cu SMI şi discuţii la CMDh dacă este necesar)/ EMA / sau autoritatea naţională

a. Motivele de retragere a unui CCFE, altele decât neconformitatea privind BPF, pot include dar nu se limitează la incapacitatea de a fabrica în acord cu monografia curentă (de ex. când se modifică o monografie), impactul restricţiilor pe care autorităţile de reglementare locale de impun fabricantului (de ex. de mediu) sau întreruperea temporară a livrării de la fabricant la solicitarea deţinătorului CCFE, din motive comerciale.

b. În cazul în care este necesară o retragere ca răspuns la retragerea Certificatului de Conformitate cu FE, determinată de motive care nu au legătură cu BPF, responsabilitatea pentru emiterea alertei rapide aparţine astfel:

- Statului Membru de Referinţă în cazul produselor autorizate prin procedurile descentralizată sau de recunoaştere mutuală,
- Agenţiei Europene a Medicamentului care va coordona, în cazul produselor autorizate centralizat, în acelaşi mod ca în cazul unui defect de calitate
- Pentru produsele autorizate printr-o procedură naţională, poate fi suficientă o retragere la nivel naţional.

Art. 45. - Evaluarea impactului suspendării sau retragerii Certificatului de Conformitate cu FE asupra autorizaţiei de punere pe piaţă (şi a solicitărilor)

Responsabilitate: SMR (incluzând consultări cu CMS şi discuţii la CMDh dacă este necesar)/ EMA / sau autoritatea naţională

(1) În urma primirii informării de la EDQM, ANMDM trebuie să stabilească dacă au fost emise autorizaţii de punere pe piaţă naţionale care depind de CCFE şi, unde este relevant dacă este SMR.

(2) Agenţia Europeană a Medicamentelor, prin comitetele sale ştiinţifice va evalua impactul asupra produselor autorizate centralizat şi va coordona orice acţiuni de supraveghere asociate.

(3) SMR trebuie să preia iniţiativa de a propune măsuri asupra autorizaţiilor de punere pe piaţă obţinute prin intermediul procedurilor descentralizată sau de recunoaştere mutuală şi să se consulte cu Statele Membre Interesate, iar decizia este luată la nivel naţional. Autorităţile Competente respective vor evalua motivele suspendării sau retragerii şi vor decide dacă o autorizaţie de punere pe piaţă trebuie suspendată, retrasă sau modificată şi/sau dacă o solicitare pentru autorizarea de punere pe piaţă trebuie refuzată ca urmare a suspendării sau retragerii CCFE.

(4) Autorităţile Competente respective trebuie să solicite ca un fabricant alternativ de substanţă activă să fie inclus în autorizaţie prin intermediul unei variaţii, cu excepţia cazurilor când un furnizor alternativ de substanţă activă este deja autorizat, caz în care fabricantul de substanţă activă inclus în CCFE trebuie eliminat prin intermediul unei variaţii.

(5) În cazul unui produs autorizat prin procedură naţională, ANMDM trebuie să ia măsuri împotriva autorizaţiei de punere pe piaţă.

CAPITOLUL VI
Dezacorduri

Art. 46. - Dezacord faţă de rezultatul unei inspecţii

Responsabilitate: ANMDM

(1) Dezacordul faţă de rezultatul unei inspecţii trebuie tratat în acord cu procedurile stabilite la art. 839 al Legii 95/2006 – Titlul XVII.

În asemenea situaţii, art. 839 alin (3) din Legea 95-2006- Titlul XVII obligă ANMDM să notifice Agenţia Europeană a Medicamentului şi Comisia Europeană.

Art. 47. Dezacordul faţă de rezultatul evaluării impactului declaraţiei de neconformitate

Responsabilitate: ANMDM

În mod excepţional, atunci când, în urma unei evaluări adecvate, factori naţionali specifici modifică riscul, astfel încât acţiunile agreate la nivel UE cu privire la o autorizaţie de punere pe piaţă sau o alertă rapidă nu sunt luaţi în considerare, pentru a fi în interesul sănătăţii publice, ANMDM poate decide acţiuni alternative celor propuse de Statul Membru care a iniţiat procedura, cu condiţia ca acestea să nu afecteze un alt Stat Membru.

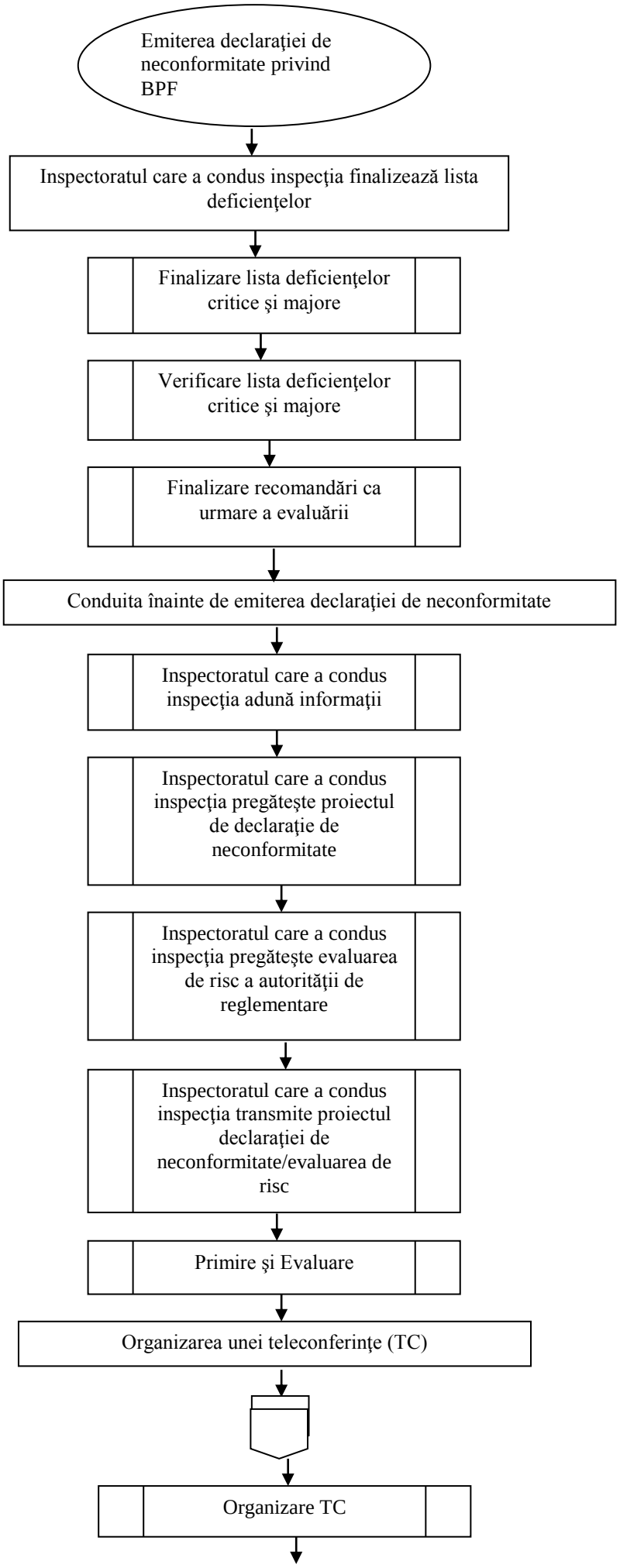
CAPITOLUL VII
Baze legale

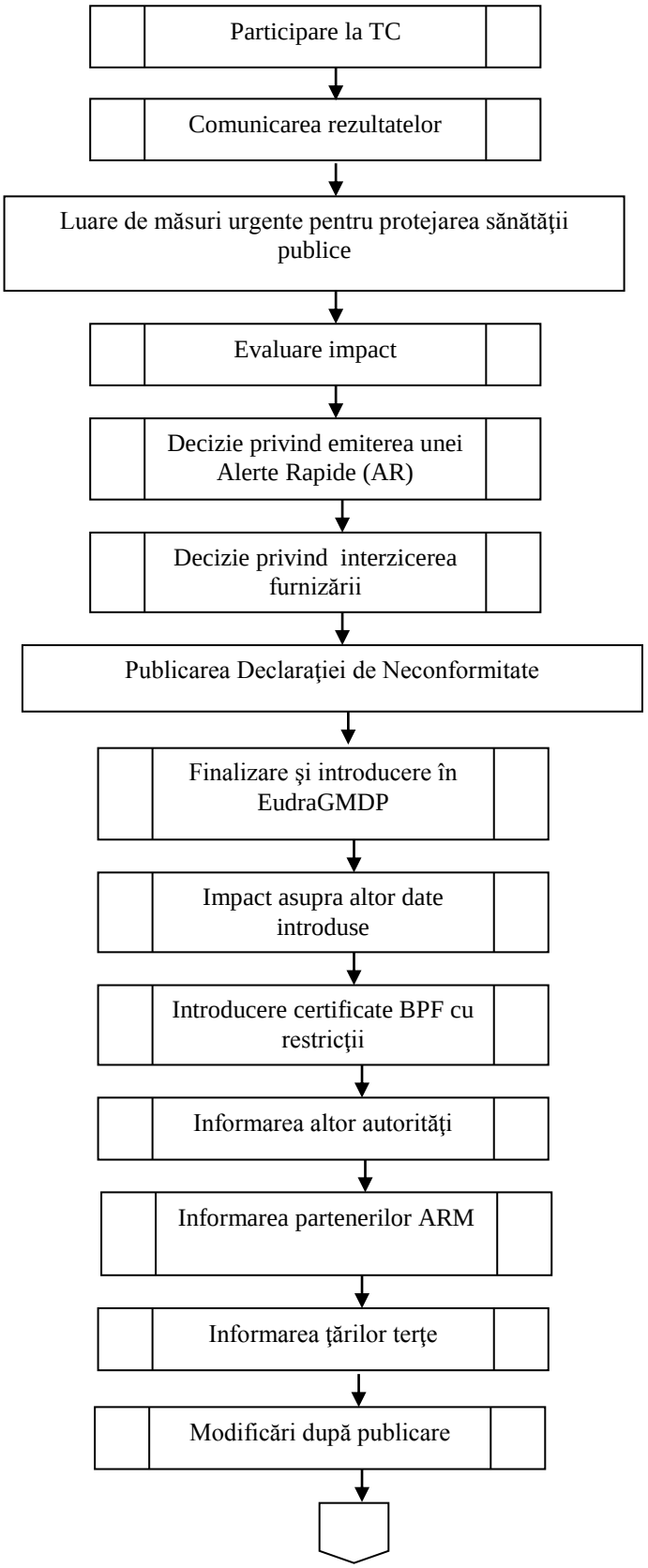
- Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare – cap. 12 Supraveghere şi sancţiuni.
- Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII-Medicamentul, cu modificările şi completările ulterioare – cap. 13 Dispoziţii generale.
- Regulamentul nr. 726/2004 al Parlamentului European şi al Consiliului, de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea şi supravegherea medicamentelor de uz uman şi veterinar şi de instituire a unei Agenţii europene pentru medicamente, Titlul II, Capitolul 2, Supraveghere şi sancţiuni.

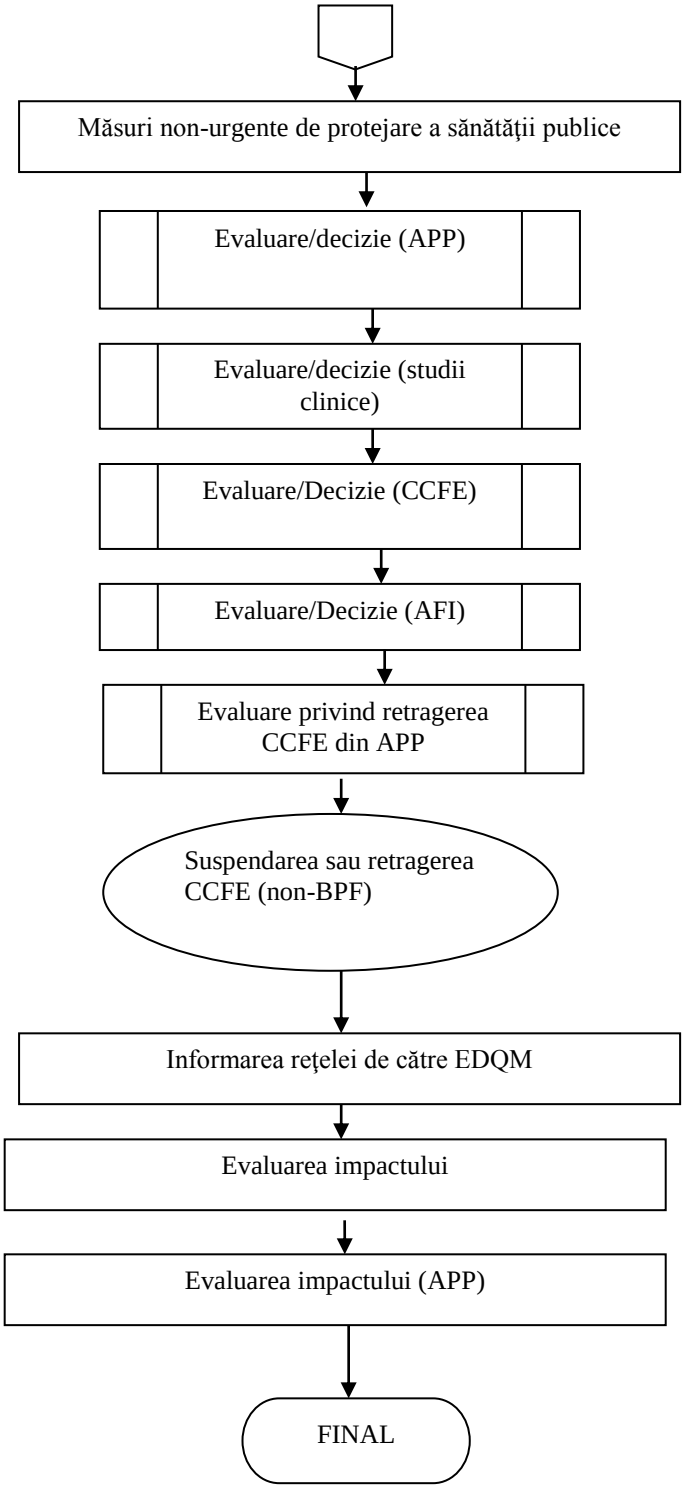
CAPITOLUL VIII
Anexe

- Anexa 1 – Diagrama de flux
- Anexa 2 – Puncte care trebuie luate în considerare atunci când se stabileşte o teleconferinţă de către inspectoratul care a condus inspecţia
- Anexa 3 – Criterii pentru clasificarea medicamentelor critice, EMA/314762/2013
- Anexa 4 – Arborele de decizie pentru trecerea de la nivel national la nivel UE, EMA/314722/2013
- Anexa 5 – Formatul de informare a ţării terţe care emite confirmări scrise
- Anexa 6 – Evaluare de risc a autorităţii de supraveghere (Partea A/Partea B).

Anexa 1 - Diagrama de flux




Participare la TC
Comunicarea rezultatelor
Luare de măsuri urgente pentru protejarea sănătăţii publice
Evaluare impact
Decizie privind emiterea unei Alerte Rapide (AR)
Decizie privind interzicerea furnizării
Publicarea Declaraţiei de Neconformitate
Finalizare şi introducere în EudraGMDP
Impact asupra altor date introduse
Introducere certificate BPF cu restricţii
Informarea altor autorităţi
Informarea partenerilor ARM
Informarea ţărilor terţe
Modificări după publicare


Măsuri non-urgente de protejare a sănătăţii publice
Evaluare/decizie (APP)
Evaluare/decizie (studii clinice)
Evaluare/Decizie (CCFE)
Evaluare/Decizie (AFI)
Evaluare privind retragerea CCFE din APP
Suspendarea sau retragerea CCFE (non-BPF)
Informarea reţelei de către EDQM
Evaluarea impactului
Evaluarea impactului (APP)
FINAL

Anexa 2 – Puncte care trebuie luate în considerare atunci când se stabileşte o teleconferinţă de către inspectoratul care a condus inspecţia

1. Introducere

Procedura comunitară privind rezolvarea cazurilor de nerespectare gravă a bunei practici de fabricaţie (BPF) care necesită măsuri coordonate pentru a proteja sănătatea publică stabileşte că este necesar ca inspectoratul care a condus inspecţia să organizeze o teleconferinţă pentru a acorda autorităţilor care au primit neconformitatea cu BPF oportunitatea de a solicita clarificări şi de a confirma caracterul potrivit al acţiunilor recomandate înainte de a le implementa la nivel comunitar.

Scopul acestei Anexe este a sublinia principalele puncte care trebuie luate în considerare de autoritatea emitentă şi de autorităţile care primesc informaţia şi participă la teleconferinţă

1.1. Când trebuie organizată teleconferinţa

Organizarea unei teleconferinţe poate fi necesară atunci când fabricantul sau importatorul unui medicament furnizează produsul în mai mult de un stat membru UE şi:

- Evaluarea de risc a autorităţii de supraveghere indică necesitatea de măsuri intermediare urgente, cum ar fi retragerea produsului.
- Evaluarea de risc a autorităţii de supraveghere indică necesitatea interzicerii importului sau furnizării produsului(produselor) respectiv(respective)
- Evaluarea de risc a autorităţii de supraveghere indică necesitatea luării unor măsuri cu privire la autorizaţia(autorizaţiile) de fabricaţie/import.

Consideraţii similare se aplică şi în cazul în care neconformitatea implică un fabricant de substanţe active.

1.2. Considerente practice

Inspectoratul care a condus inspecţia trebuie să preia iniţiativa de a organiza şi conduce teleconferinţa. În cazul în care sunt implicate medicamente autorizate centralizat, autoritatea inspectoratului care a condus inspecţia poate fi de acord ca EMA să organizeze teleconferinţa.

Autoritatea emitentă trebuie să transmită un proiect de agendă şi lista participanţilor înainte de teleconferinţă. Fiecare autoritate implicată trebuie să se asigure că autoritatea care a condus inspecţia a fost anunţată privind toţi participanţii la întâlnire.

Conducătorul şedinţei trebuie să prezinte clar scopul şi obiectivele teleconferinţei, să le agreeze cu autorităţile participante şi trebuie să facă un sumar clar al deciziilor luate de participanţi.

Autoritatea inspectoratului care a organizat teleconferinţa este responsabilă de a se asigura că procesul-verbal al teleconferinţei este agreat de participanţi. Distribuţia către statele membre a variantei finale a procesului-verbal al teleconferinţei trebuie să se facă în două săptămâni de la data teleconferinţei.

Anexa 3 - Criterii pentru clasificarea medicamentelor critice

Lipsa de produse ca urmare a neconformităţilor privind BPF/defectelor de calitate

1. Introducere

Dacă se decide neeliberarea unor serii sau chiar retragerea unor serii de pe piaţă ca urmare a unei neconformităţi BPF/defect de calitate, acest lucru poate conduce la lipsa produsului de pe piaţă. Deşi în general asemenea acţiuni efectuate ca urmare a unor probleme legate de BPF/defecte de calitate reprezintă o bună practică în ceea ce priveşte precauţia, pot exista situaţii în care retragerea unui produs de pe piaţă sau neeliberarea sa pot face mai mult rău pacientului decît rămânerea pe piaţă a produsului.

Clasificarea unui medicament ca fiind critic trebuie realizată de CHMP în cazul produselor autorizate centralizat sau de către statele membre în cazul produselor care nu sunt autorizate centralizat, ţinând cont de criteriile din această anexă şi de situaţia stocurilor la nivel naţional.

Până acum nu a existat o abordare armonizată pentru a realiza o astfel de clasificare, deoarece situaţia poate fi diferită în statele membre. Produse sau alternativele lor pot fi disponibile sau nu, iar utilizarea lor poate depinde de preferinţe naţionale. Prezenta anexă îşi propune un mod mai armonizat de clasificare a unui medicament ca fiind "critic".

Principiile stabilite în această anexă se pot aplica şi în cazul lipsei unor produse din alte motive.

2. Criterii pentru clasificare

Atunci cînd un produs este definit ca fiind critic, sunt de importanţă două criterii: utilizarea terapeutică şi disponibilitatea produselor alternative.

A. Utilizarea terapeutică

Medicamentul este o parte integrantă din tratamentul unei afecţiuni care ameninţă viaţa sau este progresivă ireversibil, sau este un medicament fără care un pacient poate suferi grav.

Acest lucru se poate întâmpla în situaţii acute (de ex. situaţii de urgenţă) sau situaţii cronice/menţinere a unor condiţii stabile, sau afecţiuni fatale, atunci cînd produsul s-a arătat că afectează progresul afecţiunii sau supravieţuirea.

B. Disponibilitatea alternativelor

Chiar dacă produsul se află într-o situaţie de mai sus, acesta nu va fi clasificat ca fiind critic în cazul în care sunt disponibile alternative adecvate. Acestea pot fi:

- loc de fabricaţie alternativ pentru acelaşi produs; avertisment: capacitatea de fabricaţie şi perioada de schimbare din punct de vedere al activităţilor de reglementare.
- diferite concentraţii/formulări ale aceluiaşi produs; avertisment: necesitatea unor formulări utilizate de populaţiile speciale.
- pot fi luate în considerare dozarea alternativă (micşorarea dozelor/întrerupere temporară a tratamentului) sau limitarea utilizării la pacienţi cu risc ridicat; avertisment: poate depinde de durata aşteptată

Anexa 4 - Arborele de decizie pentru trecerea de la nivel national la nivel UE
Lipsa de produse ca urmare a neconformităţilor privind BPF/defectelor de calitate

1. Introducere
Dacă se decide interzicerea importului şi/sau neeliberarea unor serii sau chiar retragerea unor serii de pe piaţă ca urmare a unei neconformităţi BPF/defect de calitate, acest lucru poate conduce la lipsa produsului de pe piaţă. Deşi, în general, asemenea acţiuni efectuate ca urmare a unor probleme legate de BPF/defecte de calitate sunt o bună practică în ceea ce priveşte precauţia şi este decizia fiecărui stat membru pentru produsele autorizate naţional, pot exista incidente în care este necesară discutarea la nivelul Uniunii, pentru a se agrea o strategie armonizată de management al riscului în vederea protejării sănătăţii publice.
Principiile stabilite în această anexă se pot aplica şi în cazul lipsei unor produse din alte motive.

2. Expunerea problemei
Incidentele privind furnizarea unui produs ca urmare a neconformităţilor privind BPF/defectelor de calitate pot fi controlate cu ajutorul planului de management al incidentelor pentru medicamente al reţelei de reglementare din UE.
Până acum nu au existat criterii standardizate pentru a determina cînd trebuie iniţiat planul de management al incidentelor pentru medicamente al reţelei de reglementare din UE în cazul lipsei de produse ca urmare a neconformităţilor ccu BPF/defectelor de calitate.
Prezenta anexă stabileşte un arbore de decizie care va uşura decizia, dacă o astfel de situaţie trebuie discutată la nivel UE.

3. Arbore de decizie

3.1. Nu este necesară discutarea la nivel UE dacă:

a. Lipsa unui produs este limitată la un singur stat membru (deşi este de notat că situaţia se poate schimba în timp);
b. Durata lipsei produsului este limitată şi nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic (de ex. pentru vaccinuri, vaccinarea poate fi amânată câteva săptămâni), deşi această situaţie poate evolua în timp.

3.2. Poate fi luată în considerare discutarea la nivel UE dacă:

a. Produsul este considerat critic într-un stat membru şi există dovezi că lipsa produsului va afecta mai multe state membre. Este posibil să existe furnizări diferite de produse conforme cu BPF/neconforme cu BPF între statele membre;

b. O decizie de a menţine pe piaţă un produs suspect de a avea un defect de calitate poate avea implicaţii privind siguranţa (de ex. nu este garantată sterilitatea) ceea ce poate indica necesitatea unei opinii la nivel european, cu privire la măsuri adecvate de reducere a riscului, care trebuie luate pentru a permite continuarea utilizării produsului suspect de defect de calitate;
c. Produsul respectiv nu este considerat critic, dar problema se datorează unei neconformităţi grave privind BPF/unui defect de calitate care poate afecta alte produse de pe piaţa UE;
d. Produsul nu este considerat critic, dar lipsa lui poate avea un impact asupra sănătăţii publice (de ex. ca urmare a numărului de utilizatori sau a caracteristicilor populaţiei de pacienţi).

Discuţiile trebuie întotdeauna purtate la cel mai mic nivel posibil şi trebuie discutat la nivel UE doar în cazul în care s-a identificat un interes la acest nivel.

4. Acţiuni la nivelul UE

După ce un stat membru sau mai multe state mebre au decis că este necesară discutarea problemei la nivel UE, următoarele principii trebuie urmate pentru a stabili care comitetal EMA trebuie să preia conducerea pentru strategia de evaluare şi comunicare. Se propune ca, în cazul lipsei

produselor autorizate centralizat (CAP), precum şi atunci când lipsa afectează atât CAP, cât şi produse neautorizate centralizat, analiza să fie făcută de către CHMP. Dacă sunt implicaţi mai mulţi raportori, CHMP va nominaliza un raportor şef. Dacă lipsa unui produs afectează numai produse neautorizate centralizat, statul(statele) membru(membre) va(vor) discuta problema la CMD(h) pentru un răspuns armonizat la nivel UE. Dacă este cazul, Comitetele vor consulta şi PRAC.

Anexa 5 - Formatul informării ţării terţe care emite confirmări scrise

Antetul Oficial al Autorităţii Naţionale Competente.

"Confirmare scrisă" privind conformitatea substanţei farmaceutice active(SFA), aşa cum este definită de articolul 46a(2)(b) din Directiva 2011/83/EC

Autoritatea Competentă din [Statul Membru UE] informează autoritatea competentă din [ţara terţă] că, în urma unei inspecţii efectuate în acord cu art. 111(7) din Directiva 2011/83/EC la,

Numele companiei:……
Adresa locului de fabricaţie:…….
.....

s-a constatat neconformitatea cu standardele BPF cel puţin echivalente cu cel stabilite în art. 47 al Directivei 2001/83/EC.

A fost emisă o declaraţie de neconformitate cu BPF care este anexată acestei informări.

Se solicită [Autoritatea din ţara terţă] retragerea confirmărilor scrise emise anterior prvind conformitatea SFA care fac obiectul declaraţiei de neconformitate privind BPF. Se recomandă informarea [numele autorităţii de supraveghere din UE] atunci când se consideră că fabricantul este conform din nou cu standardul echivalent cu BPF UE, pentru a putea programa o viitoare reinspecţie la locul de fabricaţie.

Detaliile de contact pentru comunicări referitoare la declaraţia de neconformitate sunt după cum urmează:
Numărul de referinţă a inspecţiei: .....
Numele persoanei responsabile din autoritatea de supraveghere din UE:
……..
Adresa:
…….

Telefon:
…….

Email:
…….

Anexa 6 - Evaluare de risc a autorităţii de supraveghere

Partea A: informarea de către autoritatea inspectoratului care a condus inspecţia

Emisă de (autoritatea inspectoratului care a condus - AIC):
Număr de referinţă a inspecţiei:
Numele şi adresa fabricantului:
Introducere / istoric:
Principalele deficienţe din inspecţie:
Medicamentele implicate (dacă se cunosc; lista poate fi neexhaustivă): Evaluarea principalelor deficienţe din inspecţie cu privire la medicamentele implicate:
Recomandările AIC:

- Măsuri intermediare de urgenţă (dacă este cazul):
- Acţiuni de supraveghere finale:

Impactul asupra altor substanţe fabricate la acelaşi loc de fabricaţie/ consideraţii privind CCFE (dacă există):
Implicaţii privind furnizarea produsului pe baza informaţiilor disponibile autorităţii inspectoratului care a condus inspecţia:
Informaţii solicitate Statelor Membre afectate:
Detalii de contact pentru răspunsuri:

Termen limită pentru răspunsuri:

HOTĂRÂREA

Nr. 9/26.02.2015
privind adoptarea Formatului Declaraţiei de neconformitate privind buna practică de fabricaţie

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic Se adoptă Formatul Declaraţiei de neconformitate privind buna practică de fabricaţie, în conformitate cu legislaţia comunitară (Compilaţia de proceduri comunitare privind inspecţiile şi schimbul de informaţii EMA/572454/2014 Rev 17), conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

Formatul Declaraţiei de neconformitate privind buna practică de fabricaţie

---

(LETTERHEAD OF COMPETENT AUTHORITY)

Report No: _ _ _/_ _ _/_ __/_ _

STATEMENT OF NON-COMPLIANCE WITH GMP

Exchange of information between National Competent Authorities (NCAs) of the EEA following the discovery of serious GMP non-compliance at a manufacturer[1]

Part 1

Issued following an inspection in accordance with Art. 111(7) of Directive 2001/83/EC, Art. 80(7) of Directive 2001/82/EC or Art. 15 of Directive 2001/20/EC.* The competent authority of.....*[Member State]* confirms the following: The manufacturer ..... Site address .....

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on …../..…/..… *[date]*, it is considered that **<u>it does not comply with the Good Manufacturing Practice</u>** requirements referred to in the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 2003/94/EC/Directive 91/412/EEC/ the principles of GMP for active substances referred to in Article 47 of Directive 2001/83/EC / Article 51 of Directive 2001/82/EC / an appropriate level of GMP as referred to in Article 46(f) of Directive 2001/83/EC*

---

[1] The statement of non-compliance referred to in paragraph 111(7) of Directive 2001/83/EC and 80(7) of Directive2001/82/EC, as amended, is also applicable to importers.

Part 2

☐ Human Medicinal Products*

☐ Human Investigational Medicinal Products*

1 NON-COMPLIANT MANUFACTURING OPERATIONS- MEDICINAL PRODUCTS *	
1.1	**Sterile Products**
	1.1.1 Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms) 1.1.1.7 Large volume liquids 1.1.1.8 Lyophilisates 1.1.1.9 Semi-solids 1.1.1.10 Small volume liquids 1.1.1.11 Solids and implants 1.1.1.12 Other aseptically prepared products <free te:>
	1.1.2 Terminally sterilised (processing operations for the following dosage forms) 1.1.2.6 Large volume liquids 1.1.2.7 Semi-solids 1.1.2.8 Small volume liquids 1.1.2.9 Solids and implants 1.1.2.10 Other terminally sterilised prepared products <free text>
	1.1.3 Batch certification
1.2	**Non-sterile products**
	1.2.1 Non-sterile products (processing operations for the following dosage forms) 1.2.1.1 Capsules, hard shell 1.2.1.2 Capsules, soft shell 1.2.1.3 Chewing gums 1.2.1.4 Impregnated matrices 1.2.1.5 Liquids for external use 1.2.1.6 Liquids for internal use 1.2.1.7 Medicinal gases 1.2.1.8 Other solid dosage forms 1.2.1.9 Pressurised preparations 1.2.1.10 Radionuclide generators 1.2.1.11 Semi-solids 1.2.1.12 Suppositories 1.2.1.13 Tablets 1.2.1.14 Transdermal patches 1.2.1.17 Other non-sterile medicinal product <free text>
	1.2.2 Batch certification
1.3	**Biological medicinal products**
	1.3.1 Biological medicinal products 1.3.1.1 Blood products 1.3.1.2 Immunological products 1.3.1.3 Cell therapy products 1.3.1.4 Gene therapy products 1.3.1.5 Biotechnology products 1.3.1.6 Human or animal extracted products 1.3.1.7 Tissue engineered products 1.3.1.8 Other biological medicinal products <free text >

	1.3.2 Batch certification (list of product types) 1.3.2.1 Blood products 1.3.2.2 Immunological products 1.3.2.3 Cell therapy products 1.3.2.4 Gene therapy products 1.3.2.5 Biotechnology products 1.3.2.6 Human or animal extracted products 1.3.2.7 Tissue engineered products 1.3.2.8 Other biological medicinal products <free text >
1.4	**Other products or manufacturing activity**
	1.4.1 Manufacture of: 1.4.1.1 Herbal products 1.4.1.2 Homoeopathic products 1.4.1.3 Other <free text >
	1.4.2 Sterilisation of active substances/excipients/finished product: 1.4.2.1 Filtration 1.4.2.2 Dry heat 1.4.2.3 Moist heat 1.4.2.4 Chemical 1.4.2.5 Gamma irradiation 1.4.2.6 Electron beam
	1.4.3 Others <free text>
1.5	**Packaging**
	1.5.1 Primary packing 1.5.1.18 Capsules, hard shell 1.5.1.19 Capsules, soft shell 1.5.1.20 Chewing gums 1.5.1.21 Impregnated matrices 1.5.1.22 Liquids for external use 1.5.1.23 Liquids for internal use 1.5.1.24 Medicinal gases 1.5.1.25 Other solid dosage forms 1.5.1.26 Pressurised preparations 1.5.1.27 Radionuclide generators 1.5.1.28 Semi-solids 1.5.1.29 Suppositories 1.5.1.30 Tablets 1.5.1.31 Transdermal patches 1.5.1.32 Intraruminal devices 1.5.1.33 Veterinary premixes 1.5.1.34 Other non-sterile medicinal products <free text >
	1.5.2 Secondary packing
1.6	**Quality control testing**
	1.6.5 Microbiological: sterility
	1.6.6 Microbiological: non-sterility
	1.6.7 Chemical/Physical
	1.6.8 Biological

2 NON-COMPLIANT IMPORTATION OPERATIONS*	
2.1	**Quality control testing of imported medicinal products**
	2.1.5 Microbiological: sterility
	2.1.6 Microbiological: non-sterility
	2.1.7 Chemical/Physical
	2.1.8 Biological

2.2	**Batch certification of imported medicinal products**
	2.2.2 *Sterile Products* 2.2.2.1 Aseptically prepared 2.2.2.2 Terminally sterilized
	2.2.3 Non-sterile products
	2.2.4 Biological medicinal products 2.2.3.9 Blood products 2.2.3.10 Immunological products 2.2.3.11 Cell therapy products 2.2.3.12 Gene therapy products 2.2.3.13 Biotechnology products 2.2.3.14 Human or animal extracted products 2.2.3.15 Tissue engineered products 2.2.3.16 Other biological medicinal products <<free text >
2.3	**Other importation activities**
	2.3.1 Site of physical importation
	2.3.2 Importation of intermediate which undergoes further processing
	2.3.3 Other <free text>

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this statement*:

.....
.....

3 MANUFACTURING OPERATIONS - ACTIVE SUBSTANCES Active Substance(s):	
3.1	**Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis**
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates *3.1.2 Manufacture of crude active substance* *3.1.3 Salt formation / Purification steps : <free text> (e.g. crystallisation)* *3.1.4 Other <free text>*
3.2	**Extraction of Active Substance from Natural Sources**
	3.2.1 Extraction of substance from plant source *3.2.2 Extraction of substance from animal source* *3.2.3 Extraction of substance from human source* *3.2.4 Extraction of substance from mineral source* *3.2.5 Modification of extracted substance <specify source 1,2,3,4>* *3.2.6 Purification of extracted substance <specify source 1,2,3,4 >* *3.2.7 Other <free text>*
3.3	**Manufacture of Active Substance using Biological Processes**
	3.3.1 Fermentation *3.3.2 Cell Culture <specify cell type> (e.g. mammalian / bacterial)* *3.3.3 Isolation / Purification* *3.3.4 Modification* *3.3.5 Other <free text>*
3.4	**Manufacture of sterile active substance (sections 3.1, 3.2, 3.3 to be completed as applicable)**
	3.4.1 Aseptically prepared *3.4.2 Terminally sterilised*
3.5	**General Finishing Steps**
	3.5.1 Physical processing steps < specify > (e.g. drying, milling / micronisation, sieving) *3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)* *3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used* *for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)* *3.5.4 Other <free text> (for operations not described above)*
3.6	**Quality Control Testing**
	3.6.1 Physical / Chemical testing *3.6.2 Microbiological testing (excluding sterility testing)* *3.6.3 Microbiological testing (including sterility testing)* *3.6.4 Biological Testing*

4. OTHER ACTIVITIES- ACTIVE SUBSTANCES

<free text>

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this statement*:

.....

.....

Part 3

1. Nature of non-compliance
< free text > .....
2. Action taken/proposed by the NCA
☐ Suspension/variation/revocation* of the manufacturing authorisation No. …… in full/in part*
<free text > .....
☐ Restriction of current valid GMP certificate No. .....
<free text > .....
☐ Suspension/revocation/requested variation/ refusal to grant * of Marketing Authorisation(s)
<free text> .....
☐ Recall of batches already released (separate Rapid Alert to follow)
<free text > .....
☐ Prohibition of supply
<free text > .....
☐ Suspension or voiding of CEP (action to be taken by EDQM)
<free text > .....
☐ Suspension of clinical trials
<free text > .....
☐ Others <free text >
<free text > .....
3. Additional comments
<free text > .....

Teleconference Date		**Teleconference Time (CET)**		**Dial in no.**	
Products manufactured at site, if known	**Product**	**Dosage Form**	**Reference Member State, National or EMEA**		
Human medicinal product(s)					
Investigational medicinal product(s)	**EudraCT nos.**				

…../..…/....… *[date]*

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority of *[country]*[1]

.....

[Name, title, national authority, phone & fax numbers in case of enquiries]

[1] The signature, date and contact details should appear on each page of the non-compliance document.

HOTĂRÂREA

Nr. 10/26.02.2015

referitoare la adoptarea Ghidului privind buna practică de fabricaţie pentru medicamentele de uz uman

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă

următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se adoptă Ghidul privind buna practică de fabricaţie 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 anulează Hotărârea Consiliului ştiinţific nr. 5/7.03.2012 referitoare la aprobarea Ghidului privind buna practică de fabricaţie pentru medicamentele de uz uman.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXĂ

GHID PRIVIND BUNA PRACTICĂ DE FABRICAŢIE PENTRU MEDICAMENTE DE UZ UMAN

INTRODUCERE

Industria farmaceutică din Uniunea Europeană menţine standarde ridicate de asigurare a calităţii în dezvoltarea farmaceutică, fabricaţia şi controlul medicamentelor. Sistemul de autorizare de punere pe piaţă face posibilă evaluarea de către autoritatea competentă a tuturor medicamentelor, pentru a dovedi conformitatea cu cerinţele legislative actuale privind calitatea, siguranţa şi eficacitatea. Sistemul de autorizare de fabricaţie conferă siguranţa faptului că toate medicamentele autorizate pe piaţa europeană sunt fabricate/importate numai de fabricanţi autorizaţi, ale căror activităţi sunt în mod regulat inspectate de autoritatea competentă, utilizând principiile de Management al riscului privind calitatea. Autorizaţiile de fabricaţie sunt necesare pentru toţi fabricanţii de produse farmaceutice din Uniunea Europeană (UE), indiferent dacă produsele sunt vândute în interiorul sau în afara Uniunii.

Ordinul ministrului sănătăţii nr. 905/2006 privind aprobarea Principiilor şi liniilor directoare de bună practică de fabricaţie pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigaţie clinică transpune în legislaţia românească Directiva Comisiei Europene 2003/94/CE. Ghiduri detaliate în acord cu aceste principii sunt publicate în Ghidul privind bună practică de fabricaţie (BPF) care va fi folosit în evaluarea solicitărilor privind autorizaţia de fabricaţie şi ca bază pentru inspecţia fabricanţilor de medicamente de uz uman.

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

Prezentul Ghid conţine trei părţi, cărora li se adaugă o serie de anexe. Partea I cuprinde cerinţele de bază pentru fabricaţia medicamentelor, Partea a II-a cuprinde cerinţele de bază pentru substanţele active folosite ca materii prime, iar Partea a III-a cuprinde documente în legătură cu buna practică de fabricaţie, care explicitează cerinţele de reglementare.

Capitolele Părţii I privind „cerinţele de bază" încep cu principiile, aşa cum au fost ele definite în Ordinul ministrului sănătăţii nr. 905/2006. Capitolul 1, referitor la Managementul Calităţii, subliniază conceptul fundamental de management al calităţii, aşa cum este aplicat în fabricaţia medicamentelor. În continuare, fiecare capitol conţine un Principiu care subliniază obiectivele managementului calităţii din acel capitol şi un text care furnizează suficiente detalii, astfel încât fabricanţii să devină conştienţi de aspectele esenţiale care trebuie luate în considerare în implementarea principiului.

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

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

La sfârşitul anexelor a fost inclus un Glosar cu unii dintre termenii utilizaţi 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 sănătăţii nr. 905/2006. Scopul Părţii a III-a este de a clarifica cerinţele de reglementare şi trebuie privită ca o sursă de informaţii privind bunele practici actuale. În fiecare document vor fi furnizate detalii privind aplicabilitatea sa.

Nu se intenţionează ca Ghidul să trateze aspecte de siguranţă pentru personalul implicat în fabricaţie. Acestea pot fi importante mai ales în fabricaţia anumitor medicamente, cum sunt cele puternic active, biologice sau radioactive. Totuşi, aceste aspecte sunt reglementate de alte prevederi ale legislaţiei comunitare sau naţionale.

În cuprinsul Ghidului, se înţelege că cerinţele Autorizaţiei de punere pe piaţă, privind siguranţa, calitatea şi eficacitatea produselor sunt incluse în mod sistematic în toate demersurile deţinătorului Autorizaţiei de punere pe piaţă privind fabricaţia, controlul şi eliberarea pentru comercializare.

De mulţi ani, fabricaţia de medicamente se efectuează în acord cu Ghidul privind buna practică de fabricaţie şi 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 ediţie 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 Calităţii.

Nu se intenţionează ca prezentul ghid să impună vreo restricţie în dezvoltarea oricăror noi concepte sau tehnologii care au fost validate şi care furnizează un nivel de Management al Calităţii cel puţin echivalent cu cel stabilit în prezentul Ghid.

Ghidul va fi revizuit cu regularitate, pentru a reflecta îmbunătăţirea continuă a bunelor practici în domeniul calităţii. Ediţiile revizuite vor fi publicate pe website – ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale: www.anmdm.ro.

ISTORICUL REVIZUIRILOR

Data	Revizuire
Octombrie 2001	➢ Modificarea paragrafului 42 al Anexei 1 ➢ Renumerotarea anexelor ➢ Revizuirea anexei 4 - „Fabricaţia gazelor medicinale” ➢ Noua anexă 13 – „Calificarea şi validare” ➢ Noua anexă 14 - „Eliberarea parametrică” ➢ Revizuirea anexei 12 - „Fabricaţia produselor medicamentoase derivate din sânge sau plasmă umană” ➢ Eliminarea anexei 13 - „Produse homeopate” ➢ Modificarea glosarului
Iunie 2003	➢ Alinieri şi completări în acord cu : - Directiva 2001/83/EC a Parlamentului şi Consiliului European din 6 noiembrie 2001 instituind codul comunitar al medicamentelor de uz uman - Introducerea Anexei 15 - „Certificarea de către persoana calificată şi eliberarea seriei’’ ➢ Introducerea Anexei 16 - „ Reguli de bună practică de fabricaţie pentru substanţe farmaceutice active‘’
Septembrie 2006	➢ Alinieri şi completări în acord cu : - Directiva Comunităţii Europene 2001/83/EC a Parlamentului şi Consiliului European din 6 noiembrie 2001 instituind codul comunitar al medicamentelor de uz uman, în forma consolidată, transpusă în legislaţia românească prin Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul; - Directiva 2003/94/EC privind principiile şi liniile directoare de bună practică de fabricaţie pentru medicamentele de uz uman inclusiv cele pentru investigaţie clinică, transpusă în legislaţia românească prin Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 905/2006 ➢ Reorganizare în acord cu Ghidul de bună practică de fabricaţie european: Partea I - Cerinţe de baza pentru medicamente, Partea a II-a - Cerinţe de bază pentru substanţele active folosite ca materii prime si Anexe ➢ Introducerea Anexei 19 – „Probe de referinţă şi contraprobe” ➢ Actualizarea Capitolului 1 – “Managementul Calităţii” ➢ Actualizarea Anexei 1 – „Fabricaţia medicamentelor sterile”

Data	Revizuire
	➢ Actualizarea Anexei 12 – Fabricaţia medicamentelor pentru investigaţie clinică” ➢ Renumerotarea Anexelor în acord cu Ghidul BPF al Uniunii Europene (UE)
Martie 2009	➢ Actualizarea Capitolului 1 – „Managementul Calităţii” (introducerea principiului de management al riscului în domeniul calităţii) ➢ Actualizarea Părţii II – „Fabricaţia substanţelor farmaceutice active” (introducerea principiului de management al riscului în domeniul calităţii) ➢ Actualizarea Anexei 1 – Fabricaţia medicamentelor sterile” ➢ Actualizarea Anexei 3 – „Fabricaţia medicamentelor radiofarmaceutice” ➢ Actualizarea Anexei 7 – „Fabricaţia medicamentelor de origine vegetală” ➢ Introducerea Anexei 20 – „Managementul riscului cu privire la calitate”
Septembrie 2010	➢ Modificarea Părţii II - „Fabricaţia substanţelor farmaceutice active” ➢ Modificarea Anexei 6 – „Fabricaţia Gazelor medicinale” ➢ Modificarea Anexei 13 – „Medicamente pentru investigaţie clinică”
Martie 2012	➢ Modificarea Capitolului 4 – „Documentaţie” ➢ Modificarea Anexei 11 – „Sisteme computerizate” ➢ Modificarea Anexei 14 – „Fabricaţia medicamentelor derivate din sânge şi plasmă umane” ➢ Introducerea părţii a III-a – „Documente legate de BPF” ➢ Eliminarea Anexei 20 şi introducerea sa în partea a III-a – „Managementul riscului în domeniul calităţii”
Februarie 2015	➢ Modificarea Capitolului 1 – „Sistemul calităţii în domeniul farmaceutic” ➢ Modificarea Capitolului 2 – „Personalul” ➢ Modificarea Capitolului 3 – „Localurile şi echipamentele” ➢ Modificarea Capitolului 5 – „Fabricaţia” ➢ Modificarea Capitolului 6 – „Controlul calităţii” ➢ Modificarea Capitolului 7 – „Activităţile externalizate” ➢ Modificarea Capitolului 8 – „Reclamaţiile, Neconformităţile de calitate şi retragerea produsului” ➢ Modificarea Părţii II – ”Cerinţe de bază pentru substanţele active folosite ca materii prime”

CUPRINS

INTRODUCERE

ISTORICUL REVIZUIRILOR

CUPRINS

GLOSAR

PARTEA I CERINŢE DE BAZĂ PENTRU MEDICAMENTE

CAPITOLUL 1 - MANAGEMENTUL CALITĂŢII
Principiu
Asigurarea calităţii
Buna practică de fabricaţie pentru medicamente (BPF)
Controlul calităţii
Analiza calităţii produsului
Managementul riscului în domeniul calităţii

CAPITOLUL 2 – PERSONALUL
Principiu
Generalităţi
Personalul cheie
Instruire
Igiena personalului
Consultanţi

CAPITOLUL 3 - LOCALURILE ŞI ECHIPAMENTELE
Principiu
Localuri
Generalităţi
Zona de fabricaţie
Zone de depozitare
Zone de control al calităţii
Zone anexe
Echipamente

CAPITOLUL 4 - DOCUMENTAŢIA

Principiu
Generalităţi
Documente cerute
Specificaţii
Specificaţii pentru materii prime şi materiale de ambalare
Specificaţii pentru produse intermediare şi vrac
Specificaţii pentru produse finite
Formula de fabricaţie şi instrucţiunile de procesare
Instrucţiuni de ambalare
Înregistrări de procesare a seriei
Înregistrările de ambalare a seriei
Proceduri şi înregistrări
Recepţia
Prelevarea
Testarea
Alte documente

CAPITOLUL 5 – FABRICAŢIA

Principiu
Generalităţi
Prevenirea contaminării încrucişate în fabricaţie
Validarea
Materii prime
Operaţii de procesare: produse intermediare şi vrac
Materiale de ambalare
Operaţii de ambalare
Produse finite
Materiale respinse, recuperate şi returnate
Lipsa de pe piaţă a unui produs din cauza problemelor de fabricaţie

CAPITOLUL 6 - CONTROLUL CALITĂŢII

Principiu
Generalităţi
Buna practică a laboratorului de control al calităţii
Documentaţie
Prelevare probe
Testare
Programul de monitorizare continuă a stabilităţii
Transferul tehnic al metodelor de testare

CAPITOLUL 7 - ACTIVITĂŢILE EXTERNALIZATE
Principiu
Generalităţi
Furnizorul de contract
Beneficiarul de contract
Contractul

CAPITOLUL 8 - RECLAMAŢIILE, NECONFORMITĂŢILE DE CALITATE ŞI RETRAGEREA PRODUSULUI
Principiu
Personal şi organizare
Proceduri pentru tratarea şi investigarea reclamaţiilor, inclusiv a posibilelor neconformităţi de calitate
Efectuarea investigaţiei şi luarea deciziei
Analiza cauzei primare. Măsuri corective şi preventive
Retrageri şi orice alte măsuri de reducere a riscului potenţial

CAPITOLUL 9 – AUTOINSPECŢIA
Principiu

PARTEA a II-a CERINŢE DE BAZĂ PENTRU SUBSTANŢELE ACTIVE FOLOSITE CA MATERII PRIME

ANEXE

Anexa 1 Fabricaţia medicamentelor sterile
Principiu
Generalităţi
Tehnologia izolatorului
Tehnologia de suflare/ umplere/ închidere etanşă
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
Operaţiile finale de fabricaţie a produselor sterile
Controlul calităţii

Anexa 2 Fabricaţia medicamentelor biologice de uz uman
Domeniu
Principiu
Personal
Localuri şi echipamente
Spaţiile de cazare şi îngrijire a animalelor
Documentaţie
Fabricaţie
Materii prime
Lot de sămânţă şi sistem de bancă de celule
Principii de operare
Controlul calităţii

Anexa 3 Fabricaţia medicamentelor radiofarmaceutice
Principiu
Introducere
Asigurarea calităţii
Personal
Documentaţie
Generalităţi
Fabricaţia de sterile
Localuri şi echipamente
Fabricaţia
Controlul calităţii
Probe de referinţă şi contraprobe
Distribuţia
Glosar

Anexa 4 Fabricaţia medicamentelor de uz veterinar altele decât cele imunologice*

Anexa 5 Fabricaţia medicamentelor imunologice de uz veterinar*

* Neadoptată ca parte a prezentului ghid

Anexa 6 Fabricaţia gazelor medicinale
Principiu
Personal
Localuri şi echipamente
Localuri
Echipamente
Documentaţie
Fabricaţie
Fabricaţie vrac
Umplere şi etichetare
Controlul calităţii
Depozitare şi eliberare
Glosar

Anexa 7 Fabricaţia medicamentelor de origine vegetală
Principiu
Localuri şi echipament
Zone de depozitare
Zona de fabricaţie
Echipament
Documentaţie
Specificaţii pentru materiile prime
Instrucţiuni de procesare
Controlul calităţii
Prelevare

Anexa 8 Prelevarea materiilor prime şi a materialelor de ambalare
Principiu
Personal
Materii prime
Materiale de ambalare

Anexa 9 Fabricaţia lichidelor, cremelor şi unguentelor
Principiu
Localuri şi echipamente
Fabricaţie

Anexa 10 Fabricaţia medicamentelor sub formă de aerosoli presurizaţi pentru inhalat, cu valvă dozatoare
Principiu
Generalităţi
Localuri şi echipamente

Fabricaţie şi controlul calităţii

Anexa 11 Sisteme computerizate
Principiu
Personal
Validare
Sistem

Anexa 12 Utilizarea radiaţiilor ionizante în fabricaţia medicamentelor
Introducere
Responsabilităţi
Dozimetrie
Validarea procesului
Punerea în funcţiune a instalaţiei
Generalităţi
Sursa de radiaţii gama
Sursa de radiaţii cu fascicul de electroni
Repunerea în funcţiune
Localuri
Procesarea
Sursa de radiaţii gama
Sursa de radiaţii cu fascicul de electroni
Documentaţia
Monitorizarea microbiologică

Anexa 13 Fabricaţia medicamentelor pentru investigaţie clinică
Principiu
Glosar
Managementul calităţii
Personal
Localuri şi echipamente
Documentaţie
Comandă
Formula de fabricaţie şi instrucţiunile de procesare
Instrucţiuni de ambalare
Înregistrările procesării, testării şi ambalării seriei
Specificaţii şi instrucţiuni
Specificaţiile medicamentului
Fabricaţia
Ambalare
Codul de randomizare
Etichetare

Materiale de ambalare
Operaţii de fabricaţie
Operaţii de codificare
Principii aplicabile produsului de referinţă
Controlul calităţii
Eliberarea seriilor
Contractul de fabricaţie şi de control
Transportul
Reclamaţii
Retrageri şi returnări
Retrageri
Returnări
Distrugere

Anexa 14 Fabricaţia medicamentelor derivate din sânge şi plasmă umane
Principiu
Glosar
Managementul calităţii
Localuri şi echipamente
Colectarea sângelui şi a plasmei
Trasabilitate şi măsuri care trebuie luate după colectare
Fabricaţia şi controlul calităţii
Contraprobe
Distrugerea sângelui, a plasmei şi a produselor intermediare respinse

Anexa 15 Calificarea şi validarea
Principiu
Planificarea validării
Documente
Calificarea
Calificarea proiectului
Calificarea instalării
Calificarea operaţională
Calificarea performanţei
Calificarea facilităţilor, sistemelor şi echipamentelor aflate în uz
Validarea procesului
Generalităţi
Validarea prospectivă
Validarea concurentă
Validarea retrospectivă
Validarea curăţării
Controlul schimbărilor

Revalidare
Glosar

Anexa 16 Certificarea de către o persoană calificată şi eliberarea seriei
Scop
Principiu
Introducere
Generalităţi
Testarea seriei şi eliberarea produselor fabricate în CE/SEE
Testarea şi eliberarea seriei medicamentelor importate dintr-o ţară terţă
Generalităţi
Testarea seriei şi eliberarea medicamentelor importate dintr-o ţară cu care CE are un acord de recunoaştere 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 referinţă şi contraprobe
Scop
Principiu
Durata de păstrare
Cantitatea probelor de referinţă şi contraprobelor
Condiţii de păstrare
Acorduri scrise
Probe de referinţă-aspecte generale
Contraprobe-aspecte generale
Probe de referinţă şi contraprobe pentru produsele importate/distribuite paralel
Probe de referinţă şi contraprobe în cazul închiderii fabricantului

PARTEA a III-a DOCUMENTE LEGATE DE BPF
Dosarul Standard al Locului de Fabricaţie
Managementul riscului în domeniul calităţii
Ghid privind sistemele de calitate în domeniul farmaceutic
Certificatul seriei în cazul Acordurilor de Recunoaştere Mutuală

PARTEA I

CERINŢE DE BAZĂ PENTRU MEDICAMENTE

CAPITOLUL 1 SISTEMUL CALITĂŢII ÎN DOMENIUL FARMACEUTIC

Principiu

Posesorul unei autorizaţii de fabricaţie trebuie să fabrice medicamente care să corespundă scopului pentru care au fost concepute, să fie în conformitate cu autorizaţia de punere pe piaţă sau cu autorizaţia de studiu clinic, după caz, şi să nu expună pacienţii nici unui risc datorat siguranţei, calităţii sau eficacităţii necorespunzătoare.
Atingerea acestui obiectiv al calităţii este responsabilitatea conducerii la vârf şi necesită participarea şi implicarea conducerii din toate departamentele şi de la toate nivelurile unităţii de fabricaţie, precum şi a furnizorilor şi distribuitorilor.
Pentru a atinge în mod sigur acest obiectiv privind calitatea, unitatea de fabricaţie trebuie să posede un sistem de asigurarea calităţii[1] corect conceput şi pus în practică, care include conceptele referitoare la Buna practică de fabricaţie şi Managementul riscului în domeniul calităţii. Acest sistem trebuie să beneficieze de o documentare completă iar eficacitatea sa trebuie monitorizată. Toate componentele sistemului de asigurarea calităţii trebuie să aibă resurse adecvate, personal competent, localuri, echipamente şi facilităţi corespunzătoare şi suficiente.
Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi persoana/persoanele calificată/calificate au şi alte responsabilităţi legale.

Conceptele de bază referitoare la asigurarea calităţii, Buna practică de fabricaţie şi Managementul riscului în domeniul calităţii se intercondiţionează. Acestea sunt descrise în continuare, pentru a evidenţia relaţiile dintre ele şi importanţa lor fundamentală în fabricaţia şi controlul medicamentelor.

Asigurarea calităţii[1]

1.1 Asigurarea calităţii este un concept larg care cuprinde toate aspectele care, individual sau colectiv, pot influenţa calitatea unui produs; reprezintă un ansamblu de măsuri care urmăresc obţinerea de produse a căror calitate să corespundă scopului pentru care au fost concepute. Prin urmare, asigurarea calităţii încorporează Buna practică de fabricaţie

1.2. BPF se aplică în toate etapele duratei de viaţă, de la fabricaţia medicamentelor pentru investigaţie clinică, transferul tehnologic, fabricaţia comercială, până la dispariţia de pe piaţă a medicamentului. Cu toate acestea, sistemul de calitate în domeniul farmaceutic poate fi extins la etapa de dezvoltare farmaceutică, conform ghidului ICH Q10 care, deşi optional, trebuie să faciliteze inovaţia şi îmbunătăţirea continuă şi să întărească legătura între dezvoltarea farmaceutică şi activităţile de fabricaţie. Ghidul ICH Q 10 este inclus în Partea a III-a a Ghidului BPF şi poate fi utilizat pentru a suplimenta conţinutul acestui capitol.

1.3 Mărimea şi complexitatea activităţilor companiei trebuie avute în vedere atunci când se dezvoltă un nou sistem de calitate în domeniul farmaceutic sau se modifică unul existent. Proiectarea sistemului trebuie să includă principiile corespunzătoare de management al riscului şi utilizarea instrumentelor adecvate. Deşi unele aspecte ale sistemului se pot adresa

[1]Cap. 7 din Ordinul ministrului sănătăţii publice 905/2006 prevede ca fabricanţii să stabilească şi să implementeze un sistem eficient de asigurare a calităţii în domeniul farmaceutic. Termenul "sistem de calitate în domeniul farmaceutic" este utilizat în acest capitol pentru consecvenţă cu terminologia ghidului Q10 al Conferinţei Internaţionale pentru Armonizare (International Conference for Harmonization = ICH). În sensul acestui capitol, cei 2 termeni pot fi consideraţi interschimbabili.

întregii companii, iar altele pot fi specific unui singur loc de fabricaţie, eficacitatea sistemului se demonstrează, de regulă, la locul de fabricaţie.

1.4 Un sistem de calitate în domeniul farmaceutic corespunzător fabricaţiei medicamentelor trebuie să asigure următoarele:

i. obţinerea medicamentelor prin conceperea, planificarea, implementarea, menţinerea şi îmbunătăţirea continuă a unui sistem care duce la obţinerea de produse care au caracteristicile de calitate corespunzătoare;
ii. cunoaşterea procesului şi a produsului în toate etapele duratei de viaţă;
iii. medicamentele sunt concepute şi dezvoltate în conformitate cu cerinţele Bunei practici de fabricaţie;
iv. descrierea clară a operaţiilor de producţie şi control şi respectarea Bunei practici de fabricaţie;
v. definirea clară a responsabilităţilor manageriale;
vi. existenţa unor prevederi privind fabricarea, aprovizionarea şi folosirea materiilor prime şi materialelor de ambalare corecte, selecţia şi monitorizarea furnizorilor şi verificarea faptului că fiecare livrare se încadrează în lanţul de aprovizionare aprobat;
vii. existenţa unor proceduri care să asigure managementul activităţilor contractate în exterior;
viii. stabilirea şi menţinerea controlului prin dezvoltarea şi utilizarea sistemelor eficiente de monitorizare şi control al performanţei procesului şi al calităţii produsului;
ix. eliberarea seriei şi investigarea deviaţiilor sunt realizate cu luarea în considerare a rezultatelor monitorizării produsului şi proceselor; aceste rezultate se au în vedere şi pentru aplicarea măsurilor preventive cu scopul de a evita eventualele deviaţii care ar putea apărea;
x. efectuarea tuturor controalelor necesare pentru produse intermediare, efectuarea controalelor în proces şi a tuturor validărilor;
xi. îmbunătăţirea continuă este facilitată prin implementarea îmbunătăţirilor adecvate în domeniul calităţii, conform cunoştinţelor privind produsul şi procesele;
xii. se iau măsuri pentru evaluarea în avans a schimbărilor planificate şi aprobarea lor înainte de implementare, ţinând cont de notificarea şi aprobarea, după caz, a autorităţii de reglementare în domeniul medicamentului;
xiii. evaluarea oricărei schimbări, după implementare, pentru a confirma că obiectivele în domeniul calităţii au fost îndeplinite şi că nu a existat un impact negativ neintenţionat asupra calităţii produsului;
xiv. se realizează analiza cauzei la un nivel adecvat, în cazul investigaţiei deviaţiilor, neconformităţilor suspectate ale produselor şi altor probleme; acest nivel se poate stabili utilizând principiile de management al riscului în domeniul calităţii. Atunci când cauza (cauzele) reală(e) nu poate fi identificată, trebuie să se acorde atenţie stabilirii şi tratării cauzei (cauzelor) cea (cele) mai probabilă(e). Atunci când se suspectează sau se identifică eroarea umană drept cauză, aceasta trebuie justificată ţinând cont ca erorile de proces, de procedură sau de sistem să nu fi fost trecute cu vederea, dacă au existat. Măsurile corective şi/sau preventive adecvate (CAPA) trebuie identificate şi aplicate ca răspuns la investigaţii. Eficacitatea acestor acţiuni trebuie monitorizată şi evaluată, conform principiilor de management al riscului în domeniul calităţii.
xv. interdicţia vânzării sau distribuirii medicamentelor înainte ca persoana calificată să certifice că fiecare serie de producţie a fost fabricată şi controlată conform cerinţelor din autorizaţia de punere pe piaţă şi conform oricăror alte reglementări referitoare la producţia, controlul şi eliberarea medicamentelor;

xvi. luarea măsurilor corespunzătoare astfel încât depozitarea, expedierea şi manipularea ulterioară a medicamentelor să se realizeze în condiţii care să asigure pe cât posibil menţinerea calităţii acestora pe perioada de valabilitate;

xvii. existenţa unei proceduri de autoinspecţie şi/sau audit de calitate care evaluează în mod regulat aplicarea şi eficacitatea sistemului de calitate în domeniul farmaceutic.

1.5 Conducerea de la cel mai înalt nivel are responsabilitatea finală pentru a asigura că există un sistem eficient de calitate în domeniul farmaceutic, care dispune de resursele adecvate şi că rolurile, responsabilităţile şi autorităţile sunt definite, comunicate şi implementate în întreaga organizaţie. Conducerea managerială de la cel mai înalt nivel şi participarea sa activă la sistemul de calitate în domeniul farmaceutic sunt esenţiale. Conducerea trebuie să asigure susţinerea şi angajamentul personalului de la toate nivelurile şi locurile de fabricaţie din organizaţie, faţă de sistemul de calitate în domeniul farmaceutic.

1.6 Periodic trebuie efectuată analiza de către management, cu implicarea conducerii de la cel mai înalt nivel, privind funcţionarea sistemului de calitate în domeniul farmaceutic, pentru a identifica modalităţile de îmbunătăţire continuă a produselor, proceselor şi sistemului însuşi.

1.7 Sistemul de calitate în domeniul farmaceutic trebuie să fie definit şi documentat. Trebuie creat un Manual al Calităţii sau o documentaţie echivalentă, care să conţină o descriere a sistemului de management al calităţii, inclusiv responsabilităţile manageriale.

Buna practică de fabricaţie pentru medicamente (BPF)

1.8 Buna practică de fabricaţie (BPF) este acea parte a managementului calităţii care garantează că produsele sunt fabricate şi controlate în mod consecvent conform cu standarde de calitate adecvate utilizării lor şi conform cerinţelor autorizaţiei de punere pe piaţă, cerinţelor autorizaţiei de studiu clinic sau ale specificaţiei produsului.

BPF se aplică atât producţiei cât şi controlului calităţii.

Cerinţele fundamentale ale BPF sunt următoarele:

i. definirea clară a proceselor de fabricaţie şi revizuirea lor sistematică în acord cu experienţa dobândită, astfel încât acestea să poată asigura fabricarea în mod consecvent a medicamentelor de calitatea cerută şi care să corespundă specificaţiilor lor;

ii. validarea etapelor critice ale procesului de fabricaţie şi a schimbărilor semnificative ale acestuia;

iii. asigurarea tuturor mijloacelor necesare pentru aplicarea BPF şi anume:
   - personal calificat şi instruit în mod corespunzător;
   - localuri şi spaţii adecvate;
   - echipamente şi întreţinere corespunzătoare;
   - materiale, recipiente şi etichete corespunzătoare;
   - proceduri şi instrucţiuni aprobate, în conformitate cu sistemul de calitate în domeniul farmaceutic;
   - depozitarea şi transportul corespunzătoare;

iv. redactarea clară, fără ambiguităţi şi utilizând formulări imperative, a instrucţiunilor şi procedurilor aplicabile în mod specific facilităţilor respective;

v. respectarea procedurilor şi instruirea operatorilor în acest sens;

vi. înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare a tuturor rezultatelor din toate etapele procesului de fabricaţie, evidenţiindu-se în acest mod respectarea riguroasă a procedurilor şi instrucţiunilor, astfel încât produsul obţinut să corespundă calitativ şi cantitativ specificaţiilor;

vii. înregistrarea şi investigarea completă a oricărei deviaţii semnificative, pentru a determina cauza, şi implementarea acţiunilor corective şi preventive adecvate;

viii. documentele de fabricaţie şi de distribuţie trebuie să oglindească fidel istoricul complet al unei serii; acestea trebuie să fie păstrate într-o formă completă şi uşor accesibilă;
ix. distribuţia (angro) medicamentelor în condiţii care să micşoreze riscul privind calitatea lor şi cu respectarea Bunei Practici de Distribuţie;
x. existenţa unui sistem de retragere a oricărei serii de produs, de la vânzare sau distribuţie;
xi. examinarea reclamaţiilor privind medicamentele fabricate, investigarea cauzelor neconformităţilor de calitate şi luarea măsurilor adecvate, atât în ceea ce priveşte produsul necorespunzător reclamat, cât şi pentru prevenirea repetării neconformităţii.

Controlul calităţii

1.9 Controlul calităţii este acea parte din BPF care se ocupă de prelevarea probelor, specificaţii, testare şi de procedurile de organizare, documentare şi eliberare care garantează că testele necesare şi relevante au fost efectuate, că materialele nu sunt eliberate spre folosire şi produsele finite nu sunt eliberate spre vânzare sau distribuţie până când calitatea lor nu a fost declarată ca fiind corespunzătoare.
Cerinţele fundamentale pentru controlul calităţii sunt:
i. existenţa facilităţilor adecvate, a unui personal instruit şi a procedurilor aprobate pentru: prelevarea probelor, testarea materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare, vrac şi finite şi, unde este cazul, pentru monitorizarea condiţiilor de mediu, conform BPF;
ii. prelevarea de către personalul departamentului de control al calităţii, conform metodelor aprobate, a probelor de materii prime, de materiale de ambalare, de produse intermediare, vrac şi finite;
iii. validarea metodelor de testare;
iv. înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare, astfel încât să fie dovedită efectuarea reală a operaţiilor de prelevare, verificare şi testare; orice deviaţie trebuie înregistrată şi investigată complet;
v. respectarea pentru produsele finite a compoziţiei calitative şi cantitative de substanţe active înscrise în autorizaţia de punere pe piaţă sau în autorizaţia de studiu clinic; produsele finite trebuie să aibă puritatea cerută şi să fie corect ambalate şi etichetate;
vi. păstrarea înregistrării rezultatelor de la testarea materiilor prime, produselor intermediare, vrac şi finite, a materialelor de ambalare, trebuie să se facă în conformitate cu prevederile specificaţiilor de calitate; evaluarea produsului necesită parcurgerea şi evaluarea documentelor de fabricaţie, precum şi evaluarea deviaţiilor de la procedurile stabilite;
vii. interdicţia vânzării sau distribuirii seriilor de medicamente înainte ca persoana calificată să certifice calitatea acestora în conformitate cu autorizaţiile relevante şi cu Anexa 16;
viii. obligativitatea păstrării probelor de referinţă, în cantitate suficientă, din materiile prime şi din produsele finite, conform Anexei 19, care să permită o examinare ulterioară, dacă este necesar; probele de referinţă din produsul finit se păstrează în ambalajul final.

Analiza calităţii produsului

1.10 Trebuie să se efectueze, periodic, cu regularitate, analiza calităţii tuturor produselor autorizate, inclusiv a produselor destinate numai exportului, în scopul verificării consistenţei procesului existent, corectitudinii specificaţiilor curente, atât pentru materiile prime cât şi pentru produsul finit, pentru a sesiza orice tendinţă şi pentru a identifica modalităţile de îmbunătăţire a produsului şi procesului.

Astfel de analize trebuie, în mod obişnuit, să fie efectuate şi documentate anual, ţinând cont de evaluările anterioare şi trebuie să includă cel puţin:

(i) o evaluare a materiilor prime şi materialelor de ambalare folosite în fabricaţia produsului, în special în cazul celor care provin din surse noi şi, mai ales, evaluarea trasabilităţii lanţului de distribuţie a substanţelor active;
(ii) o evaluare a rezultatelor controalelor critice, în proces şi ale produsului finit;
(iii) o evaluare a tuturor seriilor care nu s-au încadrat în limitele specificaţiei şi a investigării lor;
(iv) o evaluare a tuturor deviaţiilor sau neconformităţilor semnificative, a investigării lor şi a eficacităţii rezultatelor acţiunilor corective şi preventive întreprinse;
(v) o evaluare a tuturor schimbărilor survenite în procese sau în metodele analitice;
(vi) o evaluare a variaţiilor la autorizaţia de punere pe piaţă propuse/aprobate/refuzate, inclusiv a celor din dosarele pentru ţări terţe (numai pentru export);
(vii) o evaluare a rezultatelor programului de monitorizare a stabilităţii şi a oricăror tendinţe negative;
(viii) o evaluare a tuturor produselor returnate, retrase şi a reclamaţiilor datorate neconformităţilor de calitate, precum şi a investigaţiilor efectuate la momentul respectiv;
(ix) o evaluare a justeţii oricărei acţiuni corective întreprinse privind procesul sau echipamentele folosite pentru produsul anterior;
(x) o evaluare a angajamentelor post-autorizare, în cazul noilor autorizaţii de punere pe piaţă şi variaţii;
(xi) statutul calificărilor echipamentelor şi utilităţilor relevante, de ex. încălzire, ventilaţie, aer condiţionat (IVAC), apă, gaze comprimate, etc.
(xii) o evaluare a contractelor/acordurilor tehnice, cum sunt definite în Capitolul 7, pentru a garanta că acestea sunt actualizate.

1.11 Fabricantul şi deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă, dacă acesta este diferit, trebuie să evalueze rezultatele acestei analize şi să decidă dacă sunt necesare acţiuni corective, preventive sau revalidări, în conformitate cu sistemul de calitate în domeniul farmaceutic. Trebuie să existe proceduri generale pentru efectuarea şi evaluarea acestor acţiuni, iar eficacitatea lor se verifică în timpul autoinspecţiilor. Analiza calităţii poate fi grupată pentru tipuri de produse, de exemplu: forme solide dozate, forme lichide dozate, produse sterile etc. atunci când se justifică ştiinţific.

În cazul în care deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă nu este fabricantul, trebuie să existe un contract/acord tehnic între diferitele părţi care să definească responsabilităţile fiecăreia în ceea ce priveşte efectuarea analizei calităţii.

Managementul riscului în domeniul calităţii

1.12 Managementul riscului în domeniul calităţii este un proces sistematic pentru evaluarea, controlul, comunicarea şi reexaminarea riscurilor asupra calităţii medicamentului. Se poate aplica atât prospectiv cât şi retrospectiv.

1.13 Sistemul de management al riscului în domeniul calităţii trebuie să asigure că:

i) evaluarea riscului în domeniul calităţii se bazează pe cunoştinţe ştiinţifice, pe experienţa acumulată referitoare la proces şi, în cele din urmă, conduce la protecţia pacientului;

ii) nivelul de efort, caracterul oficial şi documentarea procesului de management al riscului în domeniul calităţii este proporţional cu nivelul riscului;

Exemple ale proceselor şi aplicaţiilor managementului riscului în domeniul calităţii pot fi găsite printre altele în documentul ICH Q9, care este inclus în Partea a III-a acestui Ghid.

CAPITOLUL 2 PERSONALUL

Principiu

Fabricaţia 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. Responsabilităţile individuale trebuie să fie clar descrise în fişa postului şi trebuie să fie înţelese şi însuşite de fiecare persoană. Întregul personal trebuie să-şi însuşească principiile bunei practici de fabricaţie specifice locului de muncă şi să beneficieze atât de o instruire iniţială, cât şi de o instruire continuă, care să cuprindă şi regulile de igienă corespunzătoare activităţii efectuate.

Generalităţi

2.1 Fabricantul trebuie să dispună de personal în număr suficient, cu calificarea şi experienţa practică necesare. Conducerea superioară trebuie să stabilească şi să furnizeze resursele necesare corespunzătoare (umane, financiare, materiale, facilităţi şi echipamente) pentru a implementa şi menţine sistemul de management al calităţii şi pentru a îmbunătăţi continuu eficacitatea acestuia.Trebuie stabilite responsabilităţi individuale care să fie limitate, astfel încât să nu fie prezinte nici un risc pentru calitate.

2.2 Fiecare fabricant trebuie să aibă stabilită organigrama unităţii de fabricaţie, în care relaţiile dintre şefii de Producţie, Controlul calităţii şi, după caz, şeful de Asigurarea calităţii sau unitatea de calitate la care se face referire la punctul 2.5, şi Persoana (persoanele) calificată(e) să fie evidenţiate în structura ierarhică.

2.3 Membrii personalului din posturile cheie trebuie să aibă îndatoriri specifice, detaliate, înscrise în fişa postului şi autoritatea necesară pentru a-şi putea exercita responsabilităţile. Îndatoririle acestora pot fi delegate unor înlocuitori desemnaţi, cu un nivel de calificare adecvat. Nu trebuie să existe lipsuri sau suprapuneri nejustificate în responsabilităţile personalului care se ocupă cu aplicarea bunei practici de fabricaţie.

2.4 Conducerea superioară are responsabilitatea finală de a asigura existenţa unui sistem de management al calităţii eficace, pentru realizarea obiectivelor privind calitatea şi de a asigura că rolurile, responsabilităţile şi autorităţile sunt definite, comunicate şi implementate în întreaga organizaţie. Conducerea superioară trebuie să stabilească o politică în domeniul calităţii care să descrie intenţiile generale şi orientarea companiei în domeniul calităţii şi trebuie să asigure, de continuitate, adecvarea şi eficacitatea sistemului de management al calităţii, precum şi conformitatea cu BPF, prin participarea la analiza efectuată de management.

Personalul cheie

2.5 Conducerea superioară trebuie să numească personalul cheie, care include şeful producţiei, şeful controlului calităţii şi, dacă cel puţin una din aceste persoane nu este responsabilă cu sarcinile descrise în art. 760 din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul, un număr adecvat depersoane calificate desemnate în acest scop. Posturile cheie trebuie să fie ocupate de personal cu normă întreagă. Şefii producţiei şi controlului calităţii trebuie să fie independenţi unul faţă de celălalt. În unităţile mari poate fi necesar să se delege anumite funcţii

citate la punctele 2.7, 2.8 şi 2.9. Suplimentar, în funcţie de mărimea şi structura organizaţională a companiei, poate fi numit, separat, un şef de Asigurarea calităţii sau un şef al Unităţii de calitate. Când această funcţie există, unele dintre responsabilităţile descrise la 2.7, 2.8 şi 2.9 sunt împărţite cu şeful Controlului calităţii şi şeful Producţiei şi, prin urmare, conducerea superioară trebuie să asigure definirea rolurilor, responsabilităţilor şi autorităţilor.

2.6 Sarcinile persoanei/persoanelor calificate descrise pe larg în art. 760 din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul pot fi rezumate după cum urmează :

a) pentru medicamentele fabricate în România sau Uniunea Europeană, o persoană calificată trebuie să asigure că fiecare serie a fost fabricată şi testată/verificată în acord cu legislaţia naţională şi autorizaţia de punere pe piaţă[1];

b) pentru medicamentele fabricate în afara României sau Uniunii Europene, o persoană calificată trebuie să asigure că fiecare serie importată a fost supusă, într-un stat membru unei analize calitative complete, unei analize cantitative cel puţin a tuturor substanţelor active şi a oricăror altor teste sau verificări necesare pentru asigurarea calităţii medicamentelor conform cerinţelor autorizaţiei de punere pe piaţă.; Persoana Calificată trebuie să certifice într-un registru sau document echivalent, pe măsură ce operaţiile sunt efectuate şi înainte de orice eliberare, că fiecare serie de produs îndeplineşte cerinţele prevăzute în art. 760 din Legea nr. 95/2006.

Persoanele responsabile cu aceste sarcini trebuie să îndeplinească cerinţele de calificare prevăzute de art. 758 al Legii nr. 95/2006 şi trebuie să fie permanent şi continuu la dispoziţia deţinătorului autorizaţiei de fabricaţie pentru a-şi îndeplini responsabilităţile.

Responsabilităţile Persoanei calificate pot fi delegate, dar numai unei/unor alte persoane calificate.

Anexa 16 conţine un ghid privind rolul Persoanei calificate.

2.7 Şeful producţiei are, în general, următoarele responsabilităţi:

i. să se asigure că produsele sunt fabricate şi depozitate în concordanţă cu documentaţia adecvată, în vederea obţinerii calităţii cerute;
ii. să aprobe instrucţiunile cu privire la operaţiile de fabricaţie şi să asigure stricta lor aplicare;
iii. să se asigure că înregistrările referitoare la fabricaţie sunt verificate şi semnate de o persoană autorizată;
iv. să verifice întreţinerea departamentului său, a localurilor şi echipamentelor;
v. să se asigure că sunt efectuate validările corespunzătoare;
vi. să se asigure că instruirea necesară, iniţială şi continuă a personalului din departamentul său este efectuată şi este adaptată necesităţilor.

2.8 Şeful controlului calităţii are, în general, următoarele responsabilităţi:

i. să aprobe sau să respingă, aşa cum consideră necesar, materiile prime, materialele de ambalare, produsele intermediare, vrac şi finite;
ii. să se asigure că toate testările necesare au fost efectuate şi că înregistrările aferente au fost verificate;
iii. să aprobe specificaţiile, instrucţiunile de prelevare a probelor, metodele de testare şi alte proceduri ale controlului calităţii;
iv. să aprobe şi să verifice orice testare efectuată pe bază de contract;
v. să verifice întreţinerea departamentului său, a localurilor şi a echipamentului;

[1] În conformitate cu art. 760 alin. (1) din Legea nr. 95/2006, seriile de medicamente care au fost supuse unor astfel de controale într-un stat membru vor fi exceptate de la controale dacă sunt puse pe piaţă în România, însoţite de rapoartele de control semnate de persoana calificată.

vi. să se asigure că sunt efectuate validările corespunzătoare;
vii. să se asigure că instruirea necesară, iniţială şi continuă a personalului din departamentul său este efectuată şi este adaptată necesităţilor.

Alte îndatoriri privind controlul calităţii sunt rezumate în Capitolul 6.

2.9 Şefii producţiei şi controlului calităţii şi, când este necesar, şeful Asigurării calităţii sau al Unităţii de calitate au unele responsabilităţi comune referitoare la calitate. Acestea pot include următoarele:

i. autorizarea procedurilor scrise şi altor documente, incluzând modificările;
ii. monitorizarea şi controlul mediului înconjurător fabricaţiei;
iii. igiena locului de fabricaţie;
iv. validarea de proces;
v. instruirea;
vi. aprobarea şi monitorizarea furnizorilor de materiale;
vii. aprobarea şi monitorizarea fabricanţilor care lucrează sub contract, precum şi a altor furnizori de servicii în legătură cu BPF;
viii. stabilirea şi verificarea condiţiilor de depozitare a materialelor şi a produselor;
ix. păstrarea înregistrărilor;
x. verificarea respectării cerinţelor bunei practici de fabricaţie;
xi. inspecţia, investigarea şi prelevarea probelor în vederea verificării factorilor care pot influenţa calitatea produsului;
xii. participarea la analiza efectuată de management privind realizarea proceselor, calitatea produsului şi a sistemului de management al calităţii şi susţinerea îmbunătăţirii continue;
xiii. Să se asigure că există o comunicare oportună şi eficace, pentru a informa conducerea ierarhică referitor la problemele de calitate.

Instruire

2.10 Fabricantul trebuie să asigure instruirea întregului personal care îşi desfăşoară activitatea în zonele de producţie, de depozitare sau în laboratoarele de control (incluzând personalul tehnic, de întreţinere şi de curăţenie) şi a oricăror alte persoane care, prin activitatea lor, ar putea influenţa calitatea produselor.

2.11 Personalul nou angajat, pe lângă instruirea de bază, teoretică şi practică, privind sistemul de management al calităţii şi buna practică de fabricaţie, trebuie să fie instruit adecvat în privinţa îndatoririlor care îi revin. De asemenea, instruirea trebuie să fie continuă şi eficacitatea ei practică trebuie să fie evaluată periodic. Programele de instruire, aprobate de şeful producţiei sau de şeful controlului calităţii, după caz, trebuie să fie disponibile. Înregistrările instruirilor trebuie să fie păstrate.

2.12 Personalul care lucrează în zonele cu risc de contaminare, de exemplu zonele curate sau zonele unde sunt manipulate materiale puternic active, toxice, cu potenţial infecţios sau sensibilizant, trebuie să beneficieze de o instruire specifică.

2.13 Vizitatorii sau personalul neinstruit nu trebuie să intre în zonele de producţie şi de control al calităţii; dacă acest lucru nu poate fi evitat, aceştia trebuie să fie informaţi, în prealabil, despre practicile de igienă, îmbrăcămintea de protecţie necesară şi să fie îndeaproape supravegheaţi.

2.14 Sistemul de asigurare a calităţii în domeniul farmaceutic şi toate măsurile capabile să îmbunătăţească înţelegerea şi implementarea sa trebuie să fie discutate pe larg în timpul instruirilor.

Igiena personalului

2.15 Trebuie să fie stabilite programe detaliate de igienă, care să fie adaptate diferitelor cerinţe din unitatea de fabricaţie. Ele trebuie să includă proceduri referitoare la starea de sănătate, practicile de igienă şi de îmbrăcăminte a personalului. Aceste proceduri trebuie să fie înţelese şi respectate strict de către fiecare persoană ale cărei îndatoriri sunt legate de zonele de producţie şi de control. Programele de igienă trebuie să fie susţinute de către conducerea unităţii de producţie şi discutate pe larg în timpul instruirilor.

2.16 Este obligatorie examinarea medicală a personalului la angajare. Fabricantul are responsabilitatea de a avea instrucţiuni clare, care să garanteze că problemele de sănătate care pot afecta calitatea produselor vor fi aduse la cunoştinţă fabricantului. După prima examinare medicală trebuie efectuate examinări ulterioare ori de câte ori este necesar, în vederea protejării fabricaţiei şi sănătăţii personalului.

2.17 Trebuie luate toate măsurile practice posibile care să asigure că în fabricarea medicamentelor nu este angajată nici o persoană afectată de o boală infecţioasă sau având leziuni deschise pe suprafaţa expusă a corpului.

2.18 Orice persoană care intră în zonele de fabricaţie trebuie să poarte îmbrăcăminte de protecţie adecvată operaţiilor care se efectuează.

2.19 Sunt interzise: mâncatul, băutul, mestecatul, fumatul sau depozitarea de alimente, băutură, ţigări, medicaţie personală în zonele de fabricaţie sau de depozitare. În general, trebuie să fie interzisă orice practică neigienică în interiorul zonelor de fabricaţie sau în orice altă zonă unde produsul poate fi afectat.

2.20 Trebuie evitat contactul direct între mâinile operatorilor şi produsul expus, precum şi contactul cu orice parte a echipamentului care vine în contact direct cu produsul.

2.21 Personalul trebuie instruit să folosească instalaţiile sanitare pentru spălarea mâinilor.

2.22 Orice cerinţe specifice referitoare la fabricarea unor grupe speciale de produse, de exemplu preparatele sterile, sunt descrise în anexe.

Consultanţi

2.23 Consultanţii trebuie să aibă pregătire, instruire şi experienţă adecvate, pentru a oferi consultanţă în domeniul pentru care sunt contractaţi.

Pentru fiecare consultant, trebuie să se păstreze înregistrări privind numele, adresa, calificările şi tipul de serviciu furnizat.

CAPITOLUL 3 LOCALURILE ŞI ECHIPAMENTELE

Principiu

Localurile şi echipamentele trebuie să fie situate, proiectate, construite, adaptate şi întreţinute astfel încât să corespundă operaţiilor care trebuie realizate. Amplasarea şi proiectarea lor trebuie să reducă la minim riscurile de erori şi să permită o curăţare şi o întreţinere eficiente în scopul evitării contaminării încrucişate, a depunerii de praf sau murdărie şi, în general, orice efect nedorit asupra calităţii produselor.

Localuri

Generalităţi

3.1 Localurile trebuie să fie situate într-un mediu care, împreună cu măsurile de protecţie a fabricaţiei, să prezinte un risc minim de contaminare a materialelor sau produselor.

3.2 Localurile trebuie să fie riguros întreţinute, asigurându-se ca operaţiile de întreţinere şi reparare să nu prezinte nici un risc pentru calitatea produselor. Localurile trebuie să fie curăţate şi, unde este cazul, dezinfectate conform unor proceduri scrise, detaliate.

3.3 Iluminatul, temperatura, umiditatea şi ventilaţia trebuie să fie corespunzătoare, astfel încât să nu aibă efecte nedorite, directe sau indirecte, nici în timpul fabricaţiei şi depozitării medicamentelor, nici asupra bunei funcţionări a echipamentului.

3.4 Localurile trebuie să fie proiectate şi dotate astfel încât să asigure protecţie maximă împotriva pătrunderii insectelor sau a altor animale.

3.5 Trebuie luate măsuri pentru a împiedica intrarea persoanelor neautorizate. Zonele de fabricaţie, de depozitare şi de control al calităţii nu trebuie să fie folosite ca locuri de trecere pentru personalul care nu lucrează acolo.

Zona de fabricaţie

3.6 În cazul tuturor produselor, contaminarea încrucişată trebuie prevenită prin proiectarea şi utilizarea adecvată a clădirilor în care se realizează fabricaţia. Măsurile de prevenire a contaminării încrucişate trebuie să fie proporţionale cu riscurile. Pentru a evalua şi controla riscurile, trebuie utilizate principiile de management al calităţii în domeniul riscului.

În funcţie de nivelul de risc, pentru a controla riscul pe care îl prezintă anumite medicamente, poate fi necesar să se dedice localuri şi echipamente pentru operaţii de fabricaţie şi/sau ambalare.

Când un medicament prezintă riscuri, sunt necesare clădiri dedicate pentru fabricaţie, deoarece:

i. riscul nu poate fi controlat adecvat prin măsuri tehnice sau organizatorice;
ii. datele ştiinţifice obţinute la evaluarea toxicologică nu susţin un risc controlabil (de ex. potenţialul alergenic al materialelor puternic sensibilizante, cum sunt beta-lactamele) sau
iii. limitele reziduale relevante, rezultate din evaluarea toxicologică, nu pot fi stabilite în mod satisfăcător, printr-o metodă analitică validată.

Îndrumări suplimentare se găsesc în capitolul 5 şi în Anexele 2, 3, 4, 5 şi 6.

3.7 Este preferabil ca localurile să fie amplasate astfel încât să permită efectuarea fabricaţiei în ordinea logică a etapelor de fabricaţie şi a nivelurilor de curăţenie impuse.

3.8 Spaţiile destinate fabricaţiei şi depozitării în timpul fabricaţiei trebuie să permită amplasarea în ordine şi în mod logic a echipamentelor şi a materialelor, astfel încât să se reducă la minim riscurile de confuzie între diferite medicamente sau între constituenţii acestora, să se evite contaminarea încrucişată şi să se reducă la minim riscul omiterii sau aplicării incorecte a unei etape de fabricaţie sau de control.

3.9 Când materiile prime, materialele de ambalare primară, produsele intermediare sau produsele vrac sunt în contact direct cu mediul înconjurător, suprafeţele interioare (pereţi, plafoane şi pardoseli) trebuie să fie netede, lipsite de fisuri sau crăpături şi nu trebuie să elibereze particule; ele trebuie să permită o curăţare uşoară şi eficientă şi, unde este necesară, dezinfecţia.

3.10 Conductele, instalaţiile de iluminat, de ventilaţie şi alte instalaţii trebuie să fie proiectate şi situate astfel încât să se evite formarea de locuri greu accesibile, dificil de curăţat. Ele trebuie să permită, pe cât posibil, întreţinerea lor din afara zonei de fabricaţie.

3.11 Canalele de evacuare trebuie să fie de mărime adecvată şi să fie prevăzute cu sifoane anti-retur. Canalele deschise trebuie să fie evitate, pe cât posibil, dar, dacă este necesar, trebuie să fie puţin adânci pentru a permite curăţarea şi dezinfecţia.

3.12 Zonele de fabricaţie trebuie să fie eficient ventilate, cu facilităţi de control al aerului (incluzând: temperatura şi, unde este necesar, umiditatea şi filtrarea) adecvate atât produselor manipulate, operaţiilor efectuate în interior cât şi 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 şi operaţii de prelucrare, ambalare a produselor uscate) trebuie luate măsuri speciale pentru evitarea contaminării încrucişate şi uşurarea curăţeniei.

3.15 Localurile pentru ambalarea medicamentelor trebuie să fie special proiectate şi realizate astfel încât să se evite amestecările şi contaminarea încrucişată.

3.16 Zonele de fabricaţie 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 fabricaţie, cu condiţia să nu implice nici un risc pentru fabricaţie.

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 şi produse: materii prime şi materiale de ambalare, produse intermediare, vrac şi 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 condiţii bune de păstrare. În mod deosebit, ele trebuie să fie curate şi uscate şi cu o temperatură menţinută în limite acceptabile. Când sunt necesare condiţii speciale de păstrare (de exemplu temperatură, umiditate), acestea trebuie să fie asigurate, controlate şi verificate.

3.20 Zonele de recepţie şi de expediere trebuie să asigure protecţia materialelor şi a produselor faţă de intemperii. Zonele de recepţie trebuie să fie proiectate şi dotate corespunzător pentru a permite, dacă este necesar, curăţirea recipientelor cu materiale, înaintea depozitării lor.

3.21 În situaţia în care carantina este asigurată prin depozitare în zone separate, ele trebuie să fie clar marcate şi în aceste zone nu este admis decât personal autorizat. Oricare alt sistem, care înlocuieşte carantina fizică, trebuie să ofere o siguranţă 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 operaţie trebuie să se facă astfel încât să se evite contaminarea sau contaminarea încrucişată.

3.23 Trebuie să se asigure zone separate pentru depozitarea produselor sau materialelor respinse, retrase sau returnate.

3.24 Materialele şi produsele puternic active trebuie să fie depozitate în zone sigure.

3.25 Materialele de ambalare imprimate sunt considerate elemente critice pentru conformitatea medicamentelor şi trebuie să fie depozitate în condiţii de maximă securitate.

Zone de control al calităţii

3.26 În mod normal, laboratoarele de control trebuie să fie separate de zonele de fabricaţie. Aceasta are o importanţă deosebită pentru laboratoarele de control a produselor biologice, microbiologice şi a radioizotopilor, care de asemenea, trebuie să fie separate unele de altele.

3.27 Laboratoarele de control trebuie să fie proiectate corespunzător operaţiilor ce se vor desfăşura în ele. Ele trebuie să fie suficient de spaţioase pentru a se evita amestecările şi contaminarea încrucişată.

Trebuie să fie prevăzute cu un spaţiu de depozitare corespunzător pentru probe şi înregistrări.

3.28 Pot fi necesare camere separate pentru a proteja aparatele sensibile la vibraţii, interferenţe electrice, umiditate etc.

3.29 Cerinţe speciale se impun în laboratoarele în care se lucrează cu substanţe cu proprietăţi 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 şi grupurile sanitare trebuie să fie uşor accesibile şi adecvate numărului de utilizatori. Grupurile sanitare nu trebuie să comunice direct cu zonele de fabricaţie sau cu zonele de depozitare.

3.32 Atelierele de întreţinere trebuie să fie izolate, pe cât posibil, de zonele de fabricaţie. Ori de câte ori sunt păstrate piese şi ustensile în zona de fabricaţie, acestea trebuie să fie ţinute în camere sau dulapuri destinate acestui scop.

3.33 Vivariul trebuie să fie bine izolat de celelalte zone, cu intrare separată (accesul pentru animale) şi cu facilităţi de tratare a aerului.

Echipamente

3.34 Echipamentul de fabricaţie trebuie să fie proiectat, instalat şi întreţinut astfel încât să corespundă scopului propus.

3.35 Operaţiile de reparaţie şi de întreţinere nu trebuie să prezinte niciun risc pentru calitatea produselor.

3.36 Echipamentul de fabricaţie trebuie să fie proiectat astfel încât să permită o curăţare uşoară şi completă. Acesta trebuie să fie curăţat conform unor proceduri detaliate şi scrise şi trebuie păstrat numai curat şi uscat.

3.37 Echipamentul de spălat şi de curăţat trebuie să fie ales şi 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 fabricaţie nu trebuie să prezinte nici un risc pentru produse. Părţile echipamentului de fabricaţie care vin în contact cu produsul nu trebuie să reacţioneze cu

acesta, să cedeze sau să absoarbă impurităţi astfel încât să afecteze calitatea produsului şi, astfel, să prezinte vreun risc.

3.40 Pentru operaţiile de fabricaţie şi de control trebuie să fie disponibile balanţe şi echipament de măsurare, în domeniul şi de precizia adecvată.

3.41 Echipamentul de măsurare, de cântărire, de înregistrare şi de control trebuie să fie calibrat şi 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 şi, unde este cazul, sensul de curgere.

3.43 Conductele de apă distilată şi deionizată şi, unde este necesar, alte conducte de apă trebuie să fie dezinfectate conform unor proceduri scrise care să detalieze limitele de acţiune pentru contaminarea microbiologică şi măsurile care trebuie luate.

3.44 Echipamentul defect trebuie să fie îndepărtat din zonele de fabricaţie şi de control, dacă este posibil, sau cel puţin să fie clar etichetat ca defect.

CAPITOLUL 4 DOCUMENTAŢIA

Principiu

O bună documentaţie constituie o parte esenţială a sistemului de asigurare a calităţii şi este cheia funcţionării în acord cu cerinţele bunei practici de fabricaţie. Toate tipurile de documente precum şi mediile utilizate trebuie definite de fabricant în sistemul său de management al calităţii. Documentaţia poate exista într-o varietate de forme, incluzând documentaţie pe hârtie, electronică sau pe medii fotografice. Principalul obiectiv al sistemului de documentaţie utilizat trebuie să fie stabilirea, controlul, monitorizarea şi înregistrarea tuturor activităţilor care, în mod direct sau indirect, pot avea impact asupra tuturor aspectelor privind calitatea medicamentelor. Pentru demonstrarea continuă a aplicării cerinţelor, în plus faţă de înregistrarea diferitelor procese şi evaluarea oricăror observaţii, sistemul de management al calităţii trebuie să includă suficiente detalii pentru a facilita o înţelegere comună a cerinţelor.

Există două tipuri primare de documente utilizate pentru a administra şi înregistra conformitatea cu BPF: instrucţiuni (indicaţii, cerinţe) şi înregistrări/rapoarte. Pentru aceste tipuri de documente trebuie aplicată o bună practică privind documentaţia.

Trebuie implementate controale adevate pentru a asigura acurateţea, integritatea, disponibilitatea şi lizibilitatea documentelor. Documentele conţinând instrucţiuni trebuie să fie fără erori şi să fie disponibile în scris. Termenul „în scris” înseamnă înregistrat sau documentat pe un mediu care să redea dateleîntr-o formă care să poate fi citită de oameni.

Documentaţie cerută de BPF (pe tipuri):

Dosarul Standard al Unităţii este un document care descrie activităţile legate de BPF desfăşurate de fabricant.

<u>Instrucţiuni (indicaţii, cerinţe)</u>

Specificaţiile descriu în detaliu cerinţele pe care trebuie să le îndeplinească produsele sau materialele folosite sau obţinute în timpul fabricaţiei. Ele servesc ca bază pentru evaluarea calităţii.

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

Procedurile (numite şi proceduri standard de operare sau PSO) furnizează instrucţiuni pentru realizarea diferitelor operaţii.

Protocoalele furnizează instrucţiuni pentru efectuarea şi înregistrarea anumitor operaţii

Acordurile tehnice sunt agreate de furnizorul şi beneficiarul de contract pentru activităţile contractate.

Înregistrări/rapoarte

Înregistrările furnizează dovezi ale diferitelor acţiuni efectuate pentru a demonstra conformitatea cu instrucţiunile, de ex. activităţi, evenimente, investigaţii şi, în cazul seriilor fabricate, istoricul fiecărei serii de produs, incluzând şi distribuţia acesteia. Înregistrările includ datele primare care au stat la baza generării altor înregistrări. Trebuie definite ca date primare cel puţin 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[1] împreună cu evaluarea conformităţii cu o anumită specificaţie.
Rapoartele documentează modul de efectuare al anumitor exerciţii, proiecte sau investigaţii, împreună cu rezultate, concluzii şi recomandări.

Generarea şi controlul documentaţiei

4.1 Toate tipurile de documente trebuie definite şi respectate. Cerinţele se aplică în mod egal pentru toate tipurile de medii de stocare a documentelor. Sistemele complexe trebuie înţelese, bine documentate, validate şi să dispună de sisteme adecvate de control. Multe documente (instrucţiuni şi/sau înregistrări) pot exista în formă hibridă, de exemplu pot conţine elemente în format electronic, precum şi alte elemente pe format de hârtie. Relaţiile dintre documente standard, copii oficiale, date şi înregistrări, precum şi şi măsurile de control aferente trebuie definite atât pentru sistemele omogene cât şi pentru cele hibride. Pentru documentele electronice cum ar fi şabloane, formulare şi 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 şi distribuite cu grijă; trebuie să corespundă cu părţile relevante ale specificaţiei produsului şi ale dosarelor de autorizare de fabricaţie şi de punere pe piaţă. Reproducerea documentelor de lucru din documentele standard nu trebuie să permită introducerea unor erori ca urmare a procesului de reproducere.

4.3 Documentele care conţin instrucţiuni trebuie să fie aprobate, semnate şi datate de persoane competente şi autorizate. Documentele trebuie să aibă un conţinut care să nu fie ambiguu şi să fie unic identificate. Data intrării lor în vigoare trebuie definită.

4.4 Documentele conţinând instrucţiuni trebuie să fie prezentate într-un mod ordonat şi trebuie să fie uşor de verificat. Stilul şi limbajul folosit în documente trebuie să fie adecvat utilizării sale. Documentele reproduse trebuie să fie clare şi uşor de citit. Reproducerea documentelor de lucru din documentele standard nu trebuie să permită nicio eroare. Procedurile Standard de Operare, Instrucţiunile şi Metodele de Lucru trebuie scrise într-un stil imperativ în ceea ce priveşte obligativitatea lor.

4.5 Documentele din cadrul sistemului de management al calităţii trebuie să fie revizuite cu regularitate şi actualizate.

4.6 Documentele nu trebuie să fie scrise de mână; totuşi, când documentele necesită introduceri de date, spaţiul rezervat acestor date trebuie să fie suficient.

Buna Practică privind Documentaţia

4.7 Înregistrările scrise de mână trebuie să fie clare, citeţe şi de neşters.

---

[1]În mod alternativ, certificarea se poate baza, parţial sau în totalitate, pe evaluare de date în timp real (rapoarte rezumat şi ale excepţiilor) din tehnologii analitice de proces (TAP) legate de serii, parametri sau valori conform dosarului de autorizare de punere pe piaţă aprobat.

4.8 Înregistrările trebuie să fie efectuate sau completate în momentul în care fiecare acţiune a fost realizată şi în aşa fel încât toate operaţiile semnificative privind fabricaţia medicamentelor să poată fi reconstituite.

4.9 Orice modificare a datelor introduse într-un document trebuie să fie semnată şi datată; corectura trebuie să permită citirea informaţiei 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 fabricaţie şi unde sunt păstrate aceste înregistrări. Trebuie să existe controale de securitate care să asigure integritatea înregistrărilor pe toată perioada lor de valabilitate; aceste controaletrebuie validate dacă este cazul.

4.11 Cerinţe specifice se aplică documentaţiei privind seria de fabricaţie, care trebuie păstrată un an după data de expirare a seriei respective sau cel puţin cinci ani după certificarea seriei de către Persoana Calificată, oricare dintre aceste perioade este mai lungă. Pentru medicamente de investigaţie clinică, documentaţia referitoare la seria de fabricaţie trebuie păstrată pentru cel puţin cinci ani după finalizarea sau întreruperea oficială a ultimului studiu clinic în care seria a fost utilizată. Alte cerinţe privind perioada de păstrare a documentelor pot fi descrise în legislaţia naţională în relaţie cu tipuri specifice de produse (de ex. medicamente pentru terapii avansate) şi 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 susţin. Documentaţia critică, inclusiv datele primare (de exemplu cele referitoare la validare sau studii de stabilitate) care stau la baza informaţiilor din autorizaţia de punere pe piaţă trebuie păstrate pe toată perioada valabilităţii autorizaţiei. 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 ţină seama de cerinţele de păstrare a documentaţiei seriei; de exemplu, în cazul datelor de validare de proces, acestea trebuie păstrate pentru o perioadă cel puţin la fel de lungă ca şi înregistrările tuturor seriilor a căror eliberare s-a făcut pe baza exerciţiului de validare.

Următoarea secţiune oferă unele exemple privind documentele necesare. Sistemul de management al calităţii trebuie să descrie toate documentele necesare pentru a asigura calitatea produsului şi siguranţa pacientului.

Specificaţii

4.13 Trebuie să existe specificaţii aprobate corespunzător şi datate pentru materii prime, materiale de ambalare şi produse finite.

Specificaţii pentru materii prime şi materiale de ambalare

4.14 Specificaţiile pentru materii prime şi materiale de ambalare primară sau imprimate trebuie să conţină sau, dacă este cazul, să facă referire la:

a) descrierea materialelor, inclusiv:
   - numele folosit în unitatea de fabricaţie şi numărul de cod intern de referinţă;
   - referinţa la o monografie din Farmacopee, dacă este cazul;

- numele furnizorului aprobat şi, dacă este posibil, al fabricantului original al materialului;
- o mostră din materialele de ambalare imprimate;

b) instrucţiuni de prelevare şi testare;
c) caracteristici calitative şi cantitative, cu limite de admisibilitate;
d) condiţii de depozitare şi precauţii;
e) perioada maximă de depozitare înaintea reexaminării.

Specificaţii pentru produse intermediare şi vrac

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

Specificaţii pentru produse finite

4.16 Specificaţiile pentru produsele finite trebuie să conţină sau să facă referire la:
a) numele folosit în unitatea de fabricaţie şi, dacă este cazul, numărul de referinţă (codul);
b) formula;
c) descrierea formei farmaceutice şi precizarea detaliilor privind ambalarea;
d) instrucţiuni de prelevare şi testare;
e) caracteristici calitative şi cantitative, cu limite de admisibilitate;
f) condiţii de depozitare şi precauţii speciale de manipulare, dacă este cazul;
g) perioada de valabilitate.

Formula de fabricaţie şi instrucţiunile de procesare

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

4.17 Formula de fabricaţie trebuie să conţină:
a) numele produsului cu codul de referinţă din specificaţia sa;
b) o descriere a formei farmaceutice, concentraţia produsului şi mărimea seriei;
c) o listă a tuturor materiilor prime care intră în fabricaţie, cu cantitatea fiecăreia, cu numele desemnat şi codul de referinţă care este unic pentru acel material; se menţionează orice substanţă care poate să dispară în cursul fabricaţiei;
d) o declaraţie privind randamentul final estimat, cu limitele admise şi randamentele intermediare relevante, dacă este cazul.

4.18 Instrucţiunile de procesare trebuie să conţină:
a) declararea locului de procesare şi a principalelor echipamente care se vor folosi;
b) metodele sau referirea la metodele care urmează să fie folosite pentru pregătirea echipamentului critic (de exemplu curăţare, asamblare, calibrare, sterilizare);
c) verificări privind faptul că echipamentele şi posturile de lucru nu mai conţin produse anterioare, documente sau materiale care nu sunt necesare în procesul planificat şi faptul că echipamentele sunt curate şi adecvate utilizării;
d) instrucţiuni detaliate pentru fiecare etapă de procesare [de exemplu verificarea materialelor, pre-tratamente, secvenţa de adăugare a materialelor, parametrii critici de proces (timp, temperatură etc)];
e) instrucţiuni pentru oricare controale în proces, cu limitele lor;

f) unde este cazul, cerinţele referitoare la depozitarea produselor vrac cuprinzând informaţii privind recipientul, etichetarea şi condiţiile speciale de depozitare dacă este necesar;
g) orice precauţie specială care trebuie respectată.

Instrucţiuni de ambalare

4.19 Instrucţiunile de ambalare trebuie să fie aprobate pentru fiecare produs, pentru fiecare tip şi mărime de ambalaj. În mod normal acestea trebuie să conţină sau să facă referire la următoarele:

a) numele produsului, inclusiv numărul seriei de vrac şi produs finit;
b) descrierea formei farmaceutice şi, dacă este cazul, concentraţia;
c) mărimea ambalajului exprimată în număr de unităţi, greutate sau volum de produs în recipientul final;
d) o listă completă a tuturor materialelor de ambalare necesare, cuprinzând cantităţi, mărimi şi tipuri, cu codul sau numărul de referinţă din specificaţia fiecărui material de ambalare;
e) dacă este cazul, un model sau o copie a materialelor de ambalare imprimate relevante şi specimenele indicând locul unde se aplică numărul de serie şi perioada de valabilitate a produsului;
f) verificări privind faptul că echipamentele şi posturile de lucru nu conţin produse anterioare, documente sau materiale care nu sunt necesare operaţiei de ambalare planificată (eliberarea liniei) şi faptul că echipamentele sunt curate şi adecvate utilizării;
g) precauţii speciale care trebuie avute în vedere, incluzând examinarea atentă a zonei şi a echipamentului, cu scopul de a confirma eliberarea liniei de ambalare înainte de începerea operaţiilor;
h) o descriere a operaţiei de ambalare, cuprinzând oricare operaţii secundare semnificative şi echipamentul care va fi folosit;
i) detalii ale controalelor în proces, cu instrucţiuni de prelevare şi 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 părţile relevante ale formulei de fabricaţie şi ale instrucţiunilor de procesare aprobate, în vigoare şi trebuie să conţină următoarele informaţii:

a) numele şi numărul seriei produsului;
b) datele şi orele de începere etapelor intermediare importante şi cele de încheiere a fabricaţiei;
c) identificarea (iniţialele) operatorului(operatorilor) care a (au) efectuat fiecare etapă semnificativă a procesului şi, unde este cazul, numele persoanei care a verificat aceste operaţii;
d) numărul seriei şi/sau numărul buletinului de analiză şi cantităţile din fiecare materie primă cântărită în mod efectiv (incluzând numărul de serie şi cantitatea oricărui material recuperat sau reprocesat care a fost adăugat);
e) orice operaţie de procesare sau eveniment important şi principalele echipamente folosite;
f) o înregistrare a controalelor în proces şi iniţialele persoanelor care le-au efectuat, precum şi rezultatele obţinute;
g) randamentul produsului obţinut în diferitele etape relevante ale fabricaţiei;
h) note detaliate privind orice problemă specială, cu aprobare semnată pentru orice deviaţie de la formula de fabricaţie şi instrucţiunile de procesare.

i) aprobarea pesoanei responsabile pentru operaţiile de procesare.

Notă: Atunci când un proces validat este monitorizat şi controlat continuu, rapoartele generate automat se pot limita la rezumate privind conformitatea şi rapoarte privind excepţiile/rezultatele în afara specificaţiilor (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 părţile relevante ale instrucţiunilor de ambalare.

Înregistrările de ambalare a seriei trebuie să conţină următoarele informaţii:

a) numele şi numărul seriei produsului;
b) data/datele şi orele operaţiilor de ambalare;
c) identificarea (iniţialele) operatorului/operatorilor care a (au) efectuat fiecare etapă semnificativă a procesului şi, unde este cazul, numele persoanei care a verificat aceste operaţii;
d) înregistrări ale verificărilor privind identitatea şi conformitatea cu instrucţiunile de ambalare, cuprinzând rezultatele controalelor în proces;
e) detaliile operaţiilor de ambalare efectuate, care să cuprindă referiri la echipamentele şi liniile de ambalare folosite;
f) oricând este posibil, mostre de materiale de ambalare imprimate folosite, cu modele de coduri de serie, date de valabilitate şi orice altă inscripţionare;
g) note privind orice problemă specială sau evenimente neobişnuite, incluzând detalii, cu aprobare semnată pentru orice deviaţie faţă de formula de fabricaţie şi instrucţiunile de procesare;
h) cantităţile şi numărul de referinţă sau identificarea tuturor materialelor de ambalare imprimate, cât şi a produselor vrac eliberate, folosite, distruse sau returnate în stoc şi cantităţile de produs obţinut, astfel încât să se realizeze o reconciliere adecvată. Acolo unde există un control electronic robust în timpul operaţiei de ambalare, pot exista justificări privind neincluderea acestor informaţii;
i) aprobarea persoanei responsabile cu operaţiile de ambalare.

Proceduri şi înregistrări

Recepţia

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

4.23 Înregistrările de recepţie trebuie să conţină:

a) numele materialului înscris pe nota de livrare şi pe recipiente;
b) numele dat materialului în unitatea de fabricaţie (dacă este diferit de cel prevăzut la punctul a) şi/sau codul său;
c) data recepţiei;
d) numele furnizorului şi numele fabricantului;
e) numărul seriei alocat de fabricantul materiei prime sau numărul de referinţă;
f) cantitatea totală şi numărul de recipiente primite;
g) numărul de serie atribuit produsului după recepţia sa;

h) orice comentariu relevant.

4.24 Etichetarea internă, carantina, depozitarea materiilor prime, materialelor de ambalare şi altor materiale, după caz, trebuie să facă obiectul procedurilor scrise.

Prelevarea

4.25 Trebuie să existe proceduri scrise pentru prelevare, care să includă metodele şi echipamentele care se vor folosi, cantităţile de prelevat şi orice precauţie care trebuie luată în vederea evitării contaminării materialului sau a oricărei deteriorări a calităţii acestuia.

Testarea

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

Alte documente

4.27 Trebuie să existe proceduri scrise pentru acceptarea şi respingerea materialelor şi produselor şi, 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 observaţiile speciale şi orice schimbări ale datelor critice.

4.28 Trebuie păstrate înregistrări privind distribuţia fiecărei serii de produs, pentru a uşura retragerea în caz de necesitate.

4.29 Trebuie să existe politici, proceduri, protocoale, rapoarte scrise şi înregistrări aferente privind măsurile luate şi concluziile obţinute, dacă este cazul, pentru:

- validarea şi calificarea proceselor, echipamentelor şi sistemelor;
- instalarea echipamentelor şi calibrarea lor;
- transferul tehnologic;
- întreţinere, curăţare şi dezinfecţie;
- problemele personalului, incluzând lista de semnături, instruirea privind BPF şi aspectele tehnice;
- monitorizarea mediului înconjurător;
- controlul dăunătorilor;
- reclamaţii;
- retrageri;
- returnări;
- controlul schimbărilor;
- investigaţii privind deviaţiile şi nconformităţile ;
- audituri interne/audituri de conformitate cu BPF ;
- rezumate ale înregistrărilor (de ex. analiza calităţii produsului) ;
- audituri ale furnizorilor.

4.30 Trebuie să existe proceduri de operare clare pentru cele mai importante echipamente de fabricaţie şi testare.

4.31 Trebuie să se păstreze caiete de evidenţă pentru fiecare echipament de fabricaţie sau testare analitică important sau critic, şi 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, operaţie de calibrare, de întreţinere, de curăţare sau de reparaţie, incluzând data şi identitatea persoanelor care au realizat aceste operaţii.

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

CAPITOLUL 5 FABRICAŢIA

Principiu

Operaţiile de fabricaţie trebuie să se efectueze conform unor proceduri clar definite, trebuie să fie conforme cu principiile de bună practică de fabricaţie pentru a obţine produse de calitatea cerută şi trebuie să fie în acord cu autorizaţiile de fabricaţie şi de punere pe piaţă.

Generalităţi

5.1 Fabricaţia trebuie efectuată şi supravegheată de către persoane competente.

5.2 Orice manipulare a materialelor şi produselor, cum ar fi recepţia şi carantina, prelevarea probelor, depozitarea, etichetarea, divizarea, procesarea, ambalarea şi distribuţia, trebuie efectuată în conformitate cu proceduri sau instrucţiuni scrise şi, unde este necesar, înregistrată.

5.3 Toate materialele recepţionate trebuie să fie verificate pentru a se asigura că expediţia corespunde cu nota de comandă. Recipientele trebuie să fie curăţate, dacă este necesar şi etichetate cu datele stabilite dinainte.

5.4 Deteriorarea recipientelor, precum şi orice alte probleme care pot afecta calitatea unui material trebuie investigate, înregistrate şi raportate departamentului de control al calităţii.

5.5 Materialele recepţionate şi produsele finite trebuie să fie puse în carantină, fizic sau administrativ, imediat după recepţie sau procesare, până în momentul în care sunt eliberate pentru a fi folosite sau distribuite.

5.6 Produsele intermediare şi vrac, achiziţionate ca atare, trebuie tratate la recepţie ca şi cum ar fi materii prime.

5.7 Toate materialele şi produsele trebuie depozitate în condiţii corespunzătoare, stabilite de fabricant, într-un stil ordonat care să permită separarea seriilor şi rotaţia stocurilor.

5.8. Trebuie să se verifice, când este cazul, randamentele şi reconcilierea cantităţilor, pentru a asigura că nu sunt abateri faţă de limitele acceptate.

5.9 Nu trebuie să se desfăşoare operaţii de fabricaţie pentru produse diferite, simultan sau consecutiv, în aceeaşi încăpere, decât dacă nu există nici un risc de amestecare sau contaminare încrucişată.

5.10 În fiecare etapă a procesării, produsele şi materialele trebuie să fie protejate împotriva contaminării microbiene sau de altă natură.

5.11 Când se lucrează cu materiale şi produse uscate trebuie luate măsuri speciale de protecţie pentru a preveni generarea şi 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, părţile cele mai importante ale echipamentului şi, unde este cazul, încăperile folosite, trebuie să fie etichetate sau identificate prin alt mijloc, în aşa fel încât să fie indicat numele produsului sau al materialului care se procesează, concentraţia acestuia (unde este cazul), şi numărul seriei. De asemenea, unde este cazul, se va indica şi etapa de fabricaţie.

5.13 Etichetele aplicate pe recipiente, echipamente sau localuri trebuie să fie clare, fără ambiguităţi şi în forma agreată de unitatea de fabricaţie. În afara informaţiilor 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 şi alte echipamente folosite pentru transportul produselor dintr-o zonă în alta sunt corect conectate.

5.15 Orice deviaţie de la instrucţiuni sau proceduri trebuie evitată, pe cât posibil. În cazul unei deviaţii, aceasta trebuie aprobată în scris de o persoană competentă, cu implicarea departamentului de control al calităţii, dacă este cazul.

5.16 Accesul în zonele de fabricaţie trebuie să fie permis numai persoanelor autorizate.

Prevenirea contaminării încrucişate în fabricaţie

5.17 În mod normal, fabricarea altor produse decât medicamentele în zonele şi cu echipamentul destinat fabricaţiei de medicamente trebuie să fie evitată dar, când se justifică, poate fi permisă, dacă se pot aplica măsurile de prevenire a contaminării încrucişate cu medicamente, descrise mai jos şi în cap. 3. Producţia şi/sau depozitarea substanţelor toxice tehnice, cum sunt pesticidele (cu excepţia cazului când acestea sunt utilizate la fabricaţia medicamentelor) şi ierbicidele nu trebuie permise în zonele utilizate pentru fabricaţia şi/sau depozitarea medicamentelor.

5.18 Contaminarea unei materii prime sau a unui produs cu un alt material sau produs trebuie să fie evitată. Trebuie să se evalueze riscul contaminării încrucişate survenite accidental, prin eliberarea necontrolată a prafului, gazelor, vaporilor, aerosolilor, materialelor genetice sau organismelor din substanţe active, alte materii prime şi produse în curs de fabricaţie, din reziduurile provenite de la echipamente şi din îmbrăcămintea operatorilor. Semnificaţia acestui risc variază în funcţie de tipul contaminantului şi de produsul care este contaminat. Produsele pentru care evitarea contaminării încrucişate este deosebit de importantă sunt cele injectabile şi cele administrate timp îndelungat. Contaminarea oricăror produse prezintă un risc pentru siguranţa pacientului, în funcţie de natura şi amploarea contaminării.

5.19 Contaminarea încrucişată trebuie să fie evitată prin proiectarea cu atenţie a localurilor şi echipamentelor, conform prevederilor din capitolul 3. Aceste acţiuni trebuie susţinute prin conceperea cu atenţie a procesului şi prin implementarea oricăror măsuri tehnice sau organizatorice adecvate pentru a controla riscul de contaminare încrucişată, inclusiv procese de curăţare eficiente şi reproductibile.

5.20 Pentru a evalua şi controla riscurile de contaminare încrucişată ale medicamentelor fabricate, trebuie să se utilizeze un proces de management al calităţii care include o evaluare a concentraţiei şi o evaluare din punct de vedere toxicologic. De asemenea, trebuie să se aibă în vedere factori care includ: proiectarea şi utilizarea clădirii/echipamentelor, fluxul de personal şi materiale, controalele microbiologice, caracteristicile fizico-chimice ale substanţei active, caracteristicile procesului, procesele de curăţare şi capacităţile analitice privind limitele relevante stabilite la evaluarea produsului. Necesitatea de a utiliza localuri şi echipamente dedicate pentru un anumit produs sau familie de produse, precum şi amploarea aplicării acestei măsuri, trebuie să se bazeze pe rezultatul procesului de management al riscului în domeniul calităţii. Se poate avea în vedere dedicarea unor părţi ale echipamentului (care intră în contact direct cu produsul) sau a unei întregi clădirii în care se realizează fabricaţia pentru un anumit produs. Când se justifică, se poate accepta ca activităţile de fabricaţie să se desfăşoare într-o zonă de producţie separată, autonomă, dintr-o clădire în care se fabrică mai multe produse.

5.21 Amploarea măsurilor tehnice şi organizatorice necesare pentru controlul riscurilor de contaminare încrucişată trebuie să se stabilească pe baza rezultatului procesului de management al riscului în domeniul calităţii. Aceste măsuri pot include următoarele, dar nu se limitează la ele:

Măsuri tehnice

i. Clădire de fabricaţie dedicată (localuri şi echipamente);
ii. Zone de producţie autonome, cu echipamente de procesare separate şi sisteme de încălzire, ventilaţie şi aer condiţionat (IVAC) separate. De asemenea, se poate avea în vedere ca anumite utilităţi să fie separate de cele folosite în alte zone;
iii. conceperea procesului de fabricaţie, a localurilor şi echipamentelor, astfel încât să se reducă la minimum ocaziile de contaminare încrucişată în timpul procesării, întreţinerii şi curăţării;
iv. utilizarea „sistemelor închise" pentru procesarea materialelor/produselor şi transferul acestora între echipamente;
v. utilizarea măsurilor de izolare cum sunt sistemele de bariere fizice, inclusiv izolatoarele;
vi. îndepărtarea controlată a prafului, aproape de sursa contaminantului (de ex. prin sisteme locale de extracţie);
vii. dedicarea echipamentelor, a părţilor care intră în contact direct cu produsul sau a părţilor care sunt mai greu de curăţat (de ex. filtre), dedicarea uneltelor de întreţinere;
viii. utilizarea tehnologiilor de unică folosinţă;
ix. utilizarea echipamentelor proiectate să se cureţe uşor;
x. utilizarea adecvată a sas-urilor şi a cascadei de presiuni, pentru a reţine într-o anumită zonă potenţialii contaminanţi din aer;
xi. reducerea la minimum a riscului de contaminare cauzat de recircularea sau reintrarea aerului netratat sau insuficient tratat;
xii. utilizarea sistemelor automate de curăţare la locul de amplasare („clean in place"), a căror eficienţă a fost validată;
xiii. separarea zonelor de spălare a echipamentelor, faţă de cele de uscare, respectiv de păstrare a echipamentelor, în cazul zonelor de spălare generală care sunt comune.

Măsuri organizatorice

i. dedicarea întregii clădiri în care se realizează fabricaţia sau a unei zone de producţie autonomă, în regim de campanie (prin separare în timp), urmată de un proces de curăţare cu eficienţă validată;
ii. purtarea echipamentului de protecţie în zonele în care sunt procesate produsele cu risc major de contaminare încrucişată;
iii. verificarea curăţării după fiecare campanie a unui produs trebuie considerată un instrument de detecţie, care să susţină eficacitatea sistemului de management al calităţii în domeniul riscului, în cazul produselor care se consideră că prezintă un risc mai mare;
iv. în funcţie de riscul de contaminare, verificarea curăţării suprafeţelor care nu intră în contact cu produsul şi monitorizarea calităţii aerului în zona de fabricaţie şi/sau în zonele adiacente, pentru a demonstra eficienţa măsurilor de control al contaminării cu particule sau al contaminării prin transfer mecanic;
v. măsuri specifice pentru tratarea deşeurilor, a apei de clătire contaminate şi a echipamentului de protecţie murdar;
vi. înregistrarea scurgerilor, a evenimentelor survenite accidental sau a deviaţiilor de la proceduri;
vii. conceperea proceselor de curăţare a localurilor şi echipamentelor, astfel încât să nu prezinte risc de contaminare încrucişată;
viii. elaborarea înregistrărilor detaliate ale proceselor de curăţare, pentru a confirma efectuarea curăţeniei în acord cu procedurile aprobate şi utilizarea etichetelor aplicate pe echipamente şi în zonele de fabricaţie, în legătură cu starea de curăţenie a acestora;

ix. utilizarea în regim de campanie a zonelor de spălare care sunt comune;
x. supravegherea comportamentului personalului în timpul lucrului, pentru a confirma eficienţa instruirii şi respectarea măsurilor de control relevante, prevăzute de proceduri.

5.22 Măsurile de prevenire a contaminării încrucişate şi eficacitatea acestora trebuie să fie evaluate periodic, în conformitate cu procedurile stabilite.

Validarea

5.23 Studiile de validare trebuie să consolideze buna practică de fabricaţie şi trebuie să fie conduse în conformitate cu proceduri definite. Rezultatele şi concluziile trebuie să fie înregistrate.

5.24 În cazul adoptării unei noi formule de fabricaţie sau a unei noi metode de preparare, trebuie să se ia măsuri pentru a demonstra reproductibilitatea procesului de fabricaţie pentru procesarea de rutină. Procesul definit, care foloseşte materialele şi echipamentele specificate trebuie să demonstreze obţinerea sistematică a unui produs de calitatea cerută.

5.25 Orice modificare importantă a procesului de fabricaţie, inclusiv modificarea unor echipamente sau materiale, care poate afecta calitatea produsului şi/ sau reproductibilitatea procesului, trebuie validată.

5.26 Periodic, procesele şi procedurile trebuie supuse unei revalidări critice în vederea confirmării că acestea rămân capabile să conducă la rezultatele scontate.

Materii prime

5.27 Selecţia, calificarea, aprobarea şi menţinerea furnizorilor de materii prime, ca şi achiziţia şi acceptarea materiilor prime trebuie să se documenteze, ca parte a sistemului calităţii în domeniul farmaceutic. Nivelul de supraveghere trebuie să fie proporţional cu riscurile pe care le prezintă fiecare material, ţinând cont de sursa acestuia, de procesul de fabricaţie, de complexitatea lanţului de aprovizionare şi de scopul final pentru care este inclus într-un medicament. Trebuie să se păstreze documente doveditoare privind aprobarea fiecărui material/furnizor. Personalul implicat în aceste activităţi trebuie să aibă cunoştinţe actualizate privind furnizorii, lanţul de aprovizionare şi riscurile asociate. Atunci când este posibil, materiile prime trebuie achiziţionate direct de la fabricant.

5.28 Specificaţiile de calitate stabilite de fabricant pentru materiile prime trebuie discutate şi agreate cu furnizorii. . Aspectele relevante privind fabricaţia şi controlul materiilor prime, inclusiv manipularea, etichetarea, cerinţele de ambalare şi de distribuţie, precum şi procedurile de reclamaţii, retragere şi respingere trebuie să fie documentate oficial, sub forma unui acord de calitate sau a unei specificaţii..

5.29 Pentru aprobarea şi menţinerea furnizorilor de substanţe active şi excipienţi sunt necesare următoarele:

Substanţe active[1]

Trebuie stabilită trasabilitatea lanţului de aprovizionare, de la materiile prime pentru substanţa activă până la medicamentul finit, iar riscurile asociate trebuie evaluate în mod oficial şi verificate periodic. Trebuie să se aplice măsuri adecvate pentru a reduce riscurile privind calitatea substanţei active.

[1]La importul în România al substanţelor active care se folosesc în fabricaţia medicamentelor pentru uz uman se aplică cerinţe specifice, prezentate în art. 755^1 din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare.

Pentru fiecare substanţă activă (inclusiv materiile prime pentru substanţa activă), înregistrările privind lanţul de aprovizionare şi trasabilitatea trebuie să fie disponibile şi să fie păstrate de către fabricantul sau importatorul medicamentului, situaţi în România.
Trebuie să se efectueze audituri la fabricanţii şi distribuitorii de substanţe active, pentru a confirma faptul că aceştia respectă cerinţele bunei practici de fabricaţie şi cerinţele bunei practici de distribuţie. Deţinătorul autorizaţiei de fabricaţie trebuie să verifice conformitatea el însuşi sau printr-o entitate care acţionează în numele său, pe bază de contract. Pentru medicamentele veterinare, auditurile se vor efectua în funcţie de risc.
Durata şi domeniul auditurilor trebuie să fie adecvate, pentru a asigura efectuarea unei evaluări complete şi clare a bunei practici de fabricaţie; trebuie să se acorde atenţie eventualei contaminări încrucişate cu alte materiale de la respectivul loc de fabricaţie. Raportul trebuie să descrie ce s-a făcut şi ce s-a văzut în timpul auditului şi să identifice clar deficienţele. Trebuie să se implementeze toate măsurile corective şi preventive necesare.
Ulterior, trebuie să se efectueze audituri la intervale care se definesc pe baza procesului de management al calităţii, pentru a asigura menţinerea standardelor şi utilizarea de continuitate a lanţului de aprovizionare aprobat.

Excipienţi

Excipienţii şi furnizorii acestora trebuie să fie controlaţi adecvat, pe baza rezultatelor evaluării oficiale a riscului privind calitatea, conform ghidului Comisiei Europene privind „evaluarea oficială a riscului pentru a determina buna practică de fabricaţie adecvată pentru excipienţii folosiţi la fabricaţia medicamentelor de uz uman”.

5.30 La fiecare livrare, recipientele trebuie verificate din punct de vedere al integrităţii ambalajului şi sigiliului, după caz, precum şi din punct de vedere al corespondenţei între documentele de livrare, nota de comandă, eticheta furnizorului şi informaţiile deţinute de fabricantul de medicamente privind fabricantul şi furnizorul aprobaţi. Pentru fiecare livrare, trebuie păstrate verificările efectuate la recepţie.

5.31 Dacă o livrare de materie primă este constituită din serii diferite, fiecare serie trebuie să fie tratată separat în ceea ce priveşte prelevarea, testarea şi eliberarea.

5.32 Materiile prime depozitate trebuie să fie corect etichetate (a se vedea Cap.5, pct. 13). Etichetele trebuie să conţină cel puţin următoarele informaţii:
- numele desemnat al produsului şi codul intern de referinţă, dacă este cazul;
- numărul de serie atribuit la primire;
- unde este cazul, statutul conţinutului 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 informaţiile de mai sus să apară într-o formă lizibilă pe etichetă.

5.33 Trebuie să existe proceduri sau măsuri corespunzătoare care să asigure identitatea conţinutului fiecărui recipient de materie primă. Recipientele cu produs vrac din care au fost prelevate probe trebuie să fie identificate (a se vedea Cap. 6).

5.34 Numai materiile prime care au fost eliberate de departamentul controlul calităţii şi care sunt în perioada de retestare pot fi folosite în fabricaţie.

5.35 Fabricanţii de produse finite sunt responsabili de testarea materiilor prime, conform dosarului care stă la baza autorizării de punere pe piaţă. Aceştia pot utiliza toate rezultatele obţinute de fabricantul aprobat al materiei prime sau o parte dintre acestea, dar trebuie să efectueze cel puţin testele de identificare pe fiecare serie, conform prevederilor Anexei 8.

5.36 Motivul care stă la baza efectuării testelor pe bază de contract trebuie să fie justificat şi documentat; trebuie îndeplinite următoarele cerinţe:

i. trebuie să se acorde atenţie specială modului în care se controlează distribuţia (transport, păstrare, livrare), pentru a păstra caracteristicile de calitate ale materiilor prime şi pentru a asigura că rezultatele testelor se aplică, în continuare, materialului livrat;

ii. fabricantul medicamentului trebuie să efectueze audituri la locul unde se efectuează testarea (inclusiv prelevarea) materiilor prime, pentru a asigura conformitatea cu buna practică de fabricaţie şi cu specificaţiile şi metodele de testare descrise în dosarul pentru autorizarea de punere pe piaţă. Auditurile trebuie efectuate la intervale adecvate, determinate pe baza riscului şi pot fi efectuate de fabricantul medicamentului sau de o terţă parte;

iii. certificatul de analiză provenit de la fabricantul/furnizorul materiei prime trebuie să fie semnat de o persoană desemnată, care are calificarea şi experienţa necesare. Semnătura asigură că fiecare serie a fost verificată pentru conformitate cu specificaţia aprobată a produsului, cu excepţia situaţiei când această asigurare este furnizată separat;

iv. înainte de a reduce testarea internă, fabricantul medicamentului trebuie să aibă experienţă adecvată privind relaţia cu fabricantul de materiei primă (şi cu furnizorul, de asemenea), inclusiv în ceea ce priveşte evaluarea seriilor recepţionate anterior şi istoricul conformităţii acestora. Se va avea în vedere orice schimbare importantă în procesele de fabricaţie sau testare;

v. fabricantul medicamentului trebuie să efectueze, de asemenea, o analiză completă (sau o poate efectua separat, pe bază de contract, într-un laborator aprobat), la intervale adecvate, pe baza riscului, şi să compare rezultatele cu certificatul de analiză emis de fabricantul sau furnizorul materiei prime, pentru a confirma încrederea în acesta.

5.37 Materiile prime pot fi cântărite numai de persoane desemnate în acest scop şi numai pe baza unei proceduri scrise, pentru a asigura că materialele corecte sunt cântărite sau măsurate cu exactitate, în recipiente curate şi corect etichetate.

5.38 Fiecare material cântărit, greutatea sau volumul său, trebuie să fie independent verificate şi această verificare înregistrată.

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

Operaţii de procesare: produse intermediare şi vrac

5.40 Înaintea începerii oricărei operaţii de procesare trebuie luate măsuri care să asigure că zona de fabricaţie şi echipamentele sunt curate; orice materie primă, produs, reziduu sau document care nu este necesar trebuie să fie îndepărtate.

5.41 Produsele intermediare şi cele vrac trebuie să fie păstrate în condiţii corespunzătoare.

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

5.43 Orice control în proces necesar şi controlul mediului înconjurător trebuie efectuate şi înregistrate.

5.44 Orice deviaţie semnificativă de la randamentul scontat trebuie înregistrată şi investigată.

Materiale de ambalare

5.45 Trebuie să se acorde aceeaşi atenţie ca şi în cazul materiilor prime, achiziţionării, manipulării şi controlului materialelor de ambalare primară şi materialelor imprimate.

5.46 O atenţie deosebită trebuie să se acorde materialelor imprimate. Acestea trebuie să fie depozitate în condiţii de securitate corespunzătoare, pentru a se împiedica orice acces neautorizat. Etichetele tăiate şi celelalte materiale imprimate rămase trebuie să fie depozitate şi 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 şi aprobată.

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

5.48 Materialele de ambalare primară sau materialele imprimate perimate sau ieşite din uz, trebuie să fie distruse şi această operaţie trebuie să fie înregistrată.

Operaţii de ambalare

5.49 Când se stabileşte un program pentru operaţiile de ambalare trebuie să se acorde o atenţie deosebită reducerii la minim a riscurilor de contaminare încrucişată, amestecare sau substituire. 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.

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

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

5.52 Toate produsele şi materialele de ambalare care vor fi folosite trebuie să fie controlate la livrarea în secţia de ambalare, în ceea ce priveşte cantitatea, identitatea şi conformitatea cu instrucţiunile de ambalare.

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

5.54 În mod normal, etichetarea trebuie efectuată cât de repede posibil după umplere şi închidere. În caz contrar, trebuie aplicate proceduri corespunzătoare pentru a se evita amestecările şi erorile de etichetare.

5.55 Realizarea corectă a oricărei operaţii de imprimare (ca de exemplu: numere de cod, date de expirare) care se efectuează separat sau în cursul ambalării trebuie verificată şi înregistrată. Trebuie acordată o atenţie deosebită imprimării manuale care trebuie reverificată la intervale regulate.

5.56 O atenţie deosebită trebuie acordată etichetelor tăiate şi operaţiilor de supraimprimare efectuate în afara liniei de ambalare. Este preferată folosirea etichetelor din rolă în locul celor tăiate, pentru a se preveni amestecarea.

5.57 Trebuie efectuate verificări, astfel încât să asigure că fiecare cititor electronic de coduri, numărător de etichete sau dispozitiv similar operează corect.

5.58 Informaţiile imprimate sau marcate pe materialele de ambalare trebuie să fie distincte şi rezistente la ştergere sau decolorare.

5.59 Controalele produselor pe linia de ambalare trebuie să includă cel puţin următoarele verificări:

i. aspectul general al ambalajelor;
ii. dacă ambalajul este complet;
iii. dacă se folosesc produse şi materiale de ambalare corecte;
iv. dacă orice supraimprimare este corectă;
v. funcţionarea corectă a dispozitivelor de control de pe linie.

Probele prelevate de pe linia de ambalare nu se mai returnează seriei.

5.60 Produsele care au constituit obiectul unor situaţii neobişnuite vor fi reintroduse în procesul de ambalare numai după o verificare specială, investigare şi aprobare de către persoane autorizate. Trebuie să se păstreze înregistrările detaliate ale acestei operaţii.

5.61 Orice diferenţă semnificativă sau neobişnuită observată în timpul reconcilierii între cantitatea de produs vrac, numărul de materiale de ambalare imprimate şi numărul de unităţi produse trebuie să fie investigată şi justificată satisfăcător înainte de eliberarea seriei.

5.62 După finalizarea unei operaţii de ambalare, orice material de ambalare nefolosit şi care poartă număr de serie trebuie distrus şi operaţia de distrugere înregistrată. Dacă materiale imprimate fără numărul seriei se returnează în stoc, trebuie să fie urmată o procedură documentată.

Produse finite

5.63 Produsele finite trebuie păstrate în carantină, în condiţiile stabilite de fabricant, până la eliberarea definitivă a seriei.

5.64 Evaluarea produselor finite şi a documentaţiei, necesară pentru eliberarea produsului în vederea comercializării, este descrisă în Capitolul 6 (Controlul calităţii).

5.65 După eliberare, produsele finite constituind stocul curent trebuie să fie păstrate în condiţiile stabilite de fabricant.

Materiale respinse, recuperate şi returnate

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

5.67 Reprocesarea produselor respinse se face numai în cazuri excepţionale. Aceasta va fi permisă numai în situaţia în care calitatea produsului finit nu este afectată, dacă specificaţiile sunt respectate întocmai, iar operaţia este efectuată în conformitate cu o procedură definită şi autorizată, după evaluarea riscurilor posibile. Înregistrarea reprocesării trebuie să fie păstrată.

5.68 Recuperarea totală sau parţială a seriilor anterioare care corespund calităţii cerute, prin încorporarea într-o serie a aceluiaşi produs într-o anumită etapă de fabricaţie, 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.

5.69 Departamentul de controlul calităţii 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.

5.70 Produsele returnate de pe piaţă, care au ieşit 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 calităţii, conform unei proceduri scrise. În această evaluare trebuie să se ţină cont de natura produsului, condiţiile speciale de depozitare, starea produsului, istoricul şi timpul scurs de când a părăsit unitatea de fabricaţie. Când apare cea mai mică îndoială în privinţa calităţii produsului, acesta nu poate fi luat în considerare drept corespunzător pentru reeliberare sau refolosire, chiar dacă poate fi posibilă o reprocesare chimică pentru recuperarea substanţelor active. Orice acţiune efectuată trebuie corect înregistrată.

Lipsa de pe piaţă a unui produs din cauza problemelor de fabricaţie

5.71 Fabricantul trebuie să informeze deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) cu privire la orice problemă legată de operaţiile de fabricaţie care ar putea conduce la anomalii în aprovizionarea pieţei. Această informare trebuie să se facă în mod oportun, pentru a permite DAPP să transmită informaţiile privind problemele de aprovizionare a pieţei către autorităţile competente relevante, conform obligaţiilor sale legale.

CAPITOLUL 6 CONTROLUL CALITĂŢII

Principiu

Acest capitol trebuie citit în conexiune cu toate secţiunile relevante ale Ghidului BPF.
Controlul calităţii presupune prelevarea probelor, redactarea specificaţiilor şi testarea, precum şi organizarea, documentaţia şi procedurile de eliberare care confirmă că testele necesare şi relevante sunt efectuate şi că materialele nu se eliberează pentru folosire în fabricaţie, nici produsele nu sunt eliberate pentru vânzare sau distribuţie până când calitatea lor nu a fost declarată corespunzătoare.

Controlul calităţii nu se limitează la activităţile de laborator, ci trebuie să participe la toate deciziile care pot interesa calitatea produselor. Independenţa controlului calităţii în raport cu producţia este un element fundamental pentru buna sa funcţionare.

Generalităţi

6.1 Fiecare posesor al unei autorizaţii de fabricaţie trebuie să aibă un departament de controlul calităţii. Acest departament trebuie să fie independent de celelalte departamente şi să fie condus de o persoană cu calificare şi experienţă corespunzătoare, care are la dispoziţia sa unul sau mai multe laboratoare de control. Trebuie să existe resurse suficiente pentru a asigura că toate sarcinile Departamentului de controlul calităţii sunt realizate efectiv şi corect.

6.2 Principalele atribuţii ale şefului controlului calităţii sunt rezumate în Capitolul 2. Departamentul de controlul calităţii în ansamblul său are şi alte atribuţii, cum ar fi stabilirea, validarea şi implementarea tuturor procedurilor de control al calităţii, păstrarea probelor de referinţă şi/sau contraprobelor de materiale şi produse, după caz, etichetarea corectă a recipientelor cu materiale şi produse, monitorizarea stabilităţii produselor, participarea la investigarea reclamaţiilor legate de calitatea produselor etc. Toate aceste operaţii trebuie efectuate în conformitate cu proceduri scrise şi, unde este cazul, înregistrate.

6.3 Evaluarea produselor finite trebuie să ia în considerare toţi factorii relevanţi, incluzând condiţiile de fabricaţie, rezultatele controalelor în proces, verificarea documentelor de fabricaţie (inclusiv de ambalare), conformitatea cu specificaţia produsului finit şi examinarea ambalajului final.

6.4 Personalul departamentului de control al calităţii trebuie să aibă acces în zonele de producţie pentru prelevarea probelor şi efectuarea investigaţiilor necesare.

Buna practică a laboratorului de control al calităţii

6.5 Localurile şi echipamentele laboratoarelor de control trebuie să îndeplinească cerinţele generale şi specifice ale zonelor de controlul calităţii descrise în Capitolul 3. Echipamentele din laborator nu trebuie mutate frecvent între zone cu risc mare, pentru a evita contaminarea încrucişată. În mod deosebit, laboratorul de microbiologie trebuie organizat astfel încât să se reducă la minimum riscul de contaminare încrucişată.

6.6 Personalul, localurile şi echipamentele din laboratoare trebuie să fie adecvate necesităţilor impuse de natura şi amploarea operaţiilor de fabricaţie. Folosirea altor laboratoare decât cele proprii, în conformitate cu principiile detaliate în Capitolul 7 – „Activităţi externalizate”, poate fi acceptate în situaţii speciale, dar acest lucru trebuie clar declarat în înregistrările controlului calităţii.

Documentaţie

6.7 Documentaţia laboratorului trebuie să urmeze principiile descrise în Capitolul 4. O parte importantă a acestei documentaţii face referire la controlul calităţii şi următoarele documente trebuie să fie la dispoziţia acestui departament:

i. specificaţii;
ii. proceduri care descriu prelevarea probelor, testarea, înregistrările (inclusiv documente de lucru folosite în timpul testărilor şi/sau caietele de laborator), modul de înregistrare şi verificarea înregistrărilor;
;
iii. proceduri şi înregistrări cu privire la calibrarea instrumentelor şi întreţinerea echipamentelor;
iv. procedură pentru investigarea rezultatelor în afara specificaţiilor şi a rezultatelor în afara tendinţelor;
v. rapoarte analitice şi/ sau certificate de analiză;
vi. - date cu privire la monitorizarea mediului (aer, apă şi alte utilităţi), atunci când aceasta e necesară;
vii. înregistrările validării metodelor de testare, dacă este cazul;

6.8 Orice documentaţie a controlului calităţii cu privire la o serie trebuie să fie păstrată –conform principiilor din capitolul 4, privind păstrarea documentaţiei seriei.

6.9 Se recomandă păstrarea anumitor date (ca rezultatele testelor analitice, randamente, datele de monitorizare a mediului etc.) în aşa fel încât să fie posibil studiul evoluţiei lor în timp. Orice rezultat în afara tendinţelor sau în afara specificaţiei trebuie să fie luat în considerare şi investigat.

6.10 În plus faţă de informaţia care face parte din înregistrările seriei, trebuie să fie păstrate şi alte date primare, cum sunt caietele şi/sau înregistrările de laborator, care să fie uşor disponibile.

Prelevare

6.11 Prelevarea probelor trebuie să se efectueze în conformitate cu proceduri scrise şi aprobate care să descrie:

i. metoda de prelevare;
ii. echipamentul utilizat;
iii. cantitatea de probă prelevată;
iv. instrucţiuni cu privire la subdivizarea probelor, dacă este necesară;
v. tipul şi statutul recipientului de prelevare utilizat;
vi. identificarea recipientelor din care s-au prelevat probe;
vii. oricare precauţii speciale care trebuie respectate, mai ales cele cu privire la prelevarea materialelor sterile sau periculoase;
viii. condiţiile de depozitare;
ix. instrucţiuni pentru curăţarea şi depozitarea echipamentului pentru prelevare.

6.12 Probele 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 sfârşitul procesului de fabricaţie). Planul de prelevare folosit trebuie să fie justificat corespunzător şi bazat pe managementul riscului.

6.13 Recipientele conţinând probele prelevate trebuie să fie etichetate menţionându-se conţinutul, numărul seriei, data prelevării şi recipientele din care au fost prelevate acestea. Recipientele cu probe trebuie manipulate astfel încât să se reducă la minimum riscul de amestecare şi să protejeze probele împotriva condiţiilor nefavorabile de depozitare.

6.14 Îndrumări suplimentare privind probele de referinţă şi contraprobele se găsesc în Anexa 19.

Testare

6.15 Metodele analitice trebuie să fie validate. Un laborator care utilizează o metodă de testare şi care nu a efectuat validarea iniţială trebuie să verifice dacă metoda de testare este corespunzătoare. Toate operaţiile de testare descrise în autorizaţia de punere pe piaţă sau în dosarul tehnic trebuie să fie efectuate în concordanţă cu metodele aprobate.

6.16 Rezultatele obţinute trebuie să fie înregistrate. Rezultatele obţinute la parametrii relevanţi pentru calitate sau la parametrii critici trebuie studiate în evoluţie şi verificate pentru a asigura că sunt consistente între ele. Toate calculele trebuie verificate cu atenţie.

6.17 Testele efectuate trebuie să fie înregistrate şi înregistrările trebuie să includă cel puţin următoarele date:

i. numele materialului sau produsului şi, unde este cazul, forma farmaceutică;
ii. numărul seriei şi, unde este cazul, numele fabricantului şi/sau al furnizorului;
iii. referiri la specificaţiile şi la procedurile de testare relevante;
iv. rezultatele testelor, incluzând observaţiile şi calculele, precum şi referiri la certificatele de analiză;
v. datele de efectuare a testării;
vi. identitatea persoanelor care au efectuat testarea/testările;
vii. identitatea persoanelor care au verificat testările şi calculele, dacă este cazul;
viii. o decizie clară privind acceptarea sau respingerea (sau orice altă decizie privind statutul produsului), semnătura persoanei responsabile desemnate şi data;
ix. referire la echipamentul folosit.

6.18 Toate controalele în proces, inclusiv cele realizate în zona de fabricaţie de către personalul din fabricaţie trebuie realizate conform metodelor aprobate de controlul calităţii şi rezultatele trebuie să fie înregistrate.

6.19 O atenţie deosebită trebuie acordată calităţii reactivilor de laborator, soluţiilor, sticlăriei volumetrice, standardelor de referinţă şi mediilor de cultură. Prepararea şi controlul acestora trebuie să se facă în concordanţă cu proceduri scrise. Nivelul de control trebuie să fie proporţional cu utilizarea acestora şi cu datele de stabilitate disponibile.

6.20 Standardele de referinţă trebuie să fie aprobate pentru scopul pentru care sunt folosite. Calificarea şi certificarea acestora trebuie clar declarate şi documentate. Când există standarde de referinţă compendiale, provenite dintr-o sursă recunoscută oficial, acestea trebuie folosite ca standarde de referinţă primare, de preferinţă, cu excepţia cazurilor deplin justificate (utilizarea standardelor secundare este permisă când s-a demonstrat şi se documentează trasabilitatea lor la standardele primare). Aceste materiale compendiale trebuie folosite pentru scopul descris în monografia relevantă, cu excepţia situaţiei când autoritatea competentă naţională decide altfel.

6.21 Reactivii de laborator, soluţiile, standardele de referinţă şi mediile de cultură trebuie să fie inscripţionaţi cu data de preparare, data deschiderii şi semnătura persoanei care i-a preparat. Pentru reactivi şi medii de cultură trebuie să fie indicată pe etichetă data de expirare, împreună cu condiţiile de păstrare specifice. În plus, pentru soluţiile titrate, trebuie indicat ultimul factor şi data stabilirii lui.

6.22 Când este necesar, trebuie să se indice pe flacon data primirii oricărei substanţe folosite pentru operaţiile de testare (de exemplu, în cazul reactivilor, soluţiilor şi standardelor de referinţă). Trebuie să se respecte instrucţiunile de utilizare şi depozitare. În anumite cazuri,

poate fi necesară efectuarea unei identificări şi/sau a altor testări, la primirea reactivilor sau înainte de utilizarea lor.

6.23 Fiecare mediu de cultură trebuie preparat conform cerinţelor fabricantului său, cu excepţia cazului când se justifică altfel din punct de vedere ştiinţific. Activitatea fiecărui mediu de cultură trebuie verificată înainte de utilizare.

6.24 Mediile şi tulpinile utilizate în testările microbiologice trebuie decontaminate în conformitate cu o procedură standard de operare şi eliminate astfel încât să prevină contaminarea încrucişată şi reţinerea reziduurilor. Durata de valabilitate pentru utilizare a mediilor destinate testărilor microbiologice trebuie stabilită, documentată şi justificată ştiinţific.

6.25 Animalele folosite pentru testarea componentelor, materialelor sau produselor trebuie să fie, dacă este cazul, ţinute în carantină înainte de folosire. Ele trebuie să fie ţinute şi supravegheate astfel încât să corespundă utilizării prevăzute. Animalele de laborator trebuie să fie identificate şi să facă obiectul unor înregistrări adecvate, care să indice istoricul folosirii lor.

Programul de monitorizare continuă a stabilităţii

6.26 După punerea pe piaţă, stabilitatea medicamentelor trebuie să se monitorizeze în conformitate cu un program continuu şi adecvat care va permite detectarea oricărei probleme de stabilitate în legătură cu formularea în ambalajul comercial (de ex. schimbări privind nivelul impurităţilor sau profilul de dizolvare).

6.27 Scopul programului de monitorizare continuă a stabilităţii este acela de a monitoriza produsul în perioada de valabilitate şi de a stabili dacă produsul rămâne, şi se poate anticipa că va rămâne, în limitele prevăzute de specificaţii, în condiţiile de păstrare imprimate pe etichetă.

6.28 Programul se aplică în principal medicamentelor în ambalajul comercial, dar trebuie să se acorde atenţie şi includerii în program a produselor vrac. De exemplu, când produsul vrac este păstrat o perioadă îndelungată înainte de ambalare şi/sau înainte de a fi trimis de la locul de fabricaţie către un loc de ambalare, impactul asupra stabilităţii produsului trebuie evaluat şi studiat în condiţiile ambientale. În plus, trebuie să se acorde atenţie produselor intermediare care sunt păstrate şi utilizate o perioadă prelungită. Studiile de stabilitate pentru produsul reconstituit se efectuează în timpul dezvoltării produsului şi nu trebuie monitorizate în mod continuu. Când este cazul, totuşi, stabilitatea produsul reconstituit se poate monitoriza, de asemenea.

6.29 Programul de monitorizare continuă a stabilităţii trebuie să fie descris într-un protocol scris, urmând regulile generale din capitolul 4, iar rezultatele trebuie documentate într-un raport. Echipamentele folosite în programul de monitorizare continuă a stabilităţii (cum sunt camerele de stabilitate, printre altele) trebuie să fie calificate şi întreţinute conform regulilor generale din capitolul 3 şi din Anexa 15.

6.30 Protocolul pentru un program de monitorizare continuă a stabilităţii trebuie să cuprindă întreaga perioadă de valabilitate şi să includă următorii parametri (fără a se limita la aceştia):

i. numărul seriei (seriilor) pentru fiecare concentraţie şi pentru diferite mărimi de serie, dacă este cazul;
ii. metodele relevante pentru testări fizice, chimice, microbiologice, biologice;
iii. criteriile de acceptabilitate;
iv. referire la metodele de testare;
v. descrierea sistemului (sistemelor) de închidere a recipientului;
vi. frecvenţa testării (termenele de testare);
vii. descrierea condiţiilor de păstrare (trebuie să se utilizeze condiţii standardizate ICH pentru testarea pe termen lung, conform cu etichetarea produselor);

viii. alţi parametri aplicabili, specifici medicamentului.

6.31 Protocolul pentru programul de monitorizare continuă a stabilităţii poate fi diferit de cel pentru studiile de stabilitate pe termen lung efectuate iniţial, care a fost depus în dosarul de autorizare de punere pe piaţă, cu condiţia ca acest lucru să se justifice şi să se documenteze în protocol (de ex. în ceea ce priveşte frecvenţa de testare sau actualizarea conform recomandărilor ICH).

6.32 Numărul de serii şi frecvenţa testării trebuie să furnizeze un volum suficient de date pentru a permite evaluarea tendinţelor. Dacă nu se justifică altfel, cel puţin o serie pe an dintr-un produs fabricat în fiecare concentraţie şi cu fiecare tip de ambalaj primar, dacă este cazul, trebuie inclusă în programul de stabilitate (cu excepţia cazului când nu se produce nicio serie într-un an). Pentru produsele a căror monitorizare continuă a stabilităţii necesită testarea pe animale şi când nu sunt disponibile tehnici validate alternative şi adecvate, frecvenţa testării poate ţine cont de abordarea risc-beneficiu. Se poate aplica principiul conceperii protocolului în funcţie de clasificarea şi gruparea produselor, dacă se justifică din punct de vedere ştiinţific.

6.33 În anumite situaţii, trebuie să se includă serii suplimentare în programul de stabilitate continuă. De exemplu, trebuie să se efectueze un studiu de monitorizare continuă a stabilităţii după orice schimbare sau deviaţie importantă survenită în legătură cu procesul sau cu ambalajul. De asemenea, orice operaţie de reprelucrare, reprocesare sau recuperare trebuie să fie luată în considerare şi inclusă în studiul de stabilitate.

6.34 Rezultatele studiilor de monitorizare continuă a stabilităţii trebuie să fie disponibile pentru persoanele-cheie şi, în mod deosebit, pentru persoana (persoanele) calificată (calificate). Atunci când studiile de stabilitate se efectuează la un alt loc de fabricaţie decât cel unde se fabrică produsul vrac sau produsul finit, trebuie să existe un acord scris între părţile implicate. Rezultatele studiilor de monitorizare continuă a stabilităţii trebuie să fie disponibile la locul de fabricaţie, în vederea evaluării de către autoritatea competentă.

6.35 Rezultatele în afara specificaţiei şi tendinţele atipice importante trebuie investigate. Orice rezultat în afara specificaţiei confirmat sau tendinţă negativă importantă, care afectează seriile de produs eliberate pe piaţă trebuie comunicate autorităţii competente. Trebuie să se ia în considerare posibilul impact asupra seriilor aflate pe piaţă, conform capitolului 8 al Ghidului BPF şi pe baza consultării cu autoritatea competentă.

6.36 Trebuie să se păstreze în formă scrisă un rezumat al tuturor datelor obţinute, inclusiv orice concluzie intermediară privind programul. Acest rezumat trebuie evaluat periodic.

Transferul tehnic al metodelor de testare

6.37 Înainte de a transfera o metodă de testare, locul care o primeşte trebuie să verifice dacă metoda (metodele) de testare sunt conforme cu cele descrise în autorizaţia de punere pe piaţă sau în dosarul tehnic relevant. Trebuie verificată validarea iniţială a metodei (metodelor) de testare, pentru a asigura conformitatea cu cerinţele ICH în vigoare. Înainte de a începe procesul de transfer tehnic, trebuie să se facă o analiză GAP („gap analysis”), pentru a identifica orice validare suplimentară care trebuie efectuată.

6.38 Transferul metodelor de testare de la un laborator (laborator care transferă) către un altul (laborator care primeşte) trebuie descris într-un protocol detaliat.

6.39 Protocol de transfer trebuie să includă următorii parametri, dar să nu se limiteze la aceştia:

i. identificarea testelor care se vor efectua şi a metodei (metodelor) de testare relevante care va (vor) fi transferată (transferate);
ii. identificarea nevoilor de instruire suplimentară;
iii. identificarea standardelor şi a probelor care vor fi testate;

iv. identificarea oricăror condiţii speciale de transport şi de păstrare privind produsele care se vor testa;

v. criteriile de acceptabilitate, care trebuie să se bazeze pe validarea în vigoare a metodologiei şi pe respectarea cerinţelor ICH.

6.40 Deviaţiile de la protocol trebuie să fie investigate înainte de finalizarea procesului de transfer tehnic. Raportul de transfer tehnic trebuie să conţină rezultatele comparative ale procesului şi să identifice domeniile care necesită revalidarea metodei de testare, dacă este cazul.

6.41 Când este cazul, pentru transferul unor metode de testare speciale (de ex. spectroscopie în domeniul infra roşu apropiat) trebuie să se aplice prevederi specifice, descrise în alte ghiduri europene.

CAPITOLUL 7 ACTIVITĂŢILE EXTERNALIZATE

Principiu

Contractul privind orice activitate inclusă în Ghidul BPF trebuie să fie corect definit, acceptat şi verificat astfel încât să se evite înţelegerile greşite care pot conduce la obţinerea unui produs sau la desfăşurarea unei activităţi de calitate necorespunzătoare. Între furnizorul şi beneficiarul de contract trebuie să existe un contract scris, care să stabilească clar obligaţiile fiecărei părţi. Sistemul de management al calităţii al furnizorului de contract trebuie să specifice clar modul în care persoana calificată, care certifică spre vânzare fiecare serie de produs, îşi exercită întreaga sa responsabilitate.

Notă: Prezentul capitol tratează responsabilităţile fabricanţilor faţă de autoritatea competentă în ceea ce priveşte acordarea autorizaţiilor de punere pe piaţă şi de fabricaţie. Responsabilităţile furnizorului şi beneficiarului de contract faţă de consumatori nu sunt în nici un fel afectate; acest aspect este reglementat de alte prevederi ale legilor comunitare şi naţionale.

Generalităţi

7.1 Trebuie să existe un contract scris care să cuprindă activităţile externalizate, produsele sau operaţiile la care se referă şi orice acorduri tehnice stabilite în relaţie cu acest contract.

7.2 Tot ceea ce se stabileşte pentru activităţile externalizate, inclusiv orice propunere de modificare a prevederilor tehnice sau a altor prevederi trebuie să fie în concordanţă cu reglementările în vigoare şi cu autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului respectiv, când este cazul.

7.3 Când deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul sunt diferiţi, trebuie să existe acorduri adecvate, care să ţină cont de principiile descrise în acest capitol.

Furnizorul de contract

7.4 Sistemul calităţii în domeniul farmaceutic al furnizorului de contract trebuie să includă controlul şi evaluarea activităţilor externalizate. În esenţă, furnizorul de contract are responsabilitatea de a asigura controlul activităţilor externalizate. Aceste procese trebuie să conţină principiile de management al riscului privind calitatea şi, în mod special, următoarele:

7.5 Înainte de a externaliza o activitate, furnizorul de contract este responsabil de evaluarea legalităţii, conformităţii şi competenţei beneficiarului de contract de a o îndeplini cu succes. De asemenea, furnizorul de contract este responsabil de asigurarea, prin contractul întocmit, că principiile şi liniile directoare de bună practică de fabricaţie, aşa cum sunt ele interpretate în prezentul ghid, sunt respectate.

7.6 Furnizorul de contract trebuie să pună la dispoziţia beneficiarului de contract toate informaţiile şi cunoştinţele necesare îndeplinirii corecte a operaţiilor prevăzute în contract, în conformitate cu cerinţele incluse în autorizaţia de punere pe piaţă şi cu orice alte prevederi ale legislaţiei în vigoare. Furnizorul de contract trebuie să se asigure că beneficiarul de contract este perfect conştient 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 aparţin.

7.7 Furnizorul de contract trebuie să monitorizeze şi să evalueze performanţa beneficiarului de contract, precum şi identificarea şi implementarea oricărei îmbunătăţiri necesare.

7.8 Furnizorul de contract este responsabil de evaluarea înregistrărilor şi a rezultatelor privind activităţile externalizate. De asemenea, furnizorul de contract însuşi sau pe baza confirmării persoanei calificate a beneficiarului de contract, trebuie să se asigure că toate produsele procesate şi materialele care îi sunt transmise de către beneficiarul de contract sunt în conformitate cu buna practică de fabricaţie şi cu autorizaţia de punere pe piaţă.

Beneficiarul de contract

7.9 Beneficiarul de contract trebuie să posede localuri şi echipamente adecvate, cunoştinţe, experienţă şi personal competent pentru îndeplinirea în bune condiţii a activităţii cerute în contract de către furnizor.

7.10 Beneficiarul de contract trebuie să se asigure că toate produsele, materialele şi informaţiile care îi sunt transmise sunt corespunzătoare scopului dorit.

7.11 Beneficiarul de contract nu poate încheia el însuşi un subcontract cu o parte terţă pentru activitatea care i-a fost încredinţată prin contract, fără ca furnizorul de contract să efectueze în prealabil o evaluare şi să aprobe acest acord. Acordurile făcute între beneficiarul contractului şi orice parte terţă trebuie să garanteze că informaţiile şi cunoştinţele, inclusiv cele obţinute din evaluarea conformităţii terţei părţi sunt disponibile în acelaşi mod ca între furnizorul de contract şi beneficiarul de contract originali.

7.12 Beneficiarul de contract nu trebuie să efectueze schimbări neautorizate, care nu sunt prevăzute în termenii contractului, care ar putea afecta calitatea activităţii externalizate, pentru furnizorul de contract.

7.13 Beneficiarul de contract trebuie să înţeleagă faptul că activităţile externalizate, inclusiv analizele efectuate pe bază de contract, pot face obiectul inspecţiilor efectuate de către autoritatea competentă.

Contractul

7.14 Între furnizor şi beneficiar trebuie să se încheie un contract care să specifice responsabilităţile lor şi procesele de comunicare privind activităţile externalizate. Aspectele tehnice ale contractului trebuie elaborate de către persoane competente, care au cunoştinţe corespunzătoare în domeniul activităţilor externalizate şi în buna practică de fabricaţie. Toate acordurile încheiate privind activităţile externalizate trebuie să fie în conformitate cu legislaţia în vigoare şi cu autorizaţia de punere pe piaţă a produsului respectiv şi să aibă aprobarea ambelor părţi.

7.15 Contractul trebuie să descrie clar cine este responsabil pentru efectuarea fiecărei etape a activităţii externalizate, de ex. sistemul de management al cunoştinţelor, transferul tehnologic, lanţul de aprovizionare, subcontractarea, cumpărarea materialelor şi calitatea lor, controlul şi eliberarea lor, efectuarea fabricaţiei şi a controalelor de calitate (inclusiv a celor în proces şi cine este responsabil pentru prelevarea şi analiza probelor).

7.16 Toate înregistrările privind activităţile externalizate, de ex. înregistrările fabricaţiei, controlului şi distribuţiei, precum şi probele de referinţă trebuie să fie păstrate de către furnizorul de contract sau să fie puse la dispoziţia acestuia. Orice înregistrări relevante pentru evaluarea calităţii produsului în eventualitatea unei reclamaţii sau suspectării unei de falsificare a unui produs trebuie să fie accesibile şi specificate în procedurile relevante ale furnizorului de contract.

7.17 Contractul trebuie să permită furnizorului de contract auditarea activităţilor externalizate pe care le efectuează beneficiarul de contract sau subcontractorii acestuia, agreaţi cu furnizorul de contract.

CAPITOLUL 8 RECLAMAŢIILE, NECONFORMITĂŢILE DE CALITATE ŞI RETRAGEREA PRODUSULUI

Principiu

În scopul protejării sănătăţii publice, trebuie să existe un sistem şi proceduri adecvate, pentru a înregistra, evalua, investiga şi examina reclamaţiile, şi alte informaţii referitoare la medicamente cu posibile neconformităţi de calitate şi, dacă este cazul, pentru a retrage prompt şi eficient din reţeaua de distribuţie medicamentele de uz uman sau medicamentele pentru investigaţie clinică. Investigarea şi evaluarea neconformităţilor de calitate, precum şi procesul de luare a deciziei în legătură cu retragerea produselor, aplicarea măsurilor corective şi preventive şi a altor măsuri de reducerea a riscurilor, trebuie să se facă în conformitate cu principiile de management al riscului în domeniul calităţii. Îndrumări privind aceste principii se găsesc în capitolul 1.

În cazul unei neconformităţi de calitate confirmate privind un medicament sau un medicament pentru investigaţie clinică (cauzată de o greşeală în fabricaţie, o deteriorare a produsului, un caz de falsificare, nerespectarea autorizaţiei de punere pe piaţă sau a dosarului produsului sau orice altă problemă gravă de calitate), care ar putea conduce la retragerea produsului sau la restricţii neprevăzute în aprovizionare, toate autorităţile competente interesate trebuie informate în timp util. Atunci când se constată că un produs aflat pe piaţă nu respectă autorizaţia de punere pe piaţă, nu este necesar să se notifice autorităţile competente interesate, cu condiţia ca gradul de neconformitate să se încadreze în restricţiile prevăzute de Anexa 16, în legătură cu tratarea deviaţiilor neplanificate.

În cazul activităţilor externalizate, trebuie să existe un contract care să descrie rolul şi responsabilităţile fabricantului, ale deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă şi/sau ale sponsorului, precum şi ale oricărei părţi terţe relevante, în ceea ce priveşte evaluarea, luarea deciziilor, transmiterea informaţiilor şi implementarea măsurilor de reducere a riscurilor, în cazul unui produs neconform. Îndrumări privind contractele se găsesc în capitolul 7. Astfel de contracte trebuie să conţină informaţii privind modalitatea de contactare a persoanelor responsabile desmante de fiecare parte interesată, pentru tratarea aspectelor privind neconformităţi de calitate şi retrageri.

Personal şi organizare

8.1 Trebuie desemnate persoane cu experienţă şi instruire adecvate, care să fie responsabile pentru efectuarea investigaţiilor privind reclamaţiile şi neconformităţile de calitate şi pentru a decide măsurile care se impun, cu scopul de a gestiona orice risc potenţial în legătură cu aceste situaţii, inclusiv retragerile. În mod normal, aceste persoane trebuie să fie independente de cele implicate în vânzări şi marketing.. Dacă între aceste persoane nu se află şi persoana calificată, implicată în certificarea pentru eliberare a seriei sau seriilor respective, atunci persoana calificată trebuie să fie ţinută la curent, oficial şi la timp, în legătură cu orice investigaţii, măsuri de reducere a riscurilor sau retragere.

8.2 Trebuie să se pună la dispoziţie personal instruit şi suficient, şi resurse suficiente, pentru tratarea, evaluarea, investigarea şi analiza reclamaţiilor şi neconformităţilor de calitate,

precum şi pentru implementarea oricăror măsuri de reducere a riscurilor. De asemenea, trebuie să se pună la dispoziţie personal instruit şi suficient, şi resurse suficiente, pentru a menţine legătura cu autorităţile competente.

8.3 Trebuie să se aibă în vedere utilizarea echipelor interdisciplinare, care să includă persoane instruite adecvat în domeniul managementului calităţii.

8.4 În situaţiile în care, într-o organizaţie, tratarea reclamaţiilor şi a neconformităţilor de calitate se face centralizat, trebuie să se documenteze rolurile şi responsabilităţile părţilor implicate. Managementul centralizat nu trebuie să conducă la întârzieri în investigarea şi rezolvarea cazului.

Proceduri pentru tratarea şi investigarea reclamaţiilor, inclusiv a posibilelor neconformităţi de calitate

8.5 Trebuie să se stabilească proceduri scrise, care să descrie măsurile ce trebuie luate la primirea unei reclamaţii. Toate reclamaţiile trebuie documentate şi evaluate, pentru a stabili dacă se referă la o posibilă neconformitate de calitate sau la un alt aspect.

8.6 Trebuie să se acorde o atenţie deosebită pentru a stabili dacă o reclamaţie sau o neconformitate suspectată privind calitatea are legătură cu falsificarea.

8.7 Deoarece nu toate reclamaţiile primite de o companie reprezintă neconformităţi de calitate propriu-zise, reclamaţiile care nu indică o potenţială neconformitate de calitate trebuie documentate adecvat şi comunicate grupului sau persoanei relevante, care este responsabil(ă) cu investigarea şi tratarea reclamaţiilor de acel tip, cum sunt reacţiile adverse suspectate.

8.8 Trebuie să existe proceduri care să faciliteze o cerere de a investiga calitatea unei serii a unui medicament, cu scopul de a susţine investigaţia privind o reacţie adversă suspectată.

8.9 Trebuie să existe proceduri astfel încât, la începerea unei investigaţii privind o neconformitate de calitate, să se asigure cel puţin următoarele:

i. descrierea neconformităţii de calitate reclamate;
ii. stabilirea amplorii neconformităţii de calitate. În acest scop, trebuie să se aibă în vedere verificarea sau testarea probelor de referinţă şi/sau a contraprobelor, iar în anumite cazuri, trebuie să se evalueze înregistrările de producţie a seriei, înregistrările privind certificarea seriei şi cele privind distribuţia seriei (mai ales în cazul produselor sensibile la condiţiile de temperatură).
iii. necesitatea de a solicita prelevarea produsului neconform sau returnarea acetuia de către pacient şi necesitatea de a efectua o evaluare adecvată, când proba este furnizată.
iv. evaluarea riscului (riscurilor) pe care le prezintă neconformitatea de calitate, pe baza gravităţii şi amplorii acesteia.
v. procesul de luare a deciziei care se va aplica pentru a stabili măsurile de reducere a riscului care trebuie luate în reţeaua de distribuţie, cum sunt retragerea seriei sau a produsului, sau alte măsuri.
vi. evaluarea impactului pe care orice măsură de retragere îl poate avea asupra asigurării prezenţei medicamentului pe orice piaţă afectată şi nevoia de a notifica autorităţile relevante în legătură cu acest impact.
vii. comunicările interne şi externe care trebuie efectuate în legătură cu o neconformitate de calitate şi investigarea acesteia.
viii. identificarea cauzei (cauzelor) primare potenţiale ale neconformităţii de calitate.
ix. necesitatea de a identifica şi implementa măsurile corective şi preventive („CAPA”) adecvate pentru cazul respectiv şi necesitatea de a evalua eficienţa acelor măsuri.

Efectuarea investigaţiei şi luarea deciziei

8.10 Orice reclamaţie referitoare la posibile neconformităţi de calitatetrebuie să fie înregistrată cu toate detaliile originale. Pentru a susţine deciziile privind nivelul de profunzime a investigaţiei şi măsura luată, trebuie să se documenteze şi să se evalueze veridicitatea şi amploarea oricăror neconformităţi de calitate reclamate, conform principiilor de management al riscului în domeniul calităţii.

8.11 Dacă este descoperită sau există suspiciunea unei neconformităţi de calitate la o serie de produs, trebuie luată în considerare necesitatea verificării şi altor serii din acel produs, şi în unele cazuri, alte produse, pentru a stabili dacă şi acestea sunt afectate.
În particular, trebuie să fie investigate alte serii care pot conţine părţi din seria cu deficienţe de calitate sau componente neconforme.

8.12 Investigaţiile privind neconformităţile de calitatetrebuie să fie includă o analiză a reclamaţiilor anterioare privind neconformităţile de calitate şi orice altă informaţie relevantă, pentru a observa orice indicaţie cu privire la probleme specifice sau repetate care necesită atenţie şi care ar putea determina o posibilă măsură de reglementare ulterioară.

8.13 Deciziile luate în timpul investigaţiilor unei neconformităţi de calitate sau ulterior trebuie să fie proporţionale cu nivelul de risc pe care îl prezintă neconformitatea de calitate, precum şi cu gravitatea oricărei situaţii de nerespectare a cerinţelor autorizaţiei de punere pe piaţă/a dosarului produsului sau a bunei practici de fabricaţie. Astfel de decizii trebuie să fie luate la timp, pentru a nu afecta siguranţa pacientului şi astfel încât să fie proporţionale cu nivelul de risc pe care îl prezintă respectiva situaţie de neconformitate.

8.14 Chiar dacă, la începerea investigaţiei, nu sunt disponibile întotdeauna informaţii complete privind tipul şi amploarea neconformităţii de calitate, procesele de luare a deciziei trebuie să asigure că se iau măsurile adecvate pentru reducerea riscurilor, la momentul potrivit din cursul investigaţiei. Trebuie să se documenteze toate deciziile şi măsurile luate ca urmare a unei neconformităţi de calitate.

8.15 Fabricantul trebuie să informeze la timp deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă/sponsorul despre neconformitatea de calitate şi toate autorităţile competente interesate, în cazurile în care neconformitatea de calitate poate conduce la retragerea produsului sau la restricţii neprevăzute în furnizarea produsului.

Analiza cauzei primare. Măsuri corective şi preventive

8.16 În timpul investigaţiei neconformităţilor de calitate trebuie să se efectueze analiza cauzei primare, la un nivel adecvat de profunzime. În cazurile când cauza (cauzele) primare reale ale neconformităţii de calitate nu poate (pot) fi stabilită(e), trebuie să se acorde atenţie identificării şi rezolvării celei (celor) mai probabile cauze primare.

8.17 Atunci când se suspectează eroarea umană sau când aceasta se identifică drept cauză a neconformităţii de calitate, trebuie să se justifice în mod oficial; de asemenea, trebuie să se acorde atenţie pentru a asigura că erorile sau problemele legate de proces, procedură sau sistem nu sunt trecute cu vederea, în cazul în care există.

8.18 Urmare a unei neconformităţi de calitate, trebuie să se identifice şi să se aplice măsurile corective şi preventive adecvate.

8.19 Înregistrările reclamaţiilor trebuie să fie evaluate şi trebuie să se analizeze tendinţele, pentru a observa orice indicaţie cu privire la probleme specifice sau repetate, care necesită atenţie.

Retrageri şi orice alte măsuri de reducere a riscului potenţial

8.20 Trebuie să existe proceduri scrise, revizuite periodic şi actualizate când este necesar, pentru a efectua orice retragere sau pentru a aplica orice măsuri de reducere a riscului.

8.21 După punerea pe piaţă a unui produs, orice recuperare a acestuia din reţeaua de distribuţie, ca urmare a unei neconformităţi de calitate trebuie privită şi tratată ca o retragere. [Această prevedere nu se aplică la recuperarea (sau returnarea) probelor de produs din reţeaua de distribuţie, pentru a facilita investigaţia unui caz/reclamaţie de neconformitate privind calitatea].

8.22 Operaţiile de retragere trebuie să poată fi efectuate rapid şi în orice moment. În anumite cazuri, pentru a proteja sănătatea publică, poate fi necesar să se iniţieze operaţiile de retragere înainte de a stabili cauza (cauzele) primară(e) şi întreaga amploare a neconformităţii de calitate.

8.23 Înregistrările distribuţiei unei serii/produs trebuie puse rapid la dispoziţia persoanelor responsabile cu retragerile şi trebuie să conţină informaţii suficiente privind distribuitorii angro şi consumatorii aprovizionaţi direct (adresă, nr. de telefon şi/sau fax, în timpul şi în afara orelor de serviciu, seriile şi cantităţile vândute), inclusiv cele pentru export şi mostrele medicale.

8.24 În cazul medicamentelor pentru investigaţie clinică, trebuie identificate toate centrele de studiu şi trebuie indicate toate ţările de destinaţie. În cazul medicamentelor pentru investigaţie clinică pentru care s-a emis o autorizaţie de punere pe piaţă, fabricantul acestora, în colaborare cu sponsorul, trebuie să informeze deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă despre orice neconformitate de calitate care poate avea legătură cu medicamentul autorizat. Când este necesar, pentru o retragere promptă, sponsorul trebuie să implementeze o procedură pentru decodificarea rapidă a produselor codificate. Sponsorul trebuie să asigure că procedura dezvăluie doar cât este necesar din identitatea produsului codificat.

8.25 După consultarea cu autorităţile competente interesate, trebuie să se stabilească atent amploarea măsurii de retragere în cadrul reţelei de distribuţie, având în vedere riscul potenţial pentru sănătatea publică, precum şi orice impact pe care măsura de retragere propusă l-ar putea avea. De asemenea, autorităţile competente trebuie să fie informate în situaţiile când, pentru o serie neconformă, nu se propune nicio măsură de retragere, deoarece seria a expirat (de ex. în cazul produselor cu perioadă scurtă de valabilitate).

8.26 În cazurile în care se intenţionează retragerea unor produse, înainte de aplicarea acestei măsuri trebuie informate toate autorităţile competente interesate. Pentru cazurile foarte grave (de ex. cele care ar putea avea impact mare asupra sănătăţii publice), ar putea fi necesar să se ia măsuri de reducere rapidă a riscului (cum este retragerea produsului), înainte de notificarea autorităţilor competente. Când este posibil, autorităţile competente trebuie să ajungă la un acord privind aceste măsuri, înainte de aplicarea lor.

8.27 De asemenea, trebuie să se evalueze dacă măsura de retragere propusă afectează diferite pieţe în moduri distincte şi, într-o astfel de situaţie, trebuie elaborate măsuri adecvate de reducere a riscurilor, specifice fiecărei pieţe, care să fie discutate cu autorităţile competente interesate. Înainte de a decide în privinţa unei măsuri de reducere a riscurilor precum retragerea, trebuie să se aibă în vedere riscul de discontinuitate a unui medicament pentru care nu există nicio alternativă autorizată, pentru utilizarea terapeutică respectivă. Înainte de a decide să nu se aplice o măsură de reducere a riscurilor care s-ar impune în alte circumstanţe, trebuie să se obţină acordul autorităţii competente.

8.28 Produsele retrase trebuie identificate şi depozitate separat într-o zonă sigură, în aşteptarea deciziei privind soarta lor. Trebuie să se documenteze oficial orice decizie privind seriile retrase. Trebuie să se documenteze justificarea oricărei decizii de a reprelucra produsele

retrase, iar motivul acestei decizii trebuie discutat cu autoritatea competentă relevantă. De asemenea, trebuie să se aibă în vedere perioada de valabilitate rămasă pentru seriile reprelucrate care se intenţionează a fi puse pe piaţă.

8.29 Derularea procesului de retragere trebuie înregistrată şi trebuie emis un raport final care să includă reconcilierea dintre cantităţile de produse/serii distribuite şi cele recuperate.

8.30 Eficienţa măsurilor luate pentru efectuarea retragerilor trebuie evaluată periodic, pentru a confirma că acestea sunt corespunzătoare şi adecvate. Astfel de evaluări trebuie să cuprindă atât situaţiile petrecute în timpul serviciului, cât şi cele petrecute în afara programului de lucru şi, de asemenea, trebuie să se stabilească dacă este necesară efectuarea unor simulări de retragere. Această evaluare trebuie să fie documentată şi justificată.

8.31 Pe lângă retragere, mai sunt posibile şi alte măsuri de reducere a riscului, care ar putea fi luate în considerare pentru gestionarea riscurilor pe care le prezintă neconformităţile de calitate. Astfel de măsuri pot include emiterea de comunicate către profesioniştii în domeniul sănătăţii, privind utilizarea cu precauţie a unei serii posibil neconforme. În funcţie de fiecare caz, aceste măsuri trebuie să fie avute în vedere şi discutate cu autorităţile competente interesate.

CAPITOLUL 9 AUTOINSPECŢIA

Principiu

Autoinspecţiile trebuie să fie efectuate astfel încât să verifice implementarea şi concordanţa cu principiile BPF şi să propună măsuri corective necesare.

9.1 Problemele privind personalul, localurile, echipamentul, documentaţia, producţia, controlul calităţii, distribuţia medicamentelor, măsurile privind soluţionarea reclamaţiilor, retragerile şi autoinspecţiile trebuie să fie examinate periodic pe baza unui program prestabilit, astfel încât să poată fi verificată conformitatea lor cu principiile de asigurarea calităţii.

9.2 Autoinspecţiile trebuie să fie efectuate în mod independent şi riguros de către persoanele competente desemnate de unitatea de fabricaţie. Se pot dovedi utile auditurile independente efectuate de către experţi externi.

9.3 Toate autoinspecţiile trebuie să fie înregistrate. Rapoartele trebuie să conţină toate observaţiile făcute în timpul inspecţiilor şi, atunci când este cazul, propuneri privind măsurile corective. De asemenea, trebuie înregistrate şi toate acţiunile efectuate ulterior.

PARTEA A II-A

CERINŢE DE BAZĂ PENTRU SUBSTANŢELE ACTIVE FOLOSITE CA MATERII PRIME

CUPRINS

1. INTRODUCERE

1.1 Obiectiv
1.2 Domeniu de aplicare

2. MANAGEMENTUL CALITĂŢII

2.1. Principii
2.2. Managementul riscului în domeniul calităţii
2.3. Responsabilităţi ale unităţii/unităţilor de calitate
2.4. Responsabilitatea privind activităţile de producţie
2.5. Audituri interne (Autoinspecţii)
2.6. Analiza calităţii produsului

3. PERSONAL

3.1. Calificările personalului
3.2. Igiena personalului
3.3. Consultanţi

4. CLĂDIRI ŞI FACILITĂŢI

4.1. Proiectare şi construcţie
4.2. Utilităţi
4.3. Apa
4.4. Ţinere sub control (izolare)
4.5. Iluminare
4.6. Apă de canal şi resturi neutilizate
4.7. Igienizare şi întreţinere

5. ECHIPAMENTE DE PROCES

5.1. Proiectare şi construcţie
5.2. Întreţinerea şi curăţarea echipamentului
5.3. Calibrarea
5.4. Sisteme computerizate

6. DOCUMENTAŢIE ŞI ÎNREGISTRĂRI

6.1. Sistemul de documentaţie şi specificaţii
6.2. Înregistrarea curăţării şi folosirii echipamentului
6.3 Înregistrările materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare şi etichetării ingredientelor farmaceutice active (IFA)
6.4. Instrucţiuni standard de producţie (înregistrări standard de producţie şi control)
6.5. Înregistrările seriei de producţie (înregistrările seriei de producţie şi de control)
6.6. Înregistrările controlului de laborator
6.7. Verificarea înregistrării seriei de producţie

7. MANAGEMENTUL MATERIALELOR

7.1. Controale generale
7.2. Recepţia şi carantina
7.3. Prelevarea şi testarea materialelor de producţie intrate
7.4. Depozitarea
7.5. Re-evaluarea

8. PRODUCŢIA ŞI CONTROALELE ÎN PROCES

8.l. Operaţii de producţie
8.2. Limite de timp
8.3. Prelevare şi controale în proces
8.4. Amestecarea seriilor de produse intermediare sau ingrediente farmaceutice active (IFA)
8.5. Controlul contaminării

9. AMBALAREA ŞI ETICHETAREA PENTRU IDENTIFICARE A IFA ŞI A PRODUSELOR INTERMEDIARE

9.1. Generalităţi
9.2. Materiale de ambalare
9.3. Emiterea şi controlul etichetelor
9.4. Operaţii de ambalare şi etichetare

10. DEPOZITARE ŞI DISTRIBUŢIE

10.1. Proceduri de depozitare

10.2. Proceduri de distribuţie

11. CONTROALE DE LABORATOR

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

12. VALIDAREA

12.1. Politica de validare
12.2. Documentaţia 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 curăţării
12.8. Validarea metodelor analitice

13. CONTROLUL SCHIMBĂRII

14. RESPINGEREA ŞI REFOLOSIREA MATERIALELOR

14.1. Respingerea
14.2. Reprocesarea
14.3. Reprelucrarea
14.4. Recuperarea materialelor şi solvenţilor
14.5. Returnări

15. RECLAMAŢII ŞI RETRAGERI

16. FABRICANŢI SUB CONTRACT (INCLUSIV LABORATOARE)

17. AGENŢI, INTERMEDIARI, COMERCIANŢI, DISTRIBUITORI, REAMBALATORI ŞI REETICHETATORI

17.1. Aplicabilitate
17.2. Trasabilitatea IFA şi a produselor intermediare distribuite

17.3. Managementul calităţii
17.4. Reambalarea, reetichetarea şi păstrarea IFA şi a produselor intermediare
17.5. Stabilitatea
17.6. Transferul informaţiilor
17.7. Rezolvarea reclamaţiilor şi retragerilor
17.8. Rezolvarea returnărilor

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

18.1. Generalităţi
18.2. Păstrarea băncii de celule şi a înregistrărilor
18.3. Cultura de celule/Fermentaţia
18.4. Recoltarea, izolarea şi purificarea
18.5. Etapele de îndepărtare/inactivare virală

19. IFA FOLOSITE ÎN STUDII CLINICE

19.1. Generalităţi
19.2. Calitatea
19.3. Echipamente şi facilităţi
19.4. Controlul materiilor prime
19.5. Producţie
19.6. Validarea
19.7. Schimbări
19.8. Controale de laborator
19.9. Documentaţia

20. GLOSAR

1. INTRODUCERE

1.1 Obiectiv

Scopul prezentului ghid este să ofere recomandări de Buna practică de fabricaţie (BPF) pentru fabricaţia substanţelor active conform unui sistem corespunzător de management al calităţii. Acesta este şi mijloc suplimentar de a garanta că substanţele active îndeplinesc cerinţele de calitate şi puritate pe care le presupun sau pe care trebuie să le aibă.

În prezentul ghid, termenul „fabricaţie" include toate operaţiile de recepţie a materialelor, producţie, ambalare, reambalare, etichetare, reetichetare, control al calităţii, eliberare, depozitare şi distribuţie a substanţelor active şi 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 calităţii cel puţin echivalent.

Ghidul BPF, în ansamblu, nu cuprinde aspecte de siguranţă a personalului angajat în fabricaţie şi nici aspecte de protecţie a mediului. Aceste controale sunt responsabilităţile inerente ale fabricantului şi sunt guvernate de altă legislaţie.

Prezentul ghid nu îşi propune să definească cerinţele de autorizare de punere pe piaţă sau să modifice cerinţele farmacopeei şi nu afectează abilitatea autorităţii competente responsabile de a stabili cerinţe specifice de autorizare privind substanţele active, în contextul autorizărilor de punere pe piaţă/fabricaţie. Toate obligaţiile din documentele de autorizare de punere pe piaţă trebuie îndeplinite.

1.2 Domeniu de aplicare

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

Prezentul ghid exclude sângele total şi plasma, deoarece Directiva 2002/98/CE şi cerinţele tehnice care susţin această directivă conţin reglementări detaliate privind colectarea şi testarea sângelui; totuşi, ghidul include substanţele active care sunt fabricate utilizând sângele şi plasma ca materii prime. Prezentul ghid nu se aplică medicamentelor ambalate vrac. Se aplică tuturor substanţelor 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 substanţe active.

Secţiunea 17 conţine îndrumări pentru unităţile care distribuie sau depozitează o substanţă activă sau intermediari ai acesteia. Aceste îndrumări sunt prezentate în mod extins în ghidul privind principiile privind buna practică de distribuţie pentru substanţe active utilizate în fabricaţia medicamentelor de uz uman, la care se face referire în art. 754 din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare.

Secţiunea 19 conţine îndrumări care se aplică numai pentru fabricaţia de substanţe active folosite în producţia de medicamente pentru investigaţie clinică deşi, trebuie notat că aplicarea sa în acest caz, cu toate că este recomandată, nu este cerută de legislaţia comunitară.

O „materie primă pentru o substanţă activă" este o materie primă, produs intermediar, sau o substanţă activă care este folosită în producerea unei substanţe active şi care este încorporată ca un fragment structural important în structura substanţei active. O „materie primă pentru substanţa activă" poate fi un articol comercializat, un material achiziţionat de la unul sau mai mulţi furnizori sub contract sau sub acord comercial, sau un produs propriu. În mod normal „materiile prime pentru substanţe active" au proprietăţi chimice şi structură definite.

Producătorul trebuie să definească şi să documenteze motivul alegerii momentului în care începe fabricaţia substanţei active. Pentru procesele de sinteză, acest moment este cunoscut ca punctul în care „materiile prime pentru substanţa activă" sunt introduse în proces. Pentru alte procese (de ex. fermentaţie, extracţie, purificare etc) acest motiv trebuie stabilit în funcţie de fiecare caz. Tabelul 1 oferă îndrumări cu privire la momentul la care „materia primă pentru substanţa activă'' este, în mod normal, introdusă în proces.
Din acest moment, BPF corespunzătoare, aşa cum este definită în prezentul ghid, trebuie aplicată etapelor de fabricaţie a acestor produse intermediare şi/sau substanţe active. Aceasta va include validarea etapelor critice de proces care s-a stabilit că au impact asupra calităţii substanţei active. Totuşi, trebuie menţionat faptul că, dacă un fabricant alege să valideze o etapă de proces, nu înseamnă neapărat că acea etapa este critică.
Îndrumarea din acest document se aplică de obicei etapelor marcate cu gri în Tabelul l. Nu înseamnă că toate etapele din tabel trebuie să fie parcurse. Rigurozitatea BPF în fabricaţia substanţelor active trebuie să crească pe măsură ce procesul înaintează, de la primele etape către etapele finale, purificare şi ambalare. Procesarea fizică a substanţelor active, precum granularea, acoperirea sau modificarea fizică a mărimii particulelor (ex. mărunţire, micronizare) trebuie să se desfăşoare cel puţin după standardele impuse de prezentul ghid.
Prezentul ghid nu se aplică etapelor anterioare introducerii „materiei prime pentru substanţa activă" definite.
Termenul „ingredient farmaceutic activ" (IFA) este identic cu termenul de „substanţă activă". Glosarul din Secţiunea 20 a Părţii a II-a trebuie aplicat numai în contextul acestei părţi. Unii termeni sunt deja definiţi în Partea I a Ghidului BPF şi, în consecinţă, aceştia trebuie aplicaţi numai în contextul Părţii I.

TABELUL 1: Aplicarea prezentului ghid la fabricaţia IFA

Tipul de fabricaţie	**Aplicarea prezentului ghid la etapele (figurate în gri) folosite în acest tip de fabricaţie**				
Fabricaţia chimică	Producerea materiei prime pentru IFA	Introducerea materiei prime pentru IFA în proces	Producerea produsului/ produselor intermediar/ intermediare	Izolarea şi purificarea	Procesarea fizică şi ambalarea
IFA provenind din surse animale	Colectarea organelor, fluidelor sau ţesuturilor	Tăierea, amestecarea şi/sau procesarea iniţială	Introducerea materiei prime pentru IFA în proces	Izolarea şi purificarea	Procesarea fizică şi ambalarea
IFA extrase din surse vegetale	Colectarea plantelor	Tăierea şi extracţia/extracţi-ile iniţială/iniţiale	Introducerea materiei prime pentru IFA în proces	Izolarea şi purificarea	Procesarea fizică şi ambalarea
Extracte vegetale folosite ca IFA	Colectarea plantelor	Tăierea şi extracţia iniţială		Extracţia avansată	Procesarea fizică şi ambalarea
IFA reprezentate de plante mărunţite sau pulverizate	Colectarea plantelor şi/sau cultivarea şi recoltarea	Tăierea/ mărunţirea			Procesarea fizică şi ambalarea
Biotehnologie: fermentaţie/cultură de celule	Stabilirea băncii de celule standard şi a băncii de celule de lucru	Întreţinerea băncii de celule de lucru	Cultura de celule şi/sau fermentaţia	Izolarea şi purificarea	Procesarea fizică şi ambalarea
Fermentaţia „clasică” pentru a produce IFA	Stabilirea băncii de celule	Întreţinerea băncii de celule	Introducerea celulelor în fermentaţie	Izolarea şi purificarea	Procesarea fizică şi ambalarea

Cresc cerinţele BPF

2. MANAGEMENTUL CALITĂŢII

2.1 Principii

2.10. Calitatea trebuie să fie responsabilitatea tuturor persoanelor implicate în fabricaţie.

2.11. Fiecare fabricant trebuie să stabilească, să documenteze şi să implementeze un sistem eficient de management al calităţii, care să implice participarea activă a conducerii şi a personalului adecvat din fabricaţie.

2.12. Sistemul de management al calităţii trebuie să cuprindă structura organizatorică, procedurile, procesele şi resusele, precum şi activităţile necesare care să asigure că IFA va satisface specificaţiile de calitate şi de puritate stabilite. Toate activităţile legate de calitate trebuie să fie definite şi documentate.

2.13. Trebuie să existe o unitate/unităţi de calitate, care este/sunt independentă/independente de producţie şi care îndeplineşte/îndeplinesc atât responsabilităţile asigurării calităţii (AC), cât şi pe cele ale controlului calităţii (CC). Aceasta poate fi sub forma unor unităţi separate de AC şi CC sau a unei singure unităţi sau grup, în funcţie de mărimea şi structura organizaţiei.

2.14. Trebuie să fie desemnate persoanele autorizate să elibereze produsele intermediare şi IFA.

2.15. Toate activităţile legate de calitate trebuie înregistrate în momentul în care se desfăşoară.

2.16. Orice deviaţie de la procedurile stabilite trebuie documentată şi argumentată. Deviaţiile critice trebuie investigate, iar investigaţia şi 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 Secţiunea 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/unităţile de calitate.

2.18. Trebuie să existe proceduri care să anunţe la timp managementul responsabil cu privire la inspecţiile autorităţilor de reglementare, deficienţele serioase de BPF, neconformităţi ale produsului şi acţiuni asociate (de ex. reclamaţii legate de calitate, retrageri, acţiunile autorităţilor de reglementare etc).

2.19. Pentru a atinge cu siguranţă obiectivele calităţii, trebuie să existe un sistem de calitate cuprinzător proiectat şi corect implementat care să încorporeze Buna practică de fabricaţie, Controlul calităţii şi Managementul riscului în domeniul calităţii.

2.2 . Managementul riscului în domeniul calităţii

2.20. Managementul riscului în domeniul calităţii este un proces sistematic pentru evaluarea, controlul, comunicarea şi revizuirea riscurilor în domeniul calităţii substanţelor active. Poate fi aplicat atât prospectiv cât şi retrospectiv.

2.21. Sistemul de management al riscului în domeniul calităţii trebuie să asigure că:

- evaluarea riscului în domeniul calităţii se bazează pe cunoaşterea ştiinţifică, experienţa cu privire la proces şi în cele din urmă se leagă de protecţia pacientului prin comunicarea cu utilizatorul substanţei active.

- nivelul efortului, al caracterului oficial şi al documentării procesului de management al riscului în domeniul calităţii sunt măsurate în funcţie de nivelul riscului.

Exemple de procese şi aplicaţii referitoare la managementul riscului în domeniul calităţii pot fi găsite inter alia, în Partea a III-a a Ghidului BPF.

2.3. Responsabilităţile unităţii/unităţilor de calitate

2.30. Unitatea/unităţile de calitate trebuie să fie implicată/implicate în toate problemele legate de calitate.

2.31. Unitatea/unităţile de calitate trebuie să analizeze şi să aprobe toate documentele corespunzătoare referitoare la calitate.

2.32. Principalele responsabilităţi ale unităţii/unităţilor de calitate independente nu trebuie să fie delegate. Aceste responsabilităţi trebuie să fie scrise şi 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 unităţii de producţie;
2. Stabilirea unui sistem de eliberare sau respingere a materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare şi etichetare;
3. Verificarea înregistrărilor complete ale seriei de producţie şi ale controlului de laborator al etapelor critice din proces, înaintea eliberării IFA pentru distribuţie;
4. Asigurarea că deviaţiile critice sunt investigate şi rezolvate;
5. Aprobarea tuturor specificaţiilor şi a instrucţiunilor standard de producţie;
6. Aprobarea tuturor procedurilor cu impact asupra calităţii produselor intermediare sau IFA;
7. Asigurarea că sunt efectuate audituri interne (autoinspecţii);
8. Aprobarea fabricanţilor sub contract pentru produsele intermediare şi IFA;
9. Aprobarea schimbărilor care pot avea un impact asupra calităţii produsului intermediar sau IFA;
10. Verificarea şi aprobarea protocoalelor şi rapoartelor de validare;
11. Asigurarea că reclamaţiile referitoare la calitate sunt investigate şi rezolvate;
12. Asigurarea că se folosesc sisteme eficiente pentru întreţinerea şi calibrarea echipamentelor critice;
13. Asigurarea că materialele sunt testate corespunzător şi că rezultatele sunt raportate;
14. Asigurarea că există date de stabilitate care să susţină datele de retestare sau de expirare şi condiţiile de depozitare pentru IFA şi/sau produsele intermediare (când este necesar); şi
15. Analiza calităţii produsului (aşa cum este definită în Secţiunea 2.5).

2.4. Responsabilitatea privind activităţile de producţie

Responsabilitatea pentru activităţile de producţie trebuie să fie menţionată în scris şi trebuie să includă, dar nu neapărat să se limiteze la:

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

2.5. Audituri interne (Autoinspecţii)

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

2.51. Constatările auditului şi acţiunile corective trebuie să fie documentate şi aduse la cunoştinţa conducerii unităţii de fabricaţie. Acţiunile corective stabilite trebuie să fie realizate într-un mod eficient şi oportun.

2.6. Analiza calităţii produsului

2.60. Analizele regulate ale calităţii IFA trebuie să aibă ca obiectiv verificarea consecvenţei procesului. Asemenea analize trebuie, în mod normal, să fie realizate şi documentate anual şi trebuie să includă cel puţin:

- O analiză a rezultatelor controalelor în proces critice şi a testelor critice ale IFA;
- O analiză a tuturor seriilor care nu au îndeplinit prevederile specificaţiei/specificaţiilor stabilite;
- O analiză a tuturor deviaţiilor critice sau a neconformităţilor şi a investigaţiilor corelate;
- O analiză a oricăror schimbări aduse proceselor sau metodelor analitice;
- O analiză a rezultatelor programului de monitorizare a stabilităţii;
- O analiză a tuturor returnărilor, reclamaţiilor şi rechemărilor referitoare la calitate; şi
- O analiză privind aplicarea adecvată a acţiunilor corective.

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

3. PERSONAL

3.1 Calificările personalului

3.10. Trebuie să existe un număr adecvat de personal calificat prin educaţie, instruiri şi/sau experienţă corespunzătoare, pentru a efectua şi supraveghea fabricaţia produselor intermediare şi a IFA.

3.11. Responsabilităţile întregului personal implicat în fabricaţia produselor intermediare şi a IFA trebuie să fie specificate în scris.

3.12. Instruirea trebuie să fie efectuată cu regularitate de către persoane calificate şi trebuie să cuprindă, cel puţin, operaţiile specifice pe care angajatul le execută şi BPF referitoare la îndatorile 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 şi o igienă corespunzătoare.

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

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

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

3.24. Personalul care suferă de o boală infecţioasă sau care are leziuni deschise pe suprafaţa expusă a corpului nu trebuie să fie implicat în activităţi care pot duce la compromiterea calităţii 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 activităţile în care starea de sănătate poate influenţa negativ calitatea IFA, până ce starea este ameliorată sau personalul medical calificat stabileşte că persoana respectivă nu periclitează siguranţa sau calitatea IFA.

3.3 Consultanţi

3.30. Consultanţii care oferă consiliere cu privire la fabricaţia şi controlul produselor intermediare sau IFA trebuie să aibă suficientă calificare, instruire şi experienţă pentru a oferi sfaturi asupra subiectului pentru care sunt solicitaţi.

3.31. Trebuie păstrate înregistrările care să conţină numele, adresa, calificarea şi tipul de serviciu oferit de aceşti consultanţi.

4. CLĂDIRI ŞI FACILITĂŢI

4.1. Proiectare şi construcţie

4.10. Clădirile şi facilităţile folosite în fabricaţia produselor intermediare şi a IFA trebuie să fie amplasate, proiectate şi construite astfel încât să uşureze curăţarea, întreţinerea şi operarea corespunzătoare tipului şi etapei din fabricaţie. Facilităţile trebuie, de asemenea, să fie proiectate pentru a minimiza posibila contaminare. Când au fost stabilite specificaţii microbiologice pentru un produs intermediar sau pentru un IFA, facilităţile trebuie, de asemenea, să fie proiectate astfel încât să limiteze expunerea la contaminanţii microbieni, după caz.

4.11. Clădirile şi facilităţile trebuie să aibă spaţiu adecvat pentru amplasarea ordonată a echipamentelor şi a materialelor, pentru a preveni amestecările şi contaminarea.

4.12. Când echipamentul însuşi (ex. sisteme închise sau izolate) asigură protecţie adecvată materialului, un astfel de echipament poate fi amplasat în afara clădirii.

4.13. Fluxul de materiale şi personal în clădire sau facilităţi trebuie să fie proiectat astfel încât să prevină amestecările sau contaminarea.

4.14. Trebuie definite zone sau alte sisteme de control pentru următoarele activităţi:

- Recepţie, identificare, prelevare şi carantina materiilor prime până la eliberare sau respingere;
- Carantină înaintea eliberării sau respingerii produselor intermediare şi a IFA;
- Prelevarea de produse intermediare şi IFA;
- Păstrarea materialelor respinse până la altă dispoziţie (de ex. returnare, reprocesare sau distrugere);
- Depozitarea materialelor eliberate;
- Operaţii de producţie;
- Operaţii de ambalare şi etichetare; şi

- Operaţii de laborator.

4.15. Trebuie să se asigure spaţii de spălare şi toalete curate, corespunzătoare, pentru personal. Aceste spaţii de spălare trebuie să fie dotate cu apă caldă şi rece după caz, săpun sau detergent, uscătoare cu aer sau prosoape de unică folosinţă. Spaţiile de spălare şi toaletele trebuie să fie separate de zonele de fabricaţie, dar să fie uşor accesibile. Trebuie să se asigure, unde este cazul, spaţii adecvate pentru duş şi/sau schimbarea hainelor.

4.16. Zonele/operaţiile de laborator trebuie să fie în mod normal separate de zonele de producţie. Unele spaţii ale laboratorului, în special cele folosite pentru controalele în proces, pot fi amplasate în zonele de producţie, cu condiţia ca operaţiile procesului de producţie să nu afecteze acurateţea determinărilor de laborator, iar laboratorul şi operaţiile sale să nu influenţeze negativ procesul de producţie, produsul intermediar sau IFA.

4.2. Utilităţi

4.20. Toate utilităţile care pot avea impact asupra calităţii produsului (ex. abur, gaze, aer comprimat şi încălzire, ventilaţie şi aer condiţionat) trebuie să fie calificate şi monitorizate corespunzător; când limitele sunt depăşite trebuie să se ia măsuri. Trebuie să fie disponibile planurile acestor sisteme de utilităţi.

4.21. Unde este cazul, trebuie să se asigure sisteme adecvate de ventilaţie, filtrare a aerului şi de exhaustare. Aceste sisteme trebuie să fie proiectate şi construite astfel încât să se minimizeze riscurile de contaminare şi contaminare încrucişată şi trebuie să includă echipamente pentru controlul presiunii aerului, al microorganismelor (dacă e cazul), prafului, umidităţii şi temperaturii, potrivit etapei din fabricaţie. O atenţie deosebită trebuie să se acorde zonelor unde IFA sunt expuse mediului.

4.22. Dacă aerul este recirculat în spaţiile de producţie, trebuie luate măsuri adecvate pentru a controla contaminarea şi contaminarea încrucişată.

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 şi 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 fabricaţia IFA este corespunzătoare utilizării propuse.

4.31. Dacă nu se justifică altfel, apa folosită în proces trebuie să îndeplinească, cel puţin, cerinţele de calitate pentru apa potabilă prevăzute de Standardul naţional.

4.32. În cazul în care calitatea IFA impune, se vor stabili pentru apa potabilă specificaţii de calitate pentru parametrii fizico/chimici, numărul total de microorganisme, contaminanţi şi/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 şi monitorizat cu limite de acţiune corespunzătoare.

4.34. Când fabricantul unui IFA nesteril susţine că aceasta este corespunzător pentru a fi folosit în procesul de fabricaţie al unui medicament steril, apa folosită în etapele finale de izolare

şi purificare trebuie să fie monitorizată şi controlată sub aspectul numărului total de microorganisme, contaminanţilor şi prezenţei endotoxinelor.

4.4 Ţinere sub control (izolare)

4.40. Producţia IFA puternic sensibilizante, cum sunt penicilinele şi cefalosporinele, trebuie să se desfăşoare în zone de fabricaţie dedicate, care pot include facilităţi, echipament de tratare a aerului şi/sau echipamente de fabricaţie.

4.41. Pentru materiale de natură infecţioasă sau cu înaltă activitate farmacologică sau toxicitate (cum ar fi unii steroizi sau agenţi antitumorali citotoxici) trebuie să se folosească, de asemenea, zone de producţie dedicate, dacă nu s-au stabilit şi respectat proceduri de inactivare şi/sau curăţire validate.

4.42. Trebuie stabilite şi implementate măsuri corespunzătoare pentru prevenirea contaminării încrucişate de către personal, materiale etc. care se deplasează dintr-o zonă dedicată în alta.

4.43. Orice activitate de producţie (incluzând cântărirea, măcinarea sau ambalarea) a materialelor nefarmaceutice foarte toxice, cum sunt erbicidele şi pesticidele nu trebuie să se realizeze în clădirile şi/sau cu echipamentele folosite la fabricaţia IFA. Manipularea şi 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 uşureze curăţarea, întreţinerea şi operaţiile propriu-zise.

4.6. Apă de canal şi resturi neutilizate

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

4.7. Igienizare şi întreţinere

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

4.71. Trebuie întocmite proceduri scrise care să stabilească responsabilitatea pentru igienizare şi care să descrie programul de curăţare, metodele, echipamentele şi materialele care sunt folosite la curăţarea clădirilor şi facilităţilor.

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

5. ECHIPAMENTE DE PROCES

5.1. Proiectare şi construcţie

5.10. Echipamentul folosit la fabricaţia produselor intermediare şi a IFA trebuie să fie proiectat corespunzător, de dimensiuni adecvate şi amplasat corespunzător pentru scopul propus, pentru curăţare, igienizare (când e cazul) şi întreţinere.

5.11. Echipamentul trebuie astfel construit încât suprafeţele ce vin direct în contact cu materiile prime, produsele intermediare sau IFA să nu afecteze calitatea produselor intermediare şi a IFA prevăzută de specificaţiile oficiale sau de alte specificaţii stabilite.

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

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

5.14. Orice substanţă folosită la funcţionarea echipamentelor, precum lubrifianţii, 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 specificaţiile oficiale sau de alte specificaţii stabilite. Orice deviaţii trebuie evaluate pentru a se putea asigura că nu există efecte nedorite privind conformitatea cu destinaţia materialului. Când este posibil, trebuie să se folosească lubrifianţi 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 şi desenelor actuale ale echipamentelor şi instalaţiilor critice.

5.2. Întreţinerea şi curăţarea echipamentului

5.20. Pentru întreţinerea preventivă a echipamentului trebuie să fie stabilite programe şi proceduri (inclusiv desemnarea responsabilităţii).

5.21. Pentru curăţarea echipamentului şi pentru eliberarea sa ulterioară pentru folosire în fabricaţia produselor intermediare şi a IFA, trebuie stabilite proceduri scrise. Procedurile de curăţare trebuie să conţină suficiente detalii pentru a permite operatorilor să cureţe fiecare tip de echipament într-un mod eficient şi reproductibil. Aceste proceduri trebuie să includă:

- Desemnarea responsabilităţii pentru curăţarea echipamentului;
- Programe de curăţare, incluzând, unde e cazul programe de igienizare;
- O descriere completă a metodelor şi a materialelor, inclusiv diluţia agenţilor de curăţare folosiţi pentru a curăţa echipamentul;
- Unde este necesar, instrucţiuni pentru dezasamblarea şi reasamblarea fiecărui articol al echipamentului, pentru a asigura o curăţare corectă;
- Instrucţiuni pentru îndepărtarea sau ştergerea identificării seriei anterioare;
- Instrucţiuni pentru protejarea de contaminanţi a echipamentului curat, înainte de folosire;
- Inspecţia echipamentului privind gradul de curăţenie imediat înainte de folosire, dacă este posibil; şi

- Stabilirea timpului maxim care se poate scurge între încheierea procesării şi curăţarea echipamentului, când este posibil.

5.22. Echipamentele şi ustensilele trebuie să fie curăţate, păstrate şi, când e cazul, igienizate sau sterilizate pentru a preveni contaminarea sau remanenţa unui material care să altereze calitatea produsului intermediar sau a IFA prevăzută de specificaţiile oficiale sau de alte specificaţii stabilite.

5.23. Acolo unde echipamentul este destinat pentru producţia continuă sau în campanie a seriilor succesive ale aceluiaşi produs intermediar sau IFA, echipamentul trebuie să fie curăţat la intervale adecvate pentru a preveni formarea şi remanenţa contaminanţilor (ex. substanţe de degradare sau niveluri nedorite ale microorganismelor).

5.24. Echipamentele nededicate trebuie să fie curăţate după producţia fiecărui tip de material, pentru a preveni contaminarea încrucişată.

5.25. Criteriile de acceptabilitate pentru reziduuri şi alegerea procedurilor şi a agenţilor de curăţare trebuie să fie definite şi justificate.

5.26. Echipamentul trebuie identificat prin mijloace adecvate din punct de vedere al conţinutului şi al statutului său de curăţenie.

5.3. Calibrarea

5.30. Echipamentul de control, cântărire, măsurare, monitorizare şi testare, care este critic pentru asigurarea calităţii produsului intermediar sau a IFA trebuie să fie calibrat în acord cu proceduri scrise şi 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 şi verificabil.

5.34. Instrumentele care nu îndeplinesc criteriile de calibrare nu trebuie folosite.

5.35. Deviaţiile 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 calităţii produselor intermediare sau a IFA fabricate folosind acest echipament de la ultima calibrare.

5.4. Sisteme computerizate

5.40. Sistemele computerizate în relaţie cu BPF trebuie validate. Profunzimea şi scopul validării depind de diversitatea, complexitatea şi de cât de critică este aplicaţia computerizată.

5.41. Calificarea la instalare şi calificarea operaţională corespunzătoare trebuie să demonstreze capacitatea hard-ului şi a soft-ului computerului de a îndeplini sarcinile stabilite.

5.42. Soft-ul disponibil comercial, care a fost calificat, nu necesită acelaşi nivel de testare. Dacă un sistem existent nu a fost validat în momentul instalării, poate fi realizată o validare retrospectivă dacă documentaţia 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 şi datele nu sunt memorate). Trebuie să existe o

înregistrare a oricărei schimbări de date efectuate, valoarea sa precedentă, cine şi când a făcut schimbarea.

5.44. Pentru operarea şi întreţinerea sistemelor computerizate trebuie să existe proceduri scrise.
5.45. Atunci când date critice sunt introduse manual, trebuie să existe o verificare suplimentară a acurateţii 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 produşilor intermediari sau a IFA, fie siguranţa înregistrărilor sau a rezultatelor testelor, trebuie înregistrate şi investigate.
5.47. Schimbările la sistemul computerizat trebuie să se facă conform unei proceduri de schimbare şi trebuie să fie autorizate oficial, documentate şi testate. Trebuie să se păstreze înregistrări ale tuturor schimbărilor, inclusiv modificările şi îmbunătăţirile aduse hard-ului, soft-ului şi oricăror altor componente critice ale sistemului. Aceste înregistrări trebuie să demonstreze că sistemul este menţinut 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 protecţia datelor.
5.49. Datele pot fi înregistrate printr-un alt mijloc, pe lângă cel computerizat.

6. DOCUMENTAŢIE ŞI ÎNREGISTRĂRI

6.1 Sistemul de documentaţie şi specificaţii

6.10. Toate documentele referitoare la fabricaţia produselor intermediare sau a IFA trebuie să fie pregătite, verificate, aprobate şi distribuite conform unor proceduri scrise. Aceste documente pot fi pe suport de hârtie sau sub formă electronică.
6.11. Emiterea, verificarea, înlocuirea şi 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 producţiei, înregistrări ale controlului şi înregistrări ale distribuţiei).
Trebuie specificată perioada de păstrare a acestor documente.
6.13. Toate înregistrările de producţie, control şi distribuţie trebuie să fie păstrate cel puţin un an după data de expirare a seriei. Pentru IFA cu date de retestare, înregistrările trebuie păstrate cel puţin 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 şterse, în spaţiile rezervate acestor introduceri de date, imediat după efectuarea activităţilor şi trebuie identificată persoana care face înregistrarea. Corectările introducerilor de date trebuie datate, semnate şi 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 activităţile descrise în aceste înregistrări. Sunt acceptate înregistrările care pot fi obţinute prompt din alt loc, prin mijloace electronice sau de alt fel.
6.16. Specificaţiile, instrucţiunile, procedurile şi înregistrările pot fi păstrate fie ca originale sau copii fidele, cum sunt fotocopiile, microfilmul, microfişa, fie alte reproduceri fidele ale înregistrărilor originale. Când se folosesc tehnici de micşorare, precum microfilmarea sau înregistrări electronice, trebuie să fie disponibil un echipament de refacere corespunzător şi un mijloc de a produce o copie pe hârtie.

6.17. Trebuie stabilite şi documentate specificaţii pentru materii prime, produse intermediare (când e necesar), IFA, materiale de etichetare şi ambalare. În plus, pot fi necesare specificaţii pentru alte materiale, precum adjuvanţii din proces, garnituri sau alte materiale folosite în timpul fabricaţiei produselor intermediare sau a IFA, care pot influenţa în mod critic calitatea. Trebuie stabilite şi documentate criteriile de acceptabilitate pentru controalele în proces.

6.18. Dacă se folosesc semnături electronice pe documente, acestea trebuie autentificate şi protejate.

6.2. Înregistrarea curăţării şi folosirii echipamentului

6.20. Înregistrările utilizării, curăţării, igienizării şi/sau sterilizării şi întreţinerii principalelor echipamente trebuie să conţină data, ora (dacă e cazul), denumirea produsului şi numărul fiecărei serii procesate în echipament şi persoana care a efectuat curăţarea şi întreţinerea.

6.21. Dacă echipamentul este dedicat fabricaţiei 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 curăţarea, întreţinerea şi folosirea pot face parte din înregistrarea seriei de fabricaţie sau pot fi păstrate separat.

6.3. Înregistrările materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare şi etichetării IFA.

6.30. Trebuie să se păstreze înregistrări care să includă:

- Numele fabricantului, identitatea şi cantitatea fiecărui transport al fiecărei serii de materii prime, produse intermediare sau materiale de ambalare şi etichetare pentru IFA; numele furnizorului; numărul/numerele de control al/ale furnizorului, dacă se cunosc, sau alte numere de identificare; numărul alocat la recepţie şi data recepţiei;
- Rezultatele oricărui test sau examinări efectuate şi concluziile acestora;
- Înregistrări referitoare la identificarea folosirii materialelor;
- Documentaţia examinării şi verificării materialelor de ambalare şi etichetare a IFA, pentru conformitatea cu specificaţiile stabilite; şi
- Decizia finală cu privire la materiile prime, produsele intermediare sau materialele de ambalare şi etichetare a IFA respinse.

6.31. Etichetele standard (aprobate) trebuie să fie păstrate pentru a fi comparate cu etichetele emise.

6.4. Instrucţiuni standard de producţie (înregistrări standard de producţie şi de control).

6.40. Pentru asigurarea uniformităţii serie de serie, trebuie să se întocmească instrucţiuni standard de producţie pentru fiecare produs intermediar sau IFA, să fie datate şi să fie semnate de către o persoană şi să fie verificate independent, datate şi semnate de către o persoană din unitatea/unităţile de calitate.

6.41. Instrucţiunile standard de producţie trebuie să includă:

- Numele produsului intermediar sau al IFA fabricat şi un cod de referinţă de identificare a documentului, dacă e posibil;
- O listă completă a materiilor prime şi a produselor intermediare desemnate prin nume sau coduri specifice pentru a identifica orice caracteristici speciale de calitate;

O declarare exactă a cantităţii sau proporţiei 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 producţiei. Trebuie incluse variaţiile cantităţilor, dacă sunt justificate;

- Amplasarea producţiei şi echipamentului de producţie principal care va fi folosit;
- Instrucţiuni de producţie detaliate, incluzând:
  - succesiunea care va fi urmată;
  - limitele parametrilor din proces care vor fi folosite;
  - instrucţiuni de prelevare şi controale în proces, cu criteriile lor de acceptabilitate, dacă e cazul;
  - limite de timp pentru terminarea etapelor de procesare individuale şi/sau a întregului proces, dacă e posibil;
  - limite de randament preconizate pentru fazele corespunzătoare din proces sau de timp.
- Unde este cazul, notaţii speciale şi precauţii care trebuie urmate, sau referiri la acestea; şi
- Instrucţiunile pentru depozitarea corectă a produselor intermediare sau a IFA, inclusiv pentru materialele de etichetare şi ambalare şi condiţii speciale de depozitare, cu limite de timp, când este cazul.

6.5. Înregistrările seriei de producţie (înregistrările seriei de producţie şi de control)

6.50. Înregistrările seriei de producţie trebuie să se efectueze pentru fiecare produs intermediar şi IFA şi trebuie să includă informaţii complete referitoare la producţia şi controlul fiecărei serii. Înregistrarea seriei de producţie trebuie să fie verificată înainte de eliberare, pentru a se asigura că aceasta este versiunea corectă şi că este o reproducere lizibilă, fidelă a instrucţiunii standard de producţie. Dacă înregistrarea seriei de producţie provine dintr-o parte separată a documentului standard, acest document trebuie să includă o referinţă la instrucţiunea standard de producţie curentă folosită.

6.51. Aceste înregistrări trebuie să fie numerotate cu un număr unic de serie sau de identificare, datate şi semnate la eliberare. In producţia continuă, codul produsului, împreună cu data şi 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 producţie (înregistrările seriei de producţie şi de control) trebuie să includă:

- Datele şi, când este cazul, orele;
- Identitatea echipamentului principal folosit (ex. reactoare, uscătoare, mori etc);
- Identificarea specifică a fiecărei serii, inclusiv cântăririle, măsurătorile şi numerele de serie ale materiilor prime, produselor intermediare sau ale oricăror materiale reprocesate folosite în timpul fabricaţiei;
- Înregistrările rezultatelor reale ale parametrilor critici din proces;
- Orice prelevare efectuată;
- Semnăturile persoanelor care efectuează şi supraveghează direct sau verifică fiecare etapă critică în operare;
- Rezultatele controlului în proces şi ale testărilor de laborator;
- Randamentul actual la fazele sau timpii corespunzători;
- Descrierea ambalajului şi a etichetei pentru produsul intermediar sau IFA;
- Eticheta reprezentativă a IFA sau a produsului intermediar, dacă acestea sunt destinate comercializării;

- Orice deviaţie observată, evaluarea ei, orice investigaţie efectuată (dacă este cazul) sau referirea la această investigaţie, dacă este păstrată separat; şi
- Rezultatele testărilor în vederea eliberării.

6.53. Trebuie stabilite şi urmate proceduri scrise pentru investigarea deviaţiilor critice sau a neîncadrării în specificaţii a produsului intermediar sau IFA. Investigaţia trebuie extinsă la alte serii care ar putea fi asociate cu un eşec sau o deviaţie 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 specificaţiile şi standardele stabilite, incluzând examinările şi 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 şi, când este cazul, cantitatea şi data când proba a fost primită la testare;
- O declaraţie sau o referire la fiecare metodă de testare folosită;
- O declaraţie a masei sau mărimii probei prelevate folosite pentru fiecare test, după cum este descris în metodă; date sau referiri la prepararea şi testarea standardelor de referinţă, reactivilor şi soluţiilor standard;
- O înregistrare completă a tuturor datelor neprelucrate obţinute în timpul fiecărui test, pe lângă grafice, tabele şi spectre ale echipamentelor de laborator, identificate corespunzător pentru a dovedi materialul specific şi seria testate;
- O înregistrare a tuturor calculelor efectuate în legătură cu testul, incluzând, de exemplu, unităţi de măsură, factori de conversie şi factori de echivalenţă;
- O declaraţie a rezultatelor testului şi comparaţia cu criteriile de acceptabilitate stabilite;
- Semnătura persoanei care a efectuat fiecare test şi data/datele când au fost efectuate testele; şi
- Data şi semnătura unei a doua persoane, dovedind că înregistrările originale au fost verificate din punct de vedere al acurateţii, completării integrale şi conformităţii 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 şi a dispozitivelor de înregistrare;
- Toate testele de stabilitate efectuate pe IFA; şi
- Investigaţiile rezultatelor în afara specificaţiilor.

6.7. Verificarea înregistrării de producţie

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

6.71. Înregistrările seriei de producţie şi de control pentru etapele critice din proces trebuie verificate şi aprobate de unitatea/unităţile de calitate înainte ca seria de IFA să fie eliberată sau distribuită. Înregistrările producţiei şi ale controlului de laborator pentru

etapele necritice din proces pot fi verificate de către personalul calificat din producţie sau de către alte unităţi, respectând procedurile aprobate de unitatea/unităţile de calitate.

6.72. Toate rapoartele privind deviaţiile, investigaţiile şi rezultatele în afara specificaţiilor trebuie verificate ca parte a verificării înregistrării seriei înainte de eliberarea acesteia.

6.73. Unitatea/unităţile de calitate poate/pot delega unităţii de producţie responsabilitatea şi autoritatea pentru eliberarea produselor intermediare, cu excepţia acelora transportate în exterior, ieşind de sub responsabilitatea unităţii de producţie.

7. MANAGEMENTUL MATERIALELOR

7.1. Controale generale

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

7.11. Producătorii de produse intermediare şi/sau IFA trebuie să aibă un sistem de evaluare a furnizorilor de materiale critice.

7.12. Materialele trebuie să fie achiziţionate conform unei specificaţii stabilite, de la furnizor/furnizori aprobat/aprobaţi de unitatea/unităţile de calitate.

7.13. Dacă furnizorul unui material critic nu este producătorul acelui material, producătorul produsului intermediar şi/sau al IFA trebuie să cunoască numele şi adresa producătorului materialului critic.

7.14. Schimbarea sursei de aprovizionare cu materii prime critice trebuie să se efectueze în acord cu Secţiunea 13 „Controlul schimbării”.

7.2. Recepţia şi carantina

7.20. În momentul recepţionării şi înaintea acceptării, fiecare recipient sau grup de recipiente cu materiale trebuie să fie examinate vizual în ceea ce priveşte corectitudinea etichetării (incluzând corelarea dintre numele folosit de furnizor şi numele intern, dacă acestea sunt diferite), integritatea recipientului, ruperea sigiliilor, dacă s-a umblat în recipiente sau prezenţei contaminării. Materialele trebuie păstrate în carantină până când se prelevează probe, sunt examinate sau testate, după caz, şi eliberate pentru folosire.

7.21. Înainte ca materialele nou-venite să se amestece cu stocurile existente (de ex. solvenţi sau stocuri din silozuri), ele trebuie identificate corect, testate dacă este cazul şi eliberate. Trebuie să existe proceduri pentru a preveni descărcarea în mod greşit a materialelor nou-venite peste stocul existent.

7.22. Dacă livrările vrac se fac în rezervoare nededicate, trebuie să existe siguranţa că nu se produce contaminarea încrucişată din rezervor. Asigurarea se face printr- unul sau mai multe din următoarele mijloace:

- Certificarea curăţeniei;
- Testarea urmelor de impurităţi;
- Auditul furnizorului.

7.23. Trebuie să se identifice corespunzător recipientele mari de depozitare şi diversele lor dispozitive, liniile de umplere şi de descărcare.

7.24. Fiecărui recipient sau grup de recipienţi (serii) de materiale trebuie să-i fie alocat un cod, serie sau număr de recepţie 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 şi testarea materialelor de producţie intrate

7.30. Trebuie să se efectueze cel puţin un test pentru a verifica identitatea fiecărei serii de material, cu excepţia materialelor descrise la 7.32. În loc de a efectua alte teste, se poate folosi certificatul de analiză al furnizorului, cu condiţia ca producătorul să deţină un sistem de evaluare a furnizorilor.

7.31. Aprobarea furnizorului trebuie să includă o evaluare care să furnizeze o dovadă corespunzătoare (ex. istoricul calităţii) că producătorul poate asigura în mod consecvent material conform specificaţiilor. Trebuie să se efectueze analize complete pe cel puţin 3 serii înaintea renunţării la efectuarea anumitor parametri de calitate ai produsului. Oricum, condiţia minimă este ca, cel puţin o analiză completă să se efectueze la intervale corespunzătoare şi să fie comparată cu certificatele de analiză. Siguranţa certificatelor de analiză trebuie verificată la intervale regulate.

7.32. Adjuvanţii folosiţi 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 obţine certificatul de analiză al producătorului, care să demonstreze că aceste materii prime sunt conforme cu specificaţiile stabilite. Examinarea vizuală a recipientelor, a etichetelor şi înregistrarea numerelor de serie sunt utile în stabilirea identităţii acestor materiale. Lipsa testării interne a acestor materiale trebuie să fie justificată şi 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 şi cantitatea de material care trebuie prelevată din fiecare recipient. Stabilirea numărului de recipiente din care se prelevează şi a cantităţii de prelevat trebuie să se facă pe baza unui plan de prelevare care are în vedere dacă materialul este critic, variabilitatea materialului, credibilitatea furnizorului şi cantitatea necesară pentru analize.

7.34. Operaţia de prelevare trebuie să se efectueze în spaţii definite şi conform procedurilor menite să prevină contaminarea materialului prelevat şi contaminarea altor materiale.

7.35. Recipientele din care se prelevează trebuie să se deschidă cu atenţie şi 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 şi depozitate astfel încât să se prevină degradarea, contaminarea şi contaminarea încrucişată.

7.41. Materialele ambalate în saci, pungi sau cutii nu trebuie depozitate pe podea şi, când este posibil, trebuie depărtate corespunzător pentru a permite curăţarea şi inspectarea.

7.42. Materialele trebuie depozitate în condiţii şi pentru o perioadă care să nu le afecteze negativ calitatea şi 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 condiţia ca etichetele de identificare să rămână lizibile, iar recipientele să fie curăţate adecvat înainte de deschidere şi de folosire.

7.44. Materialele respinse trebuie să fie identificate şi controlate într-un sistem de carantină menit să prevină folosirea lor neautorizată în fabricaţie.

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. PRODUCŢIA ŞI CONTROALELE ÎN PROCES

8.1 Operaţii de producţie

8.10. Materiile prime pentru fabricaţia produselor intermediare şi a IFA trebuie cântărite sau măsurate în condiţii corespunzătoare, care să nu le afecteze capacitatea de a fi folosite. Instrumentele de cântărire şi măsurare trebuie să aibă precizie adecvată pentru scopul propus.

8.11. Dacă un material este subdivizat pentru a fi folosit ulterior în operaţii de producţie, noul recipient în care se păstrează materialul trebuie să fie adecvat şi trebuie să fie identificat cu următoarele informaţii:

- numele materialului şi/sau codul articolului;
- numărul primit la recepţie sau la control;
- greutatea sau cantitatea de material din noul recipient; şi
- data de re-evaluare sau de retestare, dacă e cazul.
-

8.12. Operaţiile critice de cântărire, măsurare sau subdivizare trebuie să fie asistate sau să facă subiectul unui control echivalent. Înaintea folosirii, personalul din producţie trebuie să verifice dacă materialele sunt cele specificate în înregistrarea seriei de fabricaţie pentru produsul intermediar sau IFA respectiv.

8.13. Alte activităţi critice trebuie asistate sau supuse unui control echivalent.

8.14. Randamentele obţinute trebuie comparate cu cele scontate în etapele desemnate ale procesului de producţie. Randamentele scontate, cu limitele corespunzătoare, trebuie să fie stabilite pe baza rezultatelor de laborator, a celor obţinute la scară pilot sau a rezultatelor de fabricaţie. Deviaţiile randamentelor, asociate cu etape critice din proces, trebuie să fie investigate pentru a determina impactul sau posibilul impact al acestora asupra calităţii seriilor respective.

8.15. Orice deviaţie trebuie documentată şi justificată. Orice deviaţie critică trebuie să fie investigată.

8.16. Statutul principalelor echipamente din proces trebuie să fie indicat fie individual pe echipamente, fie prin documentaţie 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 instrucţiunea standard de producţie (de văzut 6.41) sunt specificate limite de timp, aceste limite de timp trebuie să fie respectate pentru a asigura calitatea produselor intermediare şi a IFA. Deviaţiile trebuie să fie documentate şi evaluate. Limitele de timp nu sunt necesare când se procesează până la o valoare ţintă (ex. ajustarea pH-ului, hidrogenarea, uscarea conform specificaţiei predeterminate), deoarece realizarea reacţiilor sau a etapelor din proces este determinată de prelevarea şi testarea în proces.

8.21. Produsele intermediare reţinute pentru procesare ulterioară trebuie depozitate în condiţii adecvate pentru a se asigura că sunt corespunzătoare pentru folosire.

8.3. Prelevare şi controale în proces

8.30. Trebuie stabilite proceduri scrise pentru a monitoriza evoluţia şi controlul desfăşurării etapelor din proces care produc variabilitate în caracteristicile calităţii produselor intermediare şi a IFA. Controalele în procese şi criteriile lor de acceptabilitate trebuie să fie definite pe baza informaţiilor obţinute în etapa de dezvoltare sau din datele istorice.

8.31. Criteriile de acceptabilitate, tipul şi extinderea testării pot depinde de natura produsului intermediar sau a IFA fabricate, de reacţia sau etapa din procesul în desfăşurare şi de gradul în care procesul determină variabilitate în calitatea produsului. În timpul etapelor iniţiale ale procesului se pot efectua controale în proces mai puţin stricte, dar în etapele de procesare avansate (de ex. etapele de izolare şi purificare) se impun controale mai stricte.

8.32. Controalele critice în proces (şi monitorizarea procesului critic), incluzând punctele şi metodele de control, trebuie stabilite în scris şi aprobate de unitatea/unităţile de calitate.

8.33. Controalele în proces pot fi efectuate de către personal calificat din departamentul de producţie şi procesul poate fi ajustat fără aprobarea prealabilă a unităţii/ unităţiilor de calitate, dacă ajustările sunt făcute în limite prestabilite aprobate de unitatea/unităţile de calitate. Toate testele şi rezultatele trebuie să fie pe deplin documentate, ca parte a înregistrării seriei.

8.34. Metodele de prelevare în proces, a produselor intermediare şi a IFA trebuie să fie detaliate în proceduri scrise. Planurile şi procedurile de prelevare trebuie să se bazeze pe practici de prelevare ştiinţifice.

8.35. Prelevarea în proces trebuie să se desfăşoare conform procedurilor întocmite încât să prevină contaminarea materialului prelevat şi a altor produse intermediare sau IFA. Trebuie stabilite proceduri pentru a se asigura integritatea probelor după prelevare.

8.36. Investigaţiile, în cazul rezultatelor în afara specificaţiilor, nu sunt în mod normal necesare pentru testele în proces care se efectuează pentru monitorizarea şi/sau ajustarea procesului.

8.4. Amestecarea seriilor de produse intermediare sau IFA

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

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

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

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

8.43. Procesele de amestecare trebuie controlate şi documentate adecvat, iar seria amestecată trebuie testată pentru verificarea conformităţii cu specificaţiile 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 proprietăţile fizice ale unei IFA sunt critice (de ex. IFA care se intenţionează a fi folosite pentru forme solide orale sau suspensii), operaţiile de amestecare trebuie validate pentru a demonstra omogenitatea seriei combinate. Validarea trebuie să includă testarea proprietăţilor critice (ex. distribuţia mărimii particulelor, densitatea înainte şi după tasare), care pot fi afectate de procesul de amestecare.

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

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

8.5. Controlul contaminării

8.50. Materialele reziduale pot fi preluate în serii succesive ale aceluiaşi 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 şi 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 agenţi de degradare sau microbiană, care pot altera în mod negativ profilul stabilit al impurităţilor IFA.

8.51. Operaţiile de producţie 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 precauţie pentru evitarea contaminării.

9. AMBALAREA ŞI ETICHETAREA PENTRU IDENTIFICARE A IFA ŞI A PRODUSELOR INTERMEDIARE

9.1. Generalităţi

9.10. Trebuie să existe proceduri scrise care să detalieze recepţia, identificarea, carantina, prelevarea, examinarea şi/sau testarea, eliberarea, şi manipularea materialelor de ambalare şi etichetare.

9.11. Materialele de ambalare şi etichetare trebuie să fie conforme cu specificaţiile stabilite. Cele care nu corespund acestor specificaţii trebuie respinse pentru a preveni folosirea lor în operaţii pentru care sunt necorespunzătoare.

9.12. Trebuie să se păstreze înregistrări ale fiecărui transport de etichete şi materiale de ambalare, care să dovedească recepţia, examinarea sau testarea şi dacă sunt acceptate sau respinse.

9.2. Materiale de ambalare

9.20. Recipientele trebuie să asigure o protecţie adecvată împotriva deteriorării sau contaminării produselor intermediare sau IFA care se pot produce în timpul transportului şi depozitării recomandate.

9.21. Recipientele trebuie să fie curate şi, 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 reacţioneze, să adsoarbă sau să absoarbă astfel încât să altereze calitatea produsului intermediar sau a IFA peste limitele specificate.

9.22. Dacă recipientele sunt refolosite, acestea trebuie curăţate conform procedurilor documentate şi toate etichetele anterioare trebuie să fie îndepărtate sau şterse.

9.3. Emiterea şi controlul etichetelor

9.30. Accesul în spaţiile de păstrare a etichetelor trebuie limitat la personalul autorizat.
9.31. Trebuie să fie folosite proceduri pentru reconcilierea cantităţilor de etichete emise, folosite şi returnate şi pentru evaluarea discrepanţelor găsite între numărul recipientelor etichetate şi numărul etichetelor emise. Asemenea discrepanţe trebuie investigate, iar investigaţia trebuie aprobată de unitatea/unităţile de calitate.
9.32. Toate etichetele în plus, având incripţionate numerele de serie sau alte elemente specifice seriei, trebuie distruse. Etichetele returnate trebuie să fie păstrate şi depozitate astfel încât să se prevină amestecările şi să se permită identificarea corespunzătoare.
9.33. Etichetele învechite sau perimate trebuie să fie distruse.
9.34. Dispozitivele de inscripţionare folosite la tipărirea etichetelor pentru operaţiile de ambalare trebuie controlate, pentru a se asigura că toate inscripţionările sunt conforme cu inscripţionarea specificată în înregistrarea seriei de producţie.
9.35. Etichetele tipărite pentru o serie trebuie atent examinate privind identificarea corectă şi conformitatea cu specificaţiile din înregistrarea standard a producţiei Rezultatele acestei examinării trebuie să fie documentate.
9.36. O etichetă tipărită, reprezentativă pentru cele folosite trebuie să fie inclusă în dosarul seriei de producţie.

9.4. Operaţii de ambalare şi etichetare

9.40. Trebuie să existe proceduri documentate întocmite astfel încât să asigure că sunt folosite materiale de ambalare şi etichete corecte.
9.41. Operaţiile de etichetare trebuie să fie realizate astfel încât să se prevină amestecările. Trebuie să existe o separare fizică sau spaţială între operaţiile 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 şi condiţiile de depozitare, atunci când asemenea informaţii sunt critice pentru asigurarea calităţii produsului intermediar sau a IFA.
9.43. Dacă se intenţionează ca produsul intermediar sau IFA să fie transferat în exterior, ieşind de sub responsabilitatea sistemului de management al fabricantului, pe etichetă trebuie menţionate numele şi adresa fabricantului, cantitatea conţinutului şi condiţiile speciale de transport şi orice alte cerinţe legale. Pentru produsele intermediare sau IFA cu dată de expirare, aceasta trebuie indicată pe etichetă şi în certificatul de analiză. Pentru produsele intermediare sau IFA cu dată de retestare, aceasta trebuie indicată pe etichetă şi/sau în certificatul de analiză.
9.44. Facilităţile pentru ambalare şi etichetare trebuie să fie inspectate imediat înainte de folosire pentru a se asigura că toate materialele care nu sunt necesare pentru următoarele operaţii de ambalare au fost îndepărtate. Această examinare trebuie să fie documentată în înregistrările seriei de fabricaţie, în registrul facilităţii sau în alt sistem de documentare.
9.45. Produsele intermediare sau IFA ambalate şi etichetate trebuie să fie examinate pentru a se asigura că recipientele şi ambalajele seriei au eticheta corectă. Această examinare trebuie să facă parte din operaţia de ambalare. Rezultatele acestor examinări trebuie să fie înregistrate în dosarul seriei de producţie şi de control.
9.46. Recipientele cu produse intermediare sau cu IFA care sunt transportate în exterior, ieşind de sub responsabilitatea fabricantului, trebuie sigilate într-un mod în care, dacă sigiliul

este rupt sau lipseşte, recepţionerul să se sesizeze asupra posibilităţii alterării conţinutului.

10. DEPOZITARE ŞI DISTRIBUŢIE

10.1. Proceduri de depozitare

10.10. Trebuie să fie disponibile facilităţi pentru depozitarea tuturor materialelor în condiţii corespunzătoare (de ex. temperatură şi umiditate controlate când este necesar). Trebuie să se păstreze înregistrări ale acestor condiţii, dacă ele sunt critice pentru păstrarea caracteristicilor materialului.

10.11. Dacă nu există un sistem alternativ pentru prevenirea utilizării neintenţionate şi 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 distribuţie

10.20. IFA şi produsele intermediare trebuie eliberate pentru distribuţie către terţi numai după ce au fost eliberate de către unitatea/unităţile de calitate. IFA şi produsele intermediare pot fi transferate în carantină într-o altă unitate sub controlul acestei companii, când există autorizarea unităţii/unităţiilor de calitate şi dacă se efectuează controale şi se întocmeşte documentaţie adecvată.

10.21. IFA şi produsele intermediare trebuie transportate astfel încât să nu fie afectată în sens negativ calitatea acestora.

10.22. Pe etichetă trebuie menţionate condiţiile 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 cunoaşte şi respectă condiţiile corespunzătoare de transport şi depozitare.

10.24. Trebuie stabilit un sistem prin care distribuţia fiecărei serii de produs intermediar şi/sau IFA să poată fi uşor determinată astfel încât să se permită retragerea ei.

11. CONTROALE DE LABORATOR

11.1. Controale generale

11.10. Unitatea/unităţile de calitate independentă/independente trebuie să aibă la dispoziţie sa facilităţi de laborator adecvate.

11.11. Trebuie să existe proceduri documentate care să descrie prelevarea, testarea, aprobarea sau respingerea materialelor, înregistrarea şi păstrarea datelor de laborator. Înregistrările de laborator trebuie să fie păstrate în conformitate cu Secţiunea 6.6.

11.12. Toate specificaţiile, planurile de prelevare şi procedurile de testare trebuie să fie argumentate din punct de vedere ştiinţific şi adecvate, pentru a asigura că materiile prime, produsele intermediare, IFA, etichetele şi materialele de ambalare sunt conforme cu standardele de calitate şi/sau puritate stabilite. Specificaţiile şi procedurile de testare trebuie să fie corespunzătoare celor cuprinse în dosarul de autorizare de punere pe piaţă. Pot exista şi specificaţii în plus faţă de cele din dosarul de autorizare de punere pe piaţă. Specificaţiile, planurile de prelevare şi procedurile de testare, inclusiv schimbările lor,

trebuie întocmite de unitatea organizatorică adecvată şi verificate şi aprobate de unitatea/unităţile de calitate.

11.13. Trebuie stabilite specificaţii adecvate pentru IFA, în conformitate cu standardele acceptate şi în acord cu procesul de fabricaţie. Specificaţiile trebuie să includă un control al impurităţilor (de ex. impurităţi organice, impurităţi anorganice şi solvenţi reziduali). Dacă IFA are o specificaţie pentru puritate microbiologică, trebuie stabilite şi respectate limite de acţiune corespunzătoare pentru numărul total de microorganisme şi pentru organismele nepermise. Dacă IFA are o specificaţie pentru endotoxine, trebuie stabilite şi respectate limite de acţiune adecvate.

11.14. Controalele de laborator trebuie urmărite şi documentate în momentul efectuării. Orice abatere de la procedurile descrise mai sus trebuie să fie documentată şi justificată.

11.15. Orice rezultat obţinut în afara specificaţiei trebuie investigat şi documentat în conformitate cu o procedură. Această procedură trebuie să includă analiza datelor, evaluarea existenţei sau nu a unei probleme importante, stabilirea sarcinilor pentru acţiunile corective şi concluzii. Orice reprelevare şi/sau retestare după obţinerea rezultatelor în afara specificaţiei trebuie să se efectueze conform unei proceduri documentate.

11.16. Reactivii şi soluţiile standard trebuie preparate şi etichetate urmând proceduri scrise. Data de valabilitate trebuie aplicată, după caz, reactivilor analitici sau soluţiilor standard.

11.17. Trebuie să se obţină standarde de referinţă primare corespunzătoare pentru fabricaţia IFA. Sursa fiecărui standard de referinţă primar trebuie să fie documentată. Trebuie să se păstreze înregistrări ale utilizării şi depozitării fiecărui standard de referinţă primar, conform cu recomandările furnizorului. Standardele de referinţă primare obţinute dintr-o sursă oficial recunoscută sunt în mod normal folosite fără a fi testate dacă sunt depozitate în condiţii conforme cu recomandările furnizorului.

11.18. Când un standard de referinţă 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 şi puritatea standardului de referinţă primar. Trebuie păstrată documentaţia adecvată a acestor teste.

11.19. Standardele de referinţă secundare trebuie să fie preparate, identificate, testate, aprobate şi depozitate corespunzător. Înaintea primei utilizări trebuie să se determine conformitatea fiecărei serii de standard de referinţă secundar, prin comparaţie cu un standard de referinţă primar. Fiecare serie de standard de referinţă secundar trebuie să fie recalificată periodic conform unui protocol scris.

11.2. Testarea produselor intermediare şi 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 specificaţiile.

11.21. În mod normal, pentru fiecare IFA, trebuie stabilit un profil al impurităţilor, care să descrie impurităţile identificate şi neidentificate, prezente într-o serie caracteristică, produsă printr-un proces de producţie specific, controlat. Profilul impurităţilor trebuie să includă identificarea sau unii parametri analitici calitativi (de ex. timpul de retenţie), limita fiecărei impurităţi observate şi clasificarea fiecărei impurităţi identificate (de ex. anorganică, organică, solvent). În mod normal, profilul impurităţilor depinde de procesul de producţie şi de originea IFA. De obicei, profilele impurităţilor nu sunt necesare pentru IFA având origine vegetală sau ţesuturi de animale. Consideraţii despre biotehnologie sunt cuprinse în Ghidul ICH Q6B.

11.22. Profilul impurităţilor trebuie comparat la intervale corespunzătoare cu cel din dosarul de autorizare de punere pe piaţă 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 producţie.

11.23. Când este specificată calitatea microbiană, trebuie să se efectueze teste microbiologice adecvate pe fiecare serie de produs intermediar şi IFA.

11.3. Validarea procedurilor analitice – de văzut Secţiunea 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 conţină informaţii despre numele produsului intermediar sau a IFA, inclusiv unde este cazul calitatea, numărul seriei şi data eliberării. Pentru produsele intermediare sau IFA cu dată de expirare, aceasta trebuie menţionată pe etichetă şi în certificatul de analiză. Pentru produsele intermediare sau IFA cu dată de retestare, aceasta trebuie menţionată pe etichetă şi/sau în certificatul de analiză.

11.42. Certificatul de analiză trebuie să conţină fiecare test efectuat conform cerinţelor compendiale sau ale clientului, inclusiv limitele de acceptabilitate şi rezultatele numerice obţinute (dacă rezultatele testului sunt numerice).

11.43. Certificatele trebuie datate şi semnate de către personal autorizat din unitatea de calitate şi trebuie să menţioneze numele, adresa şi telefonul fabricantului original. Când analiza a fost efectuată de un reambalator sau de un reprocesator, certificatul de analiză trebuie să menţioneze numele, adresa şi numărul de telefon al reambalatorului/reprocesatorului şi o referire la numele producătorului original.

11.44. Dacă sunt emise certificate de analiză noi de sau în numele reambalatorilor/ reprocesatorilor, agenţilor sau intermediarilor, aceste certificate trebuie să conţină numele, adresa şi numărul de telefon al laboratorului care a efectuat analiza. De asemenea, trebuie să se facă referire la numele şi adresa fabricantului original şi la certificatul original al seriei, a cărui copie trebuie ataşată.

11.5. Monitorizarea stabilităţii IFA

11.50. Trebuie elaborat un program documentat de testare continuă, pentru a monitoriza stabilitatea caracteristicilor IFA, iar rezultatele trebuie folosite pentru confirmarea condiţiilor corespunzătoare de depozitare şi a datelor de retestare sau expirare.

11.51. Procedurile de testare folosite în testele de stabilitate trebuie validate şi 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 introduşi în butoaie, probele de stabilitate pot fi ambalate în saci din acelaşi material şi în butoaie la scară mai mică dintr-un material cu compoziţie similară sau identică cu cei comercializaţi.

11.53. În mod normal, primele trei serii de fabricaţie comerciale trebuie incluse în programul de monitorizare a stabilităţii pentru a confirma data de retestare sau de expirare. Totuşi, acolo unde datele din studiile anterioare arată că IFA rămâne stabil cel puţin doi ani, pot fi folosite mai puţin de trei serii.

11.54. În consecinţă, cel puţin o serie pe an din IFA fabricat, (cu excepţia cazului când nu se produce nici o serie pe an), trebuie adăugată programului de monitorizare a stabilităţii şi testată cel puţin 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 şi pentru alte IFA cu valabilitate de un an sau mai puţin, probele de stabilitate trebuie testate lunar în primele trei luni şi 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, condiţiile de depozitare pentru stabilitate trebuie să fie consecvente cu ghidurile ICH privind stabilitatea.

11.6. Data de expirare şi retestare

11.60. Când se intenţionează transferarea unui produs intermediar în afara controlului sistemului de management al calităţii fabricantului şi, când este stabilită o dată de expirare sau de retestare, trebuie să fie disponibile informaţii care să susţină 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 obişnuită 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 fabricaţie şi o procedură care simulează procesul final care va fi folosit la scară de fabricaţie industrială; şi (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 şi păstrarea contraprobelor se fac în scopul unei posibile viitoare evaluări a calităţii seriilor de IFA şi nu în scopul unei viitoare testări a stabilităţii.

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 distribuţia 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 acelaşi 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 cantităţi suficiente pentru efectuarea a cel puţin două analize compendiale complete sau, când nu există monografie în farmacopee, două analize complete conform specificaţiei.

12. VALIDARE

12.1. Politica de validare

12.10. Întreaga politică a companiei, intenţiile şi abordarea validării, inclusiv validarea proceselor de producţie, procedurilor de curăţare, metodelor analitice, procedurilor de testare în proces, sistemelor computerizate şi persoanele responsabile pentru întocmirea, verificarea, aprobarea şi documentarea fiecărei faze a validării trebuie să fie documentate.

12.11. Parametrii/ proprietăţile 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:

- Definirea IFA, în termenii proprietăţilor critice ale produsului;
- Identificarea parametrilor procesului care pot afecta proprietăţile calitative critice ale IFA;

- Determinarea limitei pentru fiecare parametru critic al procesului care se aşteaptă a fi folosit în timpul fabricaţiei de rutină şi controlului procesului.

12.12. Validarea trebuie să fie extinsă la acele operaţii considerate critice pentru calitatea şi puritatea IFA.

12.2 Documentaţia 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 şi aprobat de către unitatea/unităţile de calitate şi alte unităţi desemnate.

12.21. Protocolul de validare trebuie să specifice etapele critice din proces şi criteriile de acceptabilitate, ca şi tipul de validare care va fi efectuată (de ex. retrospectivă, prospectivă, concurentă) şi numărul proceselor desfăşurate.

12.22. Trebuie să se întocmească un raport de validare cu trimitere la protocolul de validare, care să rezume rezultatele obţinute, să comenteze orice deviaţie observată şi să tragă concluziile adecvate, inclusiv să recomande schimbări pentru corectarea deficienţelor.

12.23 Orice variaţie de la protocolul de validare trebuie să fie documentată cu justificarea corespunzătoare.

12.3. Calificarea

12.3. Înaintea începerii activităţilor de validare a procesului, trebuie realizată calificarea corespunzătoare a echipamentelor critice şi a sistemelor auxiliare. De obicei, calificarea se realizează efectuând următoarele activităţi, individual sau combinate:

- Calificarea proiectului (CPr): verificarea pe bază de documente că proiectul propus pentru facilităţi, echipamente sau sisteme este corespunzător scopului propus.
- Calificarea instalării (CI): verificarea pe bază de documente că echipamentele sau sistemele aşa cum au fost instalate sau modificate sunt conforme cu proiectul aprobat, cu recomandările producătorului şi/sau ale folositorului.
- Calificarea operaţională (CO): verificarea pe bază de documente că echipamentele sau sistemele, aşa cum au fost instalate sau modificate, funcţionează în limitele anticipate.
- Calificarea performanţelor (CP): verificarea pe bază de documente că echipamentele şi sistemele auxiliare, conectate împreună, pot funcţiona efectiv şi reproductibil, conform metodei de procesare şi a specificaţiilor aprobate.

12.4. Concepte privind validarea de proces

12.40. Validarea de proces (VP) reprezintă dovada documentată că procesul care operează în parametrii stabiliţi, poate să funcţioneze efectiv şi reproductibil, pentru a produce un produs intermediar sau un IFA care să îndeplinească specificaţiile stabilite şi atributele calităţii.

12.41. Există trei concepte privind validarea. Se preferă validarea prospectivă, dar sunt şi excepţii când pot fi folosite celelalte concepte; acestea şi aplicabilitatea lor sunt descrise mai jos.

12.42. În mod normal, validarea prospectivă trebuie să se efectueze pentru toate procesele IFA, aşa cum se precizează la punctul 12.12. Validarea prospectivă realizată pentru un proces

de obţinere 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 producţie 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 şi folosite în medicamentul distribuit comercial, pe baza atentei monitorizări şi testări a seriilor de IFA.

12.44. Poate fi făcută o excepţie pentru validarea retrospectivă, pentru procesele bine stabilite, care au fost folosite fără schimbări semnificative ale calităţii IFA datorate schimbărilor de materii prime, echipamente, sisteme, facilităţi sau procesului de producţie. Un asemenea concept privind validarea poate fi folosit când:

(1) atributele critice ale calităţii şi parametrii critici ai procesului au fost identificaţi;

(2) au fost stabilite criterii de acceptabilitate şi controale în proces adecvate;

(3) nu au existat eşecuri semnificative de proces/produs atribuite altor cauze decât greşeala operatorului sau defectării echipamentelor, fără legătură cu conformitatea acestora; şi

(4) au fost stabilite profile ale impurităţilor 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 specificaţiile şi, trebuie să fie în număr suficient pentru a demonstra consecvenţa procesului. Contraprobele pot fi testate pentru a obţine 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 importanţa schimbării procesului avută în vedere. Pentru validările prospectivă şi concurentă trebuie folosite trei serii de producţie consecutive şi reuşite, dar pot exista situaţii când, pentru a demonstra consecvenţa 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 consecvenţa procesului, dar pot fi examinate mai puţine serii, dacă acest lucru se justifică.

12.51. Parametrii critici ai procesului trebuie să fie controlaţi şi monitorizaţi în timpul studiilor de validare a procesului. Nu este necesar să fie incluşi 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 impurităţilor pentru fiecare IFA se încadrează în limitele specificate. Profilul impurităţilor trebuie să fie comparabil sau mai bun, decât datele istorice şi, când e posibil, decât profilul determinat în timpul dezvoltării procesului sau pentru serii folosite în studii clinice şi toxicologice iniţiale.

12.6. Analiza periodică a sistemelor validate

12.60. Sistemele şi 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 şi dacă o analiză a calităţii confirmă că sistemul sau procesul produce, cu consecvenţă, material care îndeplineşte specificaţiile.

12.7. Validarea curăţării

12.70. În mod normal, procedurile de curăţare trebuie validate. În general, validarea curăţării trebuie adresată situaţiilor 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 producţie poate să nu fie necesară validarea procedurilor de curăţare a echipamentului în cazul în care reziduurile sunt îndepărtate prin etape ulterioare de purificare.

12.71. Validarea procedurilor de curăţare trebuie să reflecte modul real de folosire a echipamentului. Dacă mai multe IFA sau produse intermediare sunt fabricate în acelaşi echipament şi echipamentul este curăţat prin acelaşi proces, pentru validarea curăţării poate fi selectat un produs intermediar sau un IFA reprezentative. Această selecţie trebuie să se bazeze pe solubilitate şi pe dificultatea curăţării iar calcularea limitei reziduale trebuie să se bazeze pe eficacitate, toxicitate şi stabilitate.

12.72. Protocolul de validare a curăţării trebuie să descrie echipamentul care trebuie curăţat, procedurile, materialele, nivelurile acceptabile de curăţare, parametrii care trebuie monitorizaţi şi controlaţi şi metodele analitice. De asemenea, protocolul trebuie să indice tipul de probe care trebuie obţinute şi modul în care sunt ele prelevate şi etichetate.

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

12.74. Trebuie să se folosească metode analitice validate, care au sensibilitatea de a detecta reziduurile sau contaminanţii. Limita de detecţie 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 şi bazate pe cel mai dăunător reziduu. Limitele se pot stabili pe baza activităţii farmacologice, toxicologice sau fiziologice minim cunoscute a IFA sau a celui mai dăunător component al său.

12.75. Studiile de curăţare/igienizare a echipamentului trebuie să se refere la contaminarea microbiologică şi 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 curăţare trebuie să fie monitorizate la intervale corespunzătoare după validare, pentru a conferi siguranţa că aceste proceduri sunt eficiente când sunt folosite în producţia de rutină. Curăţarea echipamentului poate fi monitorizată prin testare analitică şi examinare vizuală, când este posibil. Inspecţia vizuală poate să permită detectarea contaminării grosiere concentrată în spaţii mici, care altfel ar putea să nu fie detectată prin prelevare şi/sau analiză.

12.8. Validarea metodelor analitice

12.80. Metodele analitice trebuie să fie validate, cu excepţia cazului când metoda folosită este inclusă într-o farmacopee relevantă sau în alt standard de referinţă recunoscut. Cu toate

acestea trebuie să se verifice şi să se documenteze dacă toate metodele de testare folosite sunt adecvate în condiţiile 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 şi etapa din procesul de producţie 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 şi date corespunzătoare pentru a verifica dacă modificările conduc la rezultate la fel de exacte şi demne de încredere ca şi 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 producţia şi controlul produselor intermediare sau al IFA.

13.11. Trebuie să existe proceduri scrise care să asigure identificarea, documentarea, analiza corespunzătoare şi aprobarea schimbărilor pentru materii prime, specificaţii, metode analitice, facilităţi, sisteme auxiliare, echipamente (inclusiv hardware-ul computerului), etape de proces, materiale de etichetare şi ambalare şi pentru software–ul computerului.

13.12. Orice propunere pentru schimbări relevante în BPF trebuie schiţată, verificată şi aprobată de către unitatea organizatorică adecvată, şi trebuie verificată şi aprobată de către unitatea/unităţile de calitate.

13.13. Trebuie să fie evaluat impactul posibil al schimbării propuse asupra calităţii produsului intermediar sau a IFA. O procedură de clasificare poate fi utilă în determinarea nivelului de testare, validare şi documentare necesare pentru a justifica schimbările într-un proces validat. Schimbările pot fi clasificate (de ex. ca minore sau majore) în funcţie de natura şi mărimea lor, şi de efectele pe care aceste schimbări le pot avea asupra procesului. Printr-un raţionament ştiinţific trebuie să se determine ce studii de testare şi 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 şi/sau pot fi adăugate programului de monitorizare a stabilităţii.

13.17. Producătorii curenţi de forme dozate trebuie să fie anunţaţi în legătură cu schimbările procedurilor de producţie şi control stabilite, care pot avea impact asupra calităţii IFA.

14. RESPINGEREA ŞI REFOLOSIREA MATERIALELOR

14.1. Respingerea

14.10. Produsele intermediare şi IFA care nu respectă specificaţiile stabilite trebuie identificate ca atare şi menţinute 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 specificaţiilor, înapoi în proces şi 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 fabricaţie stabilit. Totuşi, dacă o asemenea reprocesare se utilizează pentru majoritatea seriilor, ea trebuie inclusă ca etapă în procesul standard de fabricaţie.

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 nereacţionat înapoi într-un proces şi repetarea unei reacţii 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 calităţii produsului intermediar sau a IFA care să dovedească faptul că aceasta nu este influenţată negativ de posibila formare a produşilor secundari şi a materialelor reacţionate în exces.

14.3. Reprelucrarea

14.30. Înainte de a lua decizia de reprelucrare a seriilor care nu corespund standardelor sau specificaţiilor stabilite, trebuie să se efectueze o investigaţie asupra motivului neconformităţii.

14.31. Seriile care au fost reprelucrate trebuie să facă obiectul unor evaluări, testări, testări ale stabilităţii (dacă se justifică) şi unei documentări care să confirme echivalenţa calităţii produsului reprelucrat faţă de cea a produsului obţinut prin procesul original. Validarea concurentă este, deseori, tratarea potrivită pentru operaţiile de reprelucrare. Aceasta permite protocolului să definească procedura de reprelucrare, modul în care se va efectua aceasta şi rezultatele aşteptate. Dacă există o singură serie care va fi reprelucrată, se poate face un raport scris şi seria se va elibera imediat ce este găsită acceptabilă.

14.32. Trebuie să se întocmească proceduri pentru compararea profilului impurităţilor 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 şi solvenţilor

14.40. Recuperarea (de ex. din soluţia mamă sau din filtrate) reactanţilor, produselor intermediare sau a IFA este considerată acceptabilă, cu condiţia ca să existe proceduri aprobate pentru recuperare şi ca materialele recuperate să îndeplinească specificaţiile corespunzătoare scopului declarat.

14.41. Solvenţii pot fi recuperaţi şi refolosiţi în aceleaşi procese sau în procese diferite, dacă operaţiile de recuperare sunt controlate şi monitorizate pentru a asigura că solvenţii îndeplinesc standardele adecvate, înainte de refolosire sau amestecare cu alte materiale aprobate.

14.42. Solvenţii şi reactivii proaspeţi şi recuperaţi pot fi combinaţi, dacă testarea adecvată a dovedit că sunt corespunzători pentru toate procesele de fabricaţie în care pot fi folosiţi.

14.43. Folosirea solvenţilor recuperaţi, a soluţiilor mamă şi 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 şi puse în carantină.

14.51. Dacă există îndoieli asupra calităţii produselor intermediare şi IFA, determinate de condiţiile în care au fost depozitate sau transportate înaintea sau după returnarea lor sau de starea recipientelor lor, produsele intermediare sau IFA returnate, trebuie reprocesate, reprelucrate sau distruse, după caz.

14.52. Trebuie să se păstreze înregistrări ale produselor intermediare sau IFA returnate. Pentru fiecare returnare, documentaţia trebuie să includă:

- Numele şi adresa destinatarului;
- Produsul intermediar sau IFA, seria şi cantitatea returnată;
- Motivul returnării;
- Folosirea sau distrugerea produsului intermediar sau a IFA returnat.

15. RECLAMAŢII ŞI RETRAGERI

15.10. Toate reclamaţiile legate de calitate, primite fie verbal, fie în scris, trebuie să fie înregistrate şi investigate conform unei proceduri scrise.

15.11. Înregistrările reclamaţiilor trebuie să cuprindă:

- Numele şi adresa reclamantului;
- Numele (şi, unde este cazul, titlul) şi numărul de telefon al persoanei care a făcut reclamaţia;
- Natura reclamaţiei (incluzând numele IFA şi seria acesteia);
- Data primirii reclamaţiei;
- Acţiunea întreprinsă iniţial (inclusiv datele şi identitatea persoanei care a efectuat acţiunea);
- Orice acţiune ulterioară;
- Răspunsul dat reclamantului (inclusiv data la care a fost trimis răspunsul); şi
- Decizia finală referitoare la seria sau lotul de produs intermediar sau IFA.

15.12. Înregistrările reclamaţiilor trebuie păstrate pentru a evalua tendinţele, frecvenţele legate de produs şi gravitatea reclamaţiei, în vederea luării de măsuri corective suplimentare şi dacă e cazul de măsuri corective imediate.

15.13. Trebuie să existe o procedură scrisă care să definească circumstanţele 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 informaţiei, cum trebuie iniţiată o retragere, cine trebuie informat despre retragere şi cum trebuie tratat materialul retras.

15.15. În eventualitatea unei situaţii serioase sau posibil ameninţătoare pentru viaţă, trebuie informate autorităţile locale, naţionale şi/sau internaţionale şi trebuie să se urmeze sfatul acestora.

16. FABRICANŢI SUB CONTRACT (INCLUSIV LABORATOARE)

16.10. Toţi fabricanţii sub contract (inclusiv laboratoare) trebuie să se conformeze BPF definită în prezentul ghid. O atenţie deosebită trebuie acordată prevenirii contaminării încrucişate şi menţinerii trasabilităţii.

16.11. Fabricanţii sub contract (inclusiv laboratoarele) trebuie să fie evaluaţi de către furnizorul de contract pentru a se asigura conformitatea cu BPF a operaţiilor specifice desfăşurate în localurile contractate.
16.12. Trebuie să existe un contract scris şi aprobat sau un acord oficial între furnizorul şi beneficiarul de contract, care să definească în detaliu responsabilităţile BPF ale fiecărei părţi, inclusiv măsurile privind calitatea.
16.13. Contractul trebuie să permită furnizorului de contract să auditeze facilităţile beneficiarului de contract în ceea ce priveşte conformitatea cu BPF.
16.14. Când este permisă subcontractarea, beneficiarul de contract nu trebuie să transfere unei părţi terţe nici o activitate din cele încredinţate lui prin contract, fără evaluarea şi aprobarea anterioară a acordului, de către furnizorul de contract.
16.15. Înregistrările fabricaţiei şi cele de laborator trebuie păstrate în locul unde se desfăşoară activitatea şi trebuie să fie disponibile cu uşurinţă.
16.16. Nu trebuie să se facă schimbări în proces, echipamente, metode de testare, specificaţii sau alte cerinţe contractuale, fără ca furnizorul de contract să fie informat şi să aprobe schimbările.

17. AGENŢI, INTERMEDIARI, COMERCIANŢI, DISTRIBUITORI, REAMBALATORI ŞI REETICHETATORI

17.1. Aplicabilitate

17.10. Această secţiune se aplică oricărei părţi, alta decât fabricantul original, care poate să comercializeze şi/sau să ia în posesie, să reambaleze, reeticheteze, să manipuleze, să distribuie sau să depoziteze un IFA sau un produs intermediar.
17.11. Toţi agenţii, intermediarii, comercianţii, distribuitorii, reambalatorii şi reetichetatorii trebuie să se conformeze cu BPF aşa cum este definită în prezentul ghid.

17.2. Trasabilitatea IFA şi a produselor intermediare distribuite

17.20. Agenţii, intermediarii, comercianţii, distribuitorii, reambalatorii şi reetichetatorii trebuie să menţină trasabilitatea completă a IFA şi a produselor intermediare pe care le distribuie. Documentele care trebuie să fie păstrate şi disponibile includ:

- Identitatea fabricantului original;
- Adresa fabricantului original;
- Ordine de achiziţie;
- Documentaţia de transport;
- Documente de recepţie;
- Numele IFA sau a produsului intermediar;
- Seria produsului dată de fabricant;
- Înregistrările transportului şi distribuţiei;
- Toate certificatele de analiză autentice, inclusiv cele ale producătorului original
- Data de retestare sau expirare.

17.3. Managementul calităţii

17.30. Agenţii, intermediarii, comercianţii, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să stabilească, să documenteze şi să implementeze un sistem eficient de management al calităţii, aşa cum se specifică în Secţiunea 2.

17.4. Reambalarea, reetichetarea şi păstrarea IFA şi a produselor intermediare

17.40. Reambalarea, reetichetarea şi păstrarea IFA şi a produselor intermediare trebuie să se efectueze sub controale de BPF adecvate, după cum se stipulează în prezentul ghid, pentru evitarea amestecărilor şi a pierderii identităţii sau purităţii IFA sau a produsului intermediar.

17.41. Reambalarea trebuie să se efectueze în condiţii de ambient corespunzătoare, pentru evitarea contaminării sau a contaminării încrucişate.

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 informaţiilor

17.60. Agenţii, intermediarii, distribuitorii, reambalatorii şi reetichetatorii trebuie să transfere toate informaţiile referitoare la calitate sau la reglementări primite de la un fabricant de IFA sau de produs intermediar clientului şi, 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 şi numărul/numerele seriei furnizate.

17.62. Agentul trebuie, de asemenea, să furnizeze autorităţilor, la cerere, identitatea producătorului original al IFA sau al produsului intermediar. Producătorul original poate să răspundă autorităţii naţionale direct sau prin agenţii săi autorizaţi, în funcţie de relaţia juridică dintre agenţii autorizaţi şi producătorul original al IFA sau al produsului intermediar (în acest context „autorizaţi” se referă la autorizaţi de către fabricant).

17.63. Trebuie îndeplinite îndrumările pentru certificate de analiză incluse în Secţiunea 11.4.

17.7. Rezolvarea reclamaţiilor şi retragerilor

17.70. Agenţii, intermediarii, comercianţii, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să păstreze înregistrări ale reclamaţiilor şi retragerilor, aşa cum se specifică în Secţiunea 15, pentru toate reclamaţiile şi rechemările care le sunt supuse atenţiei.

17.71. Dacă situaţia justifică, agenţii, intermediarii, comercianţii, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să verifice reclamaţia împreună cu fabricantul original al IFA sau al produsului intermediar, pentru a stabili dacă trebuie să se iniţieze o acţiune ulterioară, fie cu alţi clienţi care au primit acest IFA sau produs intermediar, fie cu autoritatea naţională, fie cu ambii. Investigaţia cauzei reclamaţiei sau retragerii trebuie să fie condusă şi documentată de către o persoană potrivită.

17.72. Când o reclamaţie se referă la fabricantul original al IFA sau al produsului intermediar, înregistrarea păstrată de agenţi, intermediari, comercianţi, distribuitori, reambalatori sau reetichetatori trebuie să conţină orice răspuns primit de la fabricantul original al IFA sau produsului intermediar (inclusiv date şi informaţii furnizate).

17.8. Rezolvarea returnărilor

17.80. Returnările trebuie să fie rezolvate aşa cum se specifică în Secţiunea 14.52. Agenţii, intermediarii, comercianţii, distribuitorii, reambalatorii sau reetichetatorii trebuie să păstreze documentaţia privind IFA şi produsele intermediare returnate.

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

18.1. Generalităţi

18.10. Secţiunea 18 este menită să prevadă controale specifice pentru IFA sau produsele intermediare fabricate din culturi de celule sau prin fermentaţie, utilizând organisme naturale sau recombinante şi care nu au fost acoperite adecvat în secţiunile anterioare. Nu se intenţionează să fie o secţiune de sine-stătătoare. În general, se aplică şi principiile de BPF din celelalte secţiuni ale prezentului ghid. Trebuie menţionat că principiile fermentaţiei pentru procesele „clasice" de producere a moleculelor mici şi pentru procesele care utilizează organisme recombinante şi ne-recombinante la producerea de proteine şi/sau polipeptide sunt aceleaşi, deşi gradul de control va fi diferit. Când este posibil, prezenta secţiune va preciza aceste diferenţe. În general, gradul de control al proceselor biotehnologice folosite la obţinerea proteinelor şi a polipeptidelor este mai mare decât cel pentru procesele de fermentaţie clasică.

18.11. Termenul „proces biotehnologic" se referă la folosirea în producerea IFA, a celulelor sau a organismelor care au fost obţinute sau modificate prin ADN recombinant, hibridare sau alte tehnologii. În mod normal, IFA produse prin procese biotehnologice constau din substanţe cu masă moleculară mare, cum sunt proteinele şi polipeptidele, pentru care se pot găsi îndrumări specifice în prezenta Secţiune. Anumite IFA cu masă moleculară mică, precum antibioticele, aminoacizii, vitaminele şi carbohidraţii, pot fi produse, de asemenea, prin tehnologia ADN-ului recombinant. Gradul de control al acestor tipuri de IFA este similar cu cel folosit în fermentaţia clasică.

18.12. Termenul „fermentaţie clasică" se referă la procese care utilizează microorganisme existente în natură şi/sau modificate prin metode convenţionale (de ex. prin iradiere sau mutageneză chimică) pentru a produce IFA. În mod normal, IFA produse prin „fermentaţie clasică" sunt produse cu masă moleculară mică, precum antibioticele, aminoacizii, vitaminele şi carbohidraţii.

18.13. Obţinerea IFA sau a produselor intermediare din culturi de celule sau fermentaţie, implică procese biologice, cum sunt cultivarea celulelor sau extracţia şi 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 fabricaţie. Materiile prime folosite (medii, componentele soluţiilor tampon) pot să asigure suportul pentru creşterea contaminanţilor microbieni. În funcţie de sursă, de metoda de preparare şi de folosirea ulterioară a IFA sau a produsului intermediar, pot fi necesare controlul încărcăturii microbiene, al contaminării virale şi/sau al endotoxinelor în timpul fabricaţiei şi monitorizarea procesului în etapele adecvate.

18.14. Pentru asigurarea calităţii produsului intermediar şi/sau a IFA trebuie să se stabilească controale adecvate în toate etapele fabricaţiei. Deoarece prezentul ghid începe cu etapa culturii de celule/fermentaţiei, etapele anterioare (de ex. banca de celule) trebuie să se efectueze sub controalele corespunzătoare ale procesului. Prezentul ghid cuprinde cultura de celule/fermentaţia din punctul în care o fiolă din banca de celule este folosită în fabricaţie.

18.15. Pentru a minimiza riscul de contaminare trebuie să se utilizeze echipamente şi controale ale mediului adecvate. Criteriile de acceptabilitate pentru calitatea mediului şi frecvenţa de monitorizare trebuie să depindă de etapa de producţie şi de condiţiile producţiei (sisteme deschise, închise sau izolate).

18.16. În general, controalele procesului trebuie să ţină cont de:

- Întreţinerea băncii de celule „de lucru" (când este cazul);
- Inocularea şi creşterea corectă a culturii;
- Controlul parametrilor critici de operare în timpul culturii de celule/fermentaţiei;
- Monitorizarea procesului pentru creşterea celulelor, viabilitate (pentru majoritatea proceselor de culturi de celule) şi productivitate, când e cazul.
- Procedeele de recoltare şi purificare care îndepărtează celulele, resturile de celule şi componentele de mediu, protejând produsul intermediar sau IFA de contaminare (în special de natură microbiologică) şi de pierderea calităţii;
- Monitorizarea încărcăturii microbiene şi, când este nevoie, a nivelelor endotoxinelor, în etapele adecvate ale producţiei;
- Preocupările pentru siguranţa virală, aşa cum se prevede în Ghidul ICH Q5A – Calitatea produselor biotehnologice: Evaluarea siguranţei 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 impurităţi legate de proces, a impurităţilor legate de produs şi a altor contaminanţi.

18.2. Păstrarea băncii de celule şi 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 condiţii menite să le menţină viabilitatea şi să prevină contaminarea.

18.22. Trebuie să se păstreze înregistrările utilizării fiolelor din băncile de celule şi ale condiţiilor 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 informaţii mai complete asupra băncii de celule trebuie avut în vedere Ghidul ICH Q5D – Calitatea produselor biotehnologice: Derivarea şi caracterizarea substraturilor de celule folosite pentru obţinerea produselor biotehnologice /biologice.

18.3. Cultura de celule /Fermentaţia

18.30. Când este necesară adăugarea aseptică a substraturilor de celule, a mediului, a soluţiilor tampon şi a gazelor, trebuie să se utilizeze, când este posibil, sisteme închise sau izolate. Dacă inocularea vasului iniţial, transferurile ulterioare sau adăugările (de mediu, soluţii tampon) se execută în vase deschise, trebuie să existe controale şi 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 şi să îşi ia precauţii speciale la manipularea culturilor.

18.33. Parametrii critici de operare (de ex. temperatura, pH-ul, vitezele de agitare, adăugarea gazelor, presiunea) trebuie să fie monitorizaţi pentru a asigura consecvenţa cu procesul

stabilit. Creşterea celulelor, viabilitatea (pentru majoritatea proceselor culturilor de celule) şi, când este posibil, productivitatea, trebuie de asemenea monitorizate. Parametrii critici variază de la un proces la altul, iar pentru fermentaţia clasică nu este necesar să fie monitorizaţi unii parametri (viabilitatea celulelor, de ex.).

18.34. Echipamentul pentru cultura de celule trebuie să fie curăţat şi sterilizat după folosire. După caz, echipamentul pentru fermentaţie trebuie să fie curăţat şi 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 şi pentru a determina cursul acţiunii care va urma. Acestea trebuie să includă proceduri pentru a determina impactul contaminării asupra produsului şi cele pentru decontaminarea echipamentului şi pentru revenirea lui la starea de a fi folosit în serii ulterioare. Microorganismele străine observate în timpul proceselor de fermentaţie trebuie să fie identificate după caz şi, dacă e necesar, trebuie să se evalueze efectul prezenţei lor asupra calităţii 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 curăţare, între campanile produselor, după caz, pentru a minimiza riscul contaminării încrucişate.

18.4. Recoltarea, izolarea şi 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 şi zone proiectate astfel încât să minimizeze riscul de contaminare.

18.41. Procedeele de recoltare şi purificare, care îndepărtează sau inactivează organismele producătoare, resturile celulare şi componentele mediului (minimizând astfel degradarea, contaminarea şi pierderea calităţii) trebuie să fie adecvate, astfel încât să asigure că produsul intermediar sau IFA are aceeaşi calitate.

18.42. Toate echipamentele trebuie să fie corect curăţate şi, după caz, igienizate după folosire. Se pot produce mai multe serii succesive fără curăţare dacă nu este compromisă calitatea produsului intermediar sau a IFA.

18.43. Dacă se utilizează sisteme deschise, purificarea trebuie să se efectueze în condiţii de mediu corespunzătoare, pentru păstrarea calităţii produsului.

18.44. Controale suplimentare, precum folosirea cromatografiei speciale cu răşini, 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 informaţii specifice, trebuie avut în vedere Ghidul ICH Q5A – Calitatea produselor biotehnologice: Evaluarea siguranţei virale a produselor biotehnologice derivate din familii de celule de origine umană sau animală.

18.51. Etapele de îndepărtare şi de inactivare virală sunt critice pentru unele procese şi trebuie efectuate în cadrul parametrilor lor validaţi.

18.52. Trebuie să se ia precauţiile 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 spaţii separate de alte activităţi de procesare şi trebuie să aibă unităţi separate de tratare a aerului.

18.53. În mod normal, nu se utilizează acelaşi echipament pentru etape diferite de purificare. Totuşi, dacă va fi folosit acelaşi echipament, acesta trebuie curăţat şi igienizat

corespunzător înainte de refolosire. Trebuie să se ia precauţiile necesare pentru a preveni eventuala remanenţă a virusurilor (de ex. în echipament sau în mediu) din etapele anterioare.

19. IFA PENTRU FOLOSIRE ÎN STUDII CLINICE

19.1 Generalităţi

19.10. Nu toate controalele din secţiunile anterioare ale prezentului ghid sunt adecvate pentru fabricaţia unui nou IFA pentru investigaţie clinică, în timpul dezvoltării sale. Secţiunea 19 furnizează îndrumări specifice numai pentru aceste situaţii.

19.11. Controalele folosite în fabricaţia IFA folosite în studii clinice trebuie să corespundă cu etapa de dezvoltare a medicamentului care încorporează IFA. Procedeele de procesare şi testare trebuie să fie flexibile, pentru a asigura schimbările, pe măsură ce cunoaşterea procesului avansează şi 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, fabricanţii trebuie să se asigure că IFA sunt fabricate în facilităţi corespunzătoare, utilizând procedee adecvate de producţie şi 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/unităţi de control, independentă/independente de producţie, pentru aprobarea sau respingerea fiecărei serii de IFA pentru folosire în studii clinice.

19.22. Unele dintre funcţiunile de testare efectuate în mod obişnuit de unitatea/unităţile de control, pot fi efectuate în alte unităţi organizatorice.

19.23. Măsurile de control trebuie să includă un sistem de testare a materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare şi a IFA.

19.24. Trebuie să fie evaluate problemele de fabricaţie şi cele de control.

19.25. Etichetarea IFA care vor fi folosite în studii clinice trebuie să fie controlată adecvat şi trebuie să identifice materialul ca fiind pentru investigaţie clinică.

19.3. Echipamente şi facilităţi

19.30. În timpul tuturor fazelor dezvoltării clinice, inclusiv în timpul utilizării facilităţilor sau laboratoarelor la scară mică pentru fabricaţia seriilor de IFA pentru folosire în studii clinice, trebuie să existe proceduri în locul respectiv, care să asigure că echipamentul este calibrat, curat şi corespunzător pentru scopul său.

19.31. Procedurile pentru folosirea facilităţilor trebuie să asigure că materialele sunt manipulate într-un mod care să minimizeze riscul contaminării şi al contaminării încrucişate.

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 şi supuse testelor de identificare.

19.41. În unele situaţii, conformitatea unei materii prime poate fi determinată înainte de folosire, mai degrabă pe baza acceptării reacţiilor la scară mică, decât numai pe baza testării analitice.

19.5. Producţie

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 informaţii despre folosirea materialelor, echipamentelor, proceselor de producţie şi observaţii ştiinţifice.

19.51. Randamentele scontate pot avea variaţii mai mari şi pot fi mai puţin definite decât cele folosite în procesele comerciale. Investigaţiile asupra variaţiilor 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. Combinaţia de controale, calibrări şi, când este cazul, calificarea echipamentului, asigură calitatea IFA în timpul acestei faze de dezvoltare.

19.61. Validarea procesului trebuie să se facă conform Secţiunii 12, când seriile sunt produse pentru comercializare, chiar şi când asemenea serii sunt produse la scară pilot sau la scară mică.

19.7. Schimbările

19.70. Schimbările sunt de aşteptat în timpul dezvoltării, pe măsură ce cunoştinţele se aprofundează şi producţia creşte. Fiecare schimbare în producţie, în specificaţii 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 ştiinţific.

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 piaţă.

19.82. Datele de expirare şi retestare, aşa cum se defineşte în Secţiunea 11.6, se aplică IFA existente folosite în studiile clinice. Pentru IFA noi, Secţiunea 11.6 nu se aplică în mod normal în stadiile iniţiale ale studiilor clinice.

19.9. Documentaţia

19.90. Trebuie să se aplice un sistem care să asigure că informaţia obţinută în timpul dezvoltării şi fabricaţiei IFA pentru folosire în studii clinice este documentată şi disponibilă.

19.91. Dezvoltarea şi implementarea metodelor analitice folosite pentru a susţine 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 şi documentelor de producţie şi control. Acest sistem trebuie să asigure că înregistrările şi documentele sunt păstrate un timp corespunzător după aprobarea, terminarea sau întreruperea unei solicitări de autorizare de punere pe piaţă.

20. GLOSAR

Adjuvanţi de proces

Materiale, excluzând solvenţii, folosite ca adjuvanţi în fabricaţia unui produs intermediar sau a unui IFA care nu participă ele însele într-o reacţie chimică sau biologică (ex. filtru suplimentar, cărbune activat etc).

Asigurarea calităţii (AC)

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

Calibrare

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

Calificare

Acţiunea de dovedire şi documentare că echipamentul sau sistemele auxiliare sunt instalate corect, funcţionează corect şi conduc, în fapt, la rezultatele aşteptate. 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 impurităţilor de natură chimică, microbiologică, sau a altor materiale străine, în sau dintr-o materie primă, produs intermediar sau IFA în timpul producţiei, prelevării, ambalării sau reambalării, depozitării sau transportului.

Contaminare încrucişată

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

Controlul calităţii (CC)

Verificarea sau testarea îndeplinirii specificaţiilor.

Control în proces

Verificări efectuate în timpul producţiei, pentru a monitoriza şi, dacă este cazul, a ajusta procesul şi/sau pentru a asigura că produsul intermediar sau IFA corespund specificaţiilor.

Controlul procesului

De văzut Control în proces

Criteriu de acceptabilitate

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

Critic

Descrie o etapă din proces, o condiţie din proces, o cerinţă 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 îşi îndeplineşte specificaţiile.

Dată de expirare

Data inscripţionată pe recipientul/eticheta unui IFA, indicând timpul în care se anticipează că IFA rămâne în specificaţiile stabilite pe durata de valabilitate, dacă este păstrată în condiţii corespunzătoare şi 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.

Deviaţie

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

Fabricant sub contract

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

Fabricaţie

Toate operaţiile de recepţie a materialelor, producţie, ambalare, reambalare, etichetare, reetichetare, controlul calităţii, eliberare, depozitare şi distribuţie a IFA şi controalele asociate.

Impuritate

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

Ingredient farmaceutic activ (IFA) (sau substanţă medicamentoasă)

Orice substanţă sau amestec de substanţe care se intenţionează a fi folosite în fabricaţia unui medicament şi care, atunci când sunt folosite în fabricarea unui medicament, devin un ingredient activ al medicamentului. Asemenea substanţe trebuie să furnizeze activitate farmacologică sau alt efect direct în diagnosticul, vindecarea, ameliorarea, tratamentul sau prevenirea bolilor sau să afecteze structura şi funcţionarea organismului.

Încărcătură microbiană

Nivelul şi 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 depăşirii 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, solvenţi), adjuvanţii, produsele intermediare, IFA, materialele de ambalare şi etichetare.

Material de ambalare

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

Materie primă

Un termen general folosit pentru a denumi „materiile prime pentru IFA'', reactivii şi solvenţii care se intenţionează a fi folosiţi pentru obţinerea 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 şi care este încorporat ca un fragment structural semnificativ în structura IFA. O „materie primă pentru IFA'' poate fi un material achiziţionat de la unul sau mai mulţi furnizori sub contract sau acord comercial sau produs intern. În mod normal, „materiile prime pentru IFA'' au proprietăţi şi structură chimice definite.

Medicament

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

Număr de lot

De văzut Număr de serie.

Număr de serie (sau Număr de lot)

O combinaţie unică de cifre, litere şi/sau simboluri care identifică o serie (sau lot) şi pe baza căreia pot fi determinate istoricul producţiei şi al distribuţiei.

Procedură

O descriere documentată a operaţiilor care vor fi efectuate, a precauţiilor care trebuie luate şi a măsurilor care vor fi aplicate, legate direct sau indirect de fabricaţia unui produs intermediar sau a unui IFA.

Producţie

Toate operaţiile implicate în obţinerea unui IFA, de la recepţia materialelor, trecând prin procesarea şi 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 fabricaţie l-a definit ca fiind momentul în care începe fabricaţia IFA).

Profilul impurităţilor

O descriere a impurităţilor identificate şi neidentificate prezente într-un IFA.

Protocol de validare

Un plan scris care precizează modul în care va fi efectuată validarea şi defineşte criteriile de acceptabilitate. De exemplu, protocolul pentru un proces de fabricaţie 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 şi rezultatele de testare acceptabile.

Randamentul scontat

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

Randamentul teoretic

Cantitatea care va fi produsă într-o anumită etapă de producţie, pe baza cantităţii de material care va fi folosită, în absenţa oricăror pierderi sau erori în producţie.

Reprelucrare

Supunerea unui produs intermediar sau IFA care nu se conformează standardelor sau specificaţiilor, la una sau mai multe etape de prelucrare diferite de cele prevăzute pentru procesul de fabricaţie stabilit, pentru a obţine 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 specificaţiilor, înapoi în proces şi 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 fabricaţie 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 şi nu se consideră reprocesare.

Semnătură

Înregistrarea persoanei care a efectuat o anumită acţiune sau verificare. Această înregistrare poate fi cu iniţiale, semnătura întreagă scrisă de mână, sigiliu personal sau semnătură electronică autentificată şi sigură.

Serie (sau Lot)

O cantitate specifică de material produs într-un proces sau serie de procese, care se aşteaptă să fie omogenă în cadrul unor limite stabilite. În cazul producţiei continue, o serie poate să corespundă unei fracţiuni definite a producţiei. 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 operaţie integrată într-un sistem de computere.

Sistem de computere

Un grup de componente de hardware şi software-ul asociat, proiectat şi asamblat pentru a executa o funcţiune sau un grup de funcţiuni specifice.

Soluţie mamă

Lichidul rezidual care rămâne după procesele de cristalizare sau izolare. O soluţie mamă poate să conţină materiale nereacţionate, produse intermediare, concentraţii ale IFA şi/sau ale impurităţilor. Poate fi folosit pentru procesare ulterioară.

Solvent

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

Specificaţie

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

Standard de referinţă primar

O substanţă 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) obţinut dintr-o sursă recunoscută oficial, sau (2) obţinut prin sinteză independentă, sau (3) obţinut dintr-un material de înaltă puritate existent, sau (4) obţinut prin purificarea ulterioară a unui material existent.

Standard de referinţă secundar

O substanţă de calitate şi puritate stabilite, prin comparaţie cu un standard de referinţă primar, folosit ca standard de referinţă pentru analizele de laborator de rutină.

Substanţă medicamentoasă

De văzut Ingredient farmaceutic activ.

Unitatea/unităţile de calitate (control)

O unitate organizaţională independentă de producţie care îndeplineşte atât responsabilităţile de asigurarea calităţii (AC), cât şi pe cele ale controlului calităţii (CC). Aceasta poate fi sub forma unor unităţi separate de AC şi CC sau un singur individ sau grup, în funcţie de mărimea şi structura organizaţiei.

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

CERINŢE DE BAZĂ PENTRU MEDICAMENTE

GHID PENTRU ÎNTOCMIREA DOSARULUI STANDARD AL LOCULUI DE FABRICAŢIE

I. INTRODUCERE

1.1 Dosarul Standard al Locului de Fabricaţie (DSLF) este întocmit de fabricant şi trebuie să conţină informaţii specifice cu privire la politicile sistemului calităţii şi la activităţile de asigurarea calităţii, la operaţiile de fabricaţie şi/sau control al calităţii efectuate la acel loc şi orice operaţii integrate efectuate în clădirile adiacente sau din apropiere. Dacă la locul respectiv se efectuează numai o parte a operaţiilor de fabricaţie, în DSLF trebuie descrise doar acele operaţii, de ex. testare, ambalare, etc.

1.2 Atunci când DSLF este transmis Agenţiei Naţionale a Medicamentului, el trebuie să furnizeze informaţii clare cu privire la activităţile fabricantului în conexiune cu buna practică de fabricaţie (BPF) care să fie utile în supravegherea generală şi în planificarea eficientă şi efectuarea inspecţiei BPF.

1.3 Un DSLF trebuie să fie suficient de detaliat dar, pe cât posibil, să nu depăşească aproximativ 25-30 de pagini format A4, plus anexele. De câte ori este posibil, în loc de naraţiune trebuie folosite planuri simple, schiţe 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 documentaţie a fabricantului şi trebuie actualizat permanent. DSLF trebuie să aibă un număr al versiunii, data la care intră în vigoare şi data la care va trebui revizuit. Trebuie să fie revizuit periodic pentru a se asigura că este permanent la zi şi reprezentativ pentru activităţile curente. Fiecare Anexă poate avea o dată de intrare în vigoare individuală, permiţând actualizarea sa independentă.

II. SCOP

Scopul acestui Ghid este de a ajuta fabricantul de medicamente în pregătirea DSLF astfel încât acesta să fie util Agenţiei Naţionale a Medicamentului pentru planificarea şi efectuarea inspecţiilor BPF.

III. CONŢINUTUL DOSARULUI STANDARD AL LOCULUI DE FABRICAŢIE

1. INFORMAŢII GENERALE CU PRIVIRE LA COMPANIE

1.1 Detalii de contact ale firmei

- Numele şi adresa oficială a companiei;
- Numele şi adresa locului de fabricaţie, a clădirilor şi unităţilor de producţie;
- Informaţii de contact ale companiei, incluzând numele şi numărul de telefon pentru contact permanent în cazul existenţei unor produse neconforme sau în caz de retragere;
- Numărul de identificare al locului de fabricaţie, 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 fabricaţie[1]

1.2 Activităţi de fabricaţie farmaceutică, aşa cum au fost ele autorizate de Agenţia Naţională a Medicamentului sau Autoritatea competentă din ţara terţă

- **O copie în Anexa 1 a autorizaţiei de fabricaţie valide emisă de către autoritatea competentă, sau când este aplicabil, referinţa la EudraGMP.**

[1]Un număr D-U-N-S de referinţă este necesar pentru DSLF pentru locuri de fabricaţie din afara UE/SEE.

- **Dacă autoritatea competentă nu emite autorizaţii, acest lucru trebuie precizat.**
- **Scurtă descriere a activităţilor de fabricaţie, import, export, distribuţie şi alte activităţi aşa cum au fost ele autorizate de Autoritatea Competentă (inclusiv autorităţile din ţări terţe), incluzând formele dozate/activităţile autorizate;**
- Tipul de produse fabricate la locul de fabricaţie (listate in Anexa 2) tunci când nu sunt incluse în Anexa 1 sau în EudraGMP;
- Lista inspecţiilor BPF la locul de fabricaţe în ultimii 5 ani, inclusiv numele/ţara autorităţii competente care a efectuat inspecţia. Dacă este disponibil, în Anexa 3 trebuie inclus certificatul BPF sau o referinţă la EudraGMP.

1.3 Orice alte activităţi de fabricaţie efectuate la locul de fabricaţie

- Dacă este cazul, descrieţi activităţile ne-farmaceutice efectuate la locul de fabricaţie.

2. SISTEMUL COMPANIEI DE MANAGEMENT AL CALITĂŢII

2.1 Descrierea sistemului calităţii al companiei

- Informaţii cu privire la sistemul calităţii din companie cu referire la standardele relevante;
- Responsabilităţile legate de menţinerea unui sistem al calităţii, inclusiv managementul la cel mai înalt nivel;
- Informaţii privind activităţile acreditate şi certificate ale companiei, scopul acreditărilor, data şi numele autorităţilor de notificare.

2.2. Procedura de eliberare a produselor finite

- Descriere detaliată a cerinţelor privind calificarea (educaţie şi experienţă) a Persoanei Autorizate/Persoanei Calificate responsabile de certificarea seriei şi procedurile de eliberare;
- Descriere generală a certificării seriei şi procedurilor de eliberare;
- Rolul Persoanei Autorizate/Persoanei Calificate privind carantina şi eliberarea produselor finite şi în evaluarea conformităţii cu autorizaţia de punere pe piaţă;
- Aranjamentele dintre Persoanele Autorizate/Persoanele Calificate atunci când sunt implicate mai multe Persoane Autorizate/Persoane Calificate;
- Declaraţie referitoare la utilizarea ca strategie de control a Tehnologiei Analitice de Proces şi/sau Eliberarea în timp real sau eliberarea parametrică.

2.3 Managementul furnizorilor şi al celor angajaţi sub contract

- Un scurt rezumat al stabilirii/cunoaşterii lanţului de distribuţie şi a programului de audit extern;
- O scurtă descriere a sistemului de calificare al celor care lucreaz sub contract, fabricanţilor de substanţe farmaceutice active şi al oricăror alţi 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), substanţe farmaceutice active sau excipienţi;
- Utilizarea asistenţei tehnice ştiinţifice, analitice sau tehnice pentru fabricaţie sau analiză;
- Lista fabricanţilor şi laboratoarelor sub contract incluzând adresele şi informaţiile de contact şi diagrama de flux a lanţului de furnizare de servicii pentru activităţile de fabricaţie şi control al calităţii; de ex. sterilizarea ambalajelor primare pentru procesele aseptice, testarea materiilor prime etc. Trebuie prezentate în Anexa 4;

- Scurtă descriere a responsabilităţilor dintre furnizorul şi beneficiarul de contract cu privire la conformitatea cu autorizaţia de punere pe piaţă (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 oricăror activităţi efectuate la nivel de companie şi la nivel local; trebuie menţionată orice aplicare a sistemului de MRC la evaluarea continuităţii furnizorilor;

2.5 Analiza Calităţii Produsului

- Scurtă descriere a metodologiei utilizate

3. PERSONAL

- Organigrama (în Anexa 5) care să includă poziţiile/titlurile pentru managementul calităţii, producţie şi controlul calităţii, inclusiv managementul la cel mai înalt nivel şi Persoana(Persoanele) Calificată(Calificate);
- Numărul de angajaţi care lucrează pentru managementul calităţii, producţie, controlul calităţii, depozitare şi distribuţie;

4. LOCALURI ŞI ECHIPAMENTE

4.1 LOCALURI

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

4.1.1 Scurtă descriere a sistemelor de ventilaţie

- Principii pentru definirea volumului de aer furnizat, temperaturii, umidităţii, diferenţele de presiune şi schimburile de aer, recircularea (%);

4.1.2 Scurtă descriere a sistemelor de apă

- Referinţe privind calitatea apei produse;
- Schiţe ale sistemelor în Anexa 7

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

4.2 Echipamente

4.2.1. În Anexa 8 trebuie frunizată lista echipamentelor majore de fabricaţie şi control, cu identificarea pieselor critice de echipament.

4.2.2 Curăţare şi igienizare

- Scurtă descriere a metodelor de curăţare şi igienizare pentur suprafeţele de cotact cu produsul (de ex. curăţare manuală, curăţare automastă pe loc etc.)

4.2.3. Sisteme computerizate critice pentru BPF

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

5. DOCUMENTAŢIA

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

6. FABRICAŢIA

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 şi de uz veterinar care sunt fabricate la locul de fabricaţie;
  - Lista formelor dozate de medicamente pentru investigaţie clinică fabricate pentru orice studiu clinic, şi atunci când sunt diferite de cele pentru fabricaţia comercială, informaţii despre zonele de producţie şi personal
- Substanţele toxice şi periculoase manipulate (de ex. cu activitate farmacologică ridicată şi/sau proprietăţi sensibilizante);
- Tipuri de produse fabricate în facilităţi dedicate sau în campanie, dacă este cazul;
- Aplicaţii ale Tehnologiilor Analitice de Proces, dacă este cazul: descriere generală a tehnologiilor relevante şi a sistemelor computerizate asociate;

6.2 Validarea de proces

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

6.3 Managementul materialelor

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

7. CONTROLUL CALITĂŢII

- Descrierea activităţilor de Controlul calităţii efectuate la locul de fabricaţie, în ceea ce proveşte testarea fizică, chimică, microbiologică şi biologică

8. DISTRIBUŢIA, RECLAMAŢIILE, PRODUSE NECONFORME ŞI RETRAGEREA PRODUSELOR

8.1 Distribuţia (care este sub responsabilitatea fabricantului)

- Tipul (deţinători de autorizaţii de distribuţie angro, deţinători de autorizaţii de fabricaţie etc.) şi localizarea (UE/SEE, SUA etc.) companiilor către care produsele sunt transmise de la locul de fabricaţie;
- 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 condiţiilor de mediu adecvate în timpul transportului, de ex. monitorizarea/controlul temperaturii;
- Aranjamente privind distribuţia produselor şi metode de a menţine trasabilitatea produsului;
- Măsuri luate pentru a preveni produsele fabricantului să ajungă în lanţul ilegal de distribuţie.

8.2 Reclamaţii, produse neconforme şi retragerea produselor

Scurtă descriere a sistemului pentru tratarea reclamaţiilor, produselor neconforme şi retrageri

9. AUTOINSPECŢIILE

- Scurtă descriere a sistemului de autoinspecţie, criteriile utilizate pentru selectarea zonelor care vor fi acoperite în inspecţiile planificate, mijloacele practice de realizare şi activităţi de urmărire.

Anexa 1 Copia autorizaţiei de fabricaţie în vigoare
Anexa 2 Lista medicamentelor fabricate, inclusiv DCI - ul substanţelor active folosite
Anexa 3 Copia Certificatului BPF în vigoare
Anexa 4 Lista fabricanţilor şi laboratoarelor sub contract, incluând adresele şi informaţii de contact şi diagrama de flux a lanţului de furnizare de servicii pentru activităţile de fabricaţie şi control al calităţii
Anexa 5 Organigrame
Anexa 6 Planurile zonelor de fabricaţie, incluzând fluxurile de materiale şi personal şi fluxul general de fabricaţie pentru fiecare tip de produs (formă dozată)
Anexa 7 Schiţa sistemelor de apă
Anexa 8 Lista echipamentelor de fabricaţie şi control majore

MANAGEMENTUL RISCULUI ÎN DOMENIUL CALITĂŢII

1. Cuvânt înainte

Managementul riscului în domeniul calităţii poate fi aplicat nu numai mediului de fabricaţie ci şi în conexiune cu dezvoltarea farmaceutică şi pregătirea părţii privind calitatea din dosarul de autorizare de punere pe piaţă. Acest ghid se aplică şi autorităţilor de reglementare în domeniul evaluării părţii privind calitatea din dosarul de autorizare de punere pe piaţă, inspecţiilor de bună practică de fabricaţie şi tratarea neconformităţilor de calitate suspectate.

Totuşi, pentru coerenţă, textul a fost inclus în Ghidul BPF ca Anexa 20 în anul 2010. De la crearea Părţii a III-a a Ghidului de bună practică de fabricaţie 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 calităţii în acest capitol.

Textul acestui document, fosta Anexă 20, rămâne opţional şi furnizează exemple de procese şi aplicaţii ale Managementului Riscului în Domeniul Calităţii.

Introducere

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

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

În mod obişnuit, termenul de *risc* se defineşte ca o combinaţie între probabilitatea apariţiei unui *fenomen nociv* şi *gravitatea* acestuia. Cu toate acestea, realizarea unei înţelegeri comune a aplicării conceptului de management al riscului între diferitele *părţi interesate* este dificilă, deoarece fiecare parte interesată percepe posibilitatea apariţiei altor aspecte nocive, percepe altfel probabilitatea de apariţie a fiecărui fenomen nociv şi poate atribui gravităţi diferite fiecărui astfel de fenomen nociv.

În ceea ce priveşte medicamentele, în ciuda diversităţii părţilor interesate, de la pacienţi şi medici până la stat şi industrie, protecţia pacientului prin managementul riscului în domeniul calităţii trebuie considerată ca fiind de cea mai mare importanţă.

Fabricarea şi 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 înţeles că, în cazul medicamentului, *calitatea* acestuia trebuie menţinută pe toată *durata sa de viaţă*, 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 calităţii poate asigura ulterior calitatea superioară a medicamentului pentru pacient, prin asigurarea de mijloace proactive de identificare şi control al problemelor de calitate care pot apărea în timpul dezvoltării şi fabricaţiei. În plus, utilizarea managementului riscului în domeniul calităţii poate îmbunătăţi procesul de luare a deciziilor în cazul apariţiei problemelor de calitate. Un management eficient al riscului în domeniul calităţii poate facilita luarea de decizii precum şi îmbunătăţi calitatea acestora, poate spori încrederea autorităţilor de reglementare în capacitatea companiei de soluţionare a riscurilor potenţiale şi poate influenţa pozitiv amploarea şi nivelul de supraveghere din partea autorităţii de reglementare.

Scopul acestui document este acela de a oferi o abordare sistematică a managementului riscului în domeniul calităţii. Acesta este utilizat ca document de bază sau resursă independentă de documentele de calitate ICH, pe care le sprijină totuşi şi vine în completarea practicilor,

standardelor şi ghidurilor privitoare la calitate din industria farmaceutică şi mediul de reglementare. Documentul oferă în special îndrumări cu privire la principiile şi câteva dintre instrumentele de management al riscului în domeniul calităţii care pot permite atât autorităţilor de reglementare cât şi industriei să ia decizii mai eficiente şi bazate pe risc în ceea ce priveşte calitatea substanţelor şi medicamentelor pe toată durata acestora de viaţă. Documentul nu este destinat instituirii de noi cerinţe din partea autorităţilor de reglementare în afara celor curente.

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

2. Domeniu de aplicare

Acest ghid prezintă principii şi exemple de instrumente de management al riscului în domeniul calităţii, care pot fi aplicate diferitelor aspecte ale calităţii în domeniul farmaceutic. Astfel de aspecte includ dezvoltarea, fabricaţia, distribuţia şi procesele de inspecţie şi depunere spre evaluare/evaluare pe toată durata de viaţă a unei substanţe, medicament, produs biologic şi produs obţinut prin biotehnologie (inclusiv utilizarea de materii prime, solvenţi, excipienţi, materiale de ambalare şi etichetare pentru medicamente, produse biologice şi produse obţinute prin biotehnologie).

3. Principiile Managementului riscului în domeniul calităţii

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

- Evaluarea riscului în domeniul calităţii trebuie să se bazeze pe cunoaştere ştiinţifică şi să se raporteze în final la protecţia pacientului; şi
- Nivelul de efort, formalizare şi documentare a procesului de management al riscului în domeniul calităţii trebuie să fie proporţional cu nivelul de risc.

4. Procesul general de management al riscului în domeniul calităţii

Managementul riscului în domeniul calităţii este un proces sistematic de evaluare, control, comunicare şi evaluare a riscurilor în domeniul calităţii medicamentului pe parcursul duratei de viaţă a acestuia. În diagrama de mai jos (Figura 1) se prezintă un model de management al riscului în domeniul calităţii, putându-se utiliza şi 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 şi la un nivel de detaliu proporţional cu riscul specific.

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

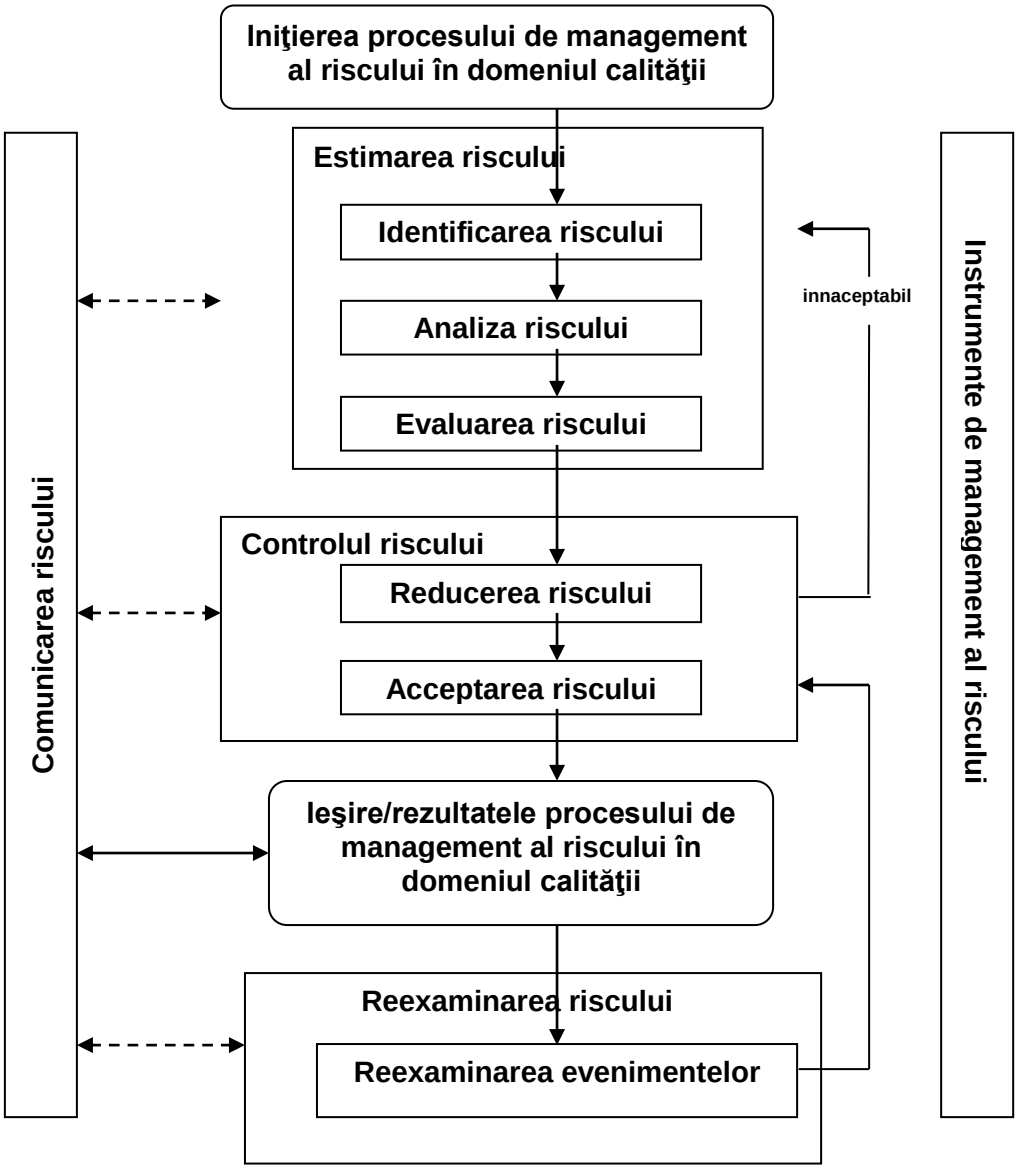


Diagrama de mai sus nu înfăţişează şi nodurile de decizie deoarece acestea se pot lua în orice punct al procesului. Exemple de astfel de decizii pot fi revenirea la pasul anterior şi strângerea de informaţii suplimentare pentru ajustarea modelelor de risc sau chiar stoparea procesului de management al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

Notă: Menţiunea „inacceptabil" din diagramă nu se referă numai la cerinţe statutare, legislative sau de reglementare ci şi la nevoia de revenire la procesul de măsurare a riscului.

4.1 Responsabilităţi

De obicei, dar nu invariabil, activităţile de management al riscului în domeniul calităţii se desfăşoară în cadrul unor echipe multidisciplinare. Atunci când se formează echipele, acestea trebuie să includă experţi din domeniile corespunzătoare (de ex. din departamentul pentru calitate, cel de dezvoltare, mecanică, de reglementare, operaţii de producţie, vânzări şi marketing, juridic, statistic şi clinic) în afară de persoanele care cunosc procesul de management al riscului în domeniul calităţii.

Decidenţii trebuie:

- Să îşi asume responsabilitatea pentru coordonarea managementului riscului în domeniul calităţii transversal prin diferite funcţiuni şi departamente ale organizaţiei; şi
- Să se asigure de definirea, implementarea şi evaluarea procesului de management al riscului în domeniul calităţii precum şi de disponibilitatea resurselor adecvate.

4.2 Declanşarea procesului de management al riscului în domeniul calităţii

Managementul riscului în domeniul calităţii trebuie să cuprindă procese sistematice proiectate în vederea coordonării, facilitării şi îmbunătăţirii calităţii ştiinţifice a deciziilor referitoare la risc. Printre etapele posibile ale demersului de iniţiere şi proiectare a unui proces de management al riscului în domeniul calităţii sunt următoarele:

- definirea problemei şi/sau a riscului, precum şi formularea de ipoteze pertinente pentru identificarea potenţialului de risc
- strângerea de informaţii de bază şi/sau de date cu privire la potenţialul pericol, risc sau impact asupra sănătăţii publice relevante pentru estimarea riscului;
- identificarea unui lider şi a resurselor necesare;
- specificarea unor termene, a tipului de rezultate aşteptate şi a nivelului adecvat de luare a deciziilor pentru procesul de management al riscului.

4.3 Estimarea riscului

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

Estimarea riscului în domeniul calităţii debutează cu descrierea unei probleme bine definite sau a unui aspect de risc. Dacă riscul este bine definit, este mai uşor de identificat un instrument adecvat de management al riscului (vezi exemplele din secţiunea 5) şi tipurile de informaţii 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 desfăşoare cum trebuie?
2. Ce probabilitate există ca lucrurile să nu se desfăşoare cum trebuie?
3. Care sunt consecinţele (gravitatea)?

Identificarea riscului constă din utilizarea sistematică a informaţiilor pentru identificarea pericolelor care se pot atribui problemei de risc sau caracterizarea problemei. Informaţiile pot include date istorice, analize teoretice, opinii informate şi temeri ale părţilor interesate. Identificarea riscului se referă la întrebarea „Ce ar putea să nu se desfăşoare cum trebuie?”, şi include identificarea posibilelor consecinţe. Aceasta constituie baza pentru următoarele etape ale procesului de management al riscului în domeniul calităţii.

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

Evaluarea riscului realizează o comparaţie între riscul identificat şi analizat şi 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 şi precizarea unor surse logice de incertitudine sporesc încrederea în rezultat şi/sau ajută la identificarea limitărilor acestuia. Incertitudinea este rezultatul combinaţiei dintre cunoaşterea incompletă a unui proces şi variabilitatea prevăzută sau neprevăzută a acestuia. Printre sursele tipice de incertitudine sunt lacunele cunoaşterii ştiinţifice, ale ştiinţei farmaceutice şi de înţelegere a procesului, sursele generatoare de inconveniente (de ex. modurile în care poate eşua un proces, sursele de variabilitate) şi 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 definiţi 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 consecinţe specifice, pornind de la un set de condiţii generatoare de risc. Estimarea cantitativă a riscului este deci utilă pentru câte o consecinţă luată separat. În mod alternativ, unele instrumente de management al riscului utilizează o măsură de risc relativ pentru combinarea mai multor nivele de gravitate şi probabilitate şi obţinerea 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 şi/sau acceptării riscurilor. Scopul controlului riscului este de a **reduce** riscul la un nivel acceptabil. Pentru a înţelege nivelul optim de control al riscului, decidenţii pot utiliza procese diferite, printre care şi 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 şi resurse?
- Controlul riscurilor identificate generează noi riscuri?

Reducerea riscului se concentrează pe procesele de micşorare sau evitare a riscului în domeniul calităţii atunci când acesta depăşeşte un nivel specificat (acceptabil) (vezi Figura 1). Reducerea riscului poate consta din acţiuni de reducere şi probabilităţii de apariţie a aspectului nociv. Procesele care îmbunătăţesc posibilitatea de depistare a pericolelor şi riscurilor în domeniul calităţii pot fi utilizate şi în cadrul strategiei de control al riscului. Punerea în practică a măsurilor de reducere a riscului poate genera noi riscuri în sistem sau accentua importanţa 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 şi 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 şi cele mai bune practici de management al riscului în domeniul calităţii să nu elimine în totalitate riscul. În astfel de condiţii, se poate conveni că s-a aplicat o strategie adecvată de management al riscului în domeniul calităţii şi că riscul în domeniul calităţii este redus la un nivel specificat (acceptabil). Acest nivel acceptabil (specificat) depinde de mulţi parametri şi trebuie decis de la caz la caz.

4.5 Comunicarea riscului

Comunicarea riscului reprezintă schimbul de informaţii cu privire la risc şi gestionarea acestuia între decidenţi şi alţii. Părţile pot comunica în orice etapă a procesului de management al riscului (vezi săgeţile punctate din Figura 1). Rezultatul procesului de management al riscului în domeniul calităţii trebuie comunicat şi documentat adecvat (vezi săgeţile cu linie neîntreruptă din Figura 1). Comunicările se pot referi la schimburile dintre părţile interesate; de ex. autorităţi de reglementare şi industrie, industrie şi pacient, cele din cadrul unei companii, industrie sau autoritate de reglementare etc. Informaţiile incluse pot avea legătură cu existenţa, natura, forma, probabilitatea, gravitatea, acceptabilitatea, controlul, tratarea, caracterul depistabil sau alte aspecte ale riscului în domeniul calităţii. Acceptarea riscului nu necesită întotdeauna realizarea

unei comunicări. Între industrie şi autorităţile de reglementare, comunicarea care implică decizii referitoare la managementul riscului în domeniul calităţii se poate realiza prin canalele existente conform specificărilor din reglementări şi ghiduri.

4.6 Reexaminarea riscului

Managementul riscului trebuie să fie un demers permanent al procesului de management al calităţii. 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 ecuaţie noile cunoştinţe şi experienţe. După declanşarea procesului de management al riscului, acesta trebuie să fie aplicat în continuare asupra unor evenimente cu posibil impact asupra deciziei iniţiale de management al riscului, indiferent dacă aceste evenimente sunt planificate (de ex. rezultate ale evaluării produsului, ale inspecţiilor, auditurilor şi controlului schimbărilor) sau neplanificate (de ex. cauza primară descoperită în urmare a investigării eşecurilor, retrageri). Frecvenţa oricărei reexaminări trebuie să se bazeze pe nivelul de risc. Reexaminarea riscului poate presupune reconsiderarea deciziilor de acceptare a riscului (secţiunea 4.4).

5. Metodologia de management al riscului

Managementul riscului în domeniul calităţii asigură un suport ştiinţific şi practic pentru luarea deciziilor. Acesta asigură metode documentate, transparente şi reproductibile pentru realizarea etapelor procesului de management al riscului în domeniul calităţii pe baza cunoştinţelor curente despre evaluarea probabilităţii, gravităţii şi uneori a caracterului depistabil al riscului.

În mod tradiţional, riscurile din domeniul calităţii au fost evaluate şi gestionate într-o gamă diversă de modalităţi neoficiale (proceduri empirice şi/sau interne) bazate de exemplu pe compilaţia de observaţii, tendinţe şi alte informaţii. Astfel de abordări continuă să furnizeze informaţii utile care ar putea fi de folos în rezolvarea de reclamaţii, neconformităţi de calitate, deviaţii şi alocarea resurselor.

În plus, industria farmaceutică şi autorităţile de reglementare pot evalua şi gestiona riscul folosind instrumente recunoscute de management al riscului şi/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 şi capitolul 8):

- metode de facilitare a managementului riscului de bază (diagrame de flux, foi de verificare etc.);
- analiza efectelor modalităţilor de eşec (FMEA);
- analiza efectelor şi caracterului critic al modalităţilor de eşec (FMECA);
- analiza arborelui eşecului (FTA);
- analiza pericolelor şi punctele critice de control (HACCP);
- analiza operabilităţii eşecului (HAZOP)
- analiza pericolelor preliminare (PHA);
- ierarhizarea şi filtrarea riscurilor;
- instrumente statistice de sprijin.

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

Gradul de rigurozitate şi formalizare ale managementului riscului în domeniul calităţii trebuie să reflecte cunoştinţele disponibile şi trebuie să fie proporţionale cu complexitatea şi/sau nivelul critic al problemei cărora li se adresează.

6. Integrarea managementului riscului în domeniul calităţii în industrie şi operaţii de reglementare

Operaţii

Managementul riscului în domeniul calităţii este un proces care sprijină deciziile luate pe baze ştiinţifice şi practice atunci când este integrat în sistemul calităţii (vezi Anexa II). Aşa cum s-a subliniat în introducere, utilizarea corectă a managementului în domeniul calităţii nu anulează obligaţia industriei de a respecta cerinţele de reglementare. Totuşi, un management eficient al riscului în domeniul calităţii poate facilita luarea unor decizii mai bune şi mai informate, poate asigura în mai mare măsură autorităţile de reglementare în ceea ce priveşte capacitatea companiei de a rezolva riscurile posibile şi poate influenţa pozitiv amploarea şi nivelul de supraveghere directă din partea autorităţii de reglementare. În plus, managementul riscului în domeniul calităţii poate uşura utilizarea mai eficientă a resurselor de către toate părţile.

Instruirea personalului angajat atât în industrie cât şi în cadrul autorităţilor de reglementare cu privire la procesele de management al riscului în domeniul calităţii asigură o mai bună înţelegere a proceselor decizionale şi dă încredere în rezultatele managementului riscului în domeniul calităţii.

Managementul riscului în domeniul calităţii trebuie integrat în operaţiile existente şi trebuie documentat adecvat. Anexa II oferă exemple de situaţii în care utilizarea procesului de management al riscului în domeniul calităţii poate asigura informaţii care pot fi utilizate apoi într-o gamă diversă de operaţii farmaceutice. Aceste exemple au exclusiv scop ilustrativ iar lista nu trebuie considerată definitivă sau exhaustivă. Exemplele nu au scopul de a institui noi cerinţe faţă de cerinţele reglementărilor actuale.

Exemple pentru industrie şi operaţii de reglementare (vezi Anexa II):

- managementul calităţii

Exemple pentru operaţii şi activităţi din industrie (vezi Anexa II):

- dezvoltare
- loc de producţie, echipament şi utilităţi
- gestionarea materialelor
- producţie
- control de laborator şi testarea stabilităţii
- ambalare şi etichetare

Exemple pentru operaţiile de reglementare (vezi Anexa II)

- activităţi de inspecţie şi evaluare

În timp ce deciziile de reglementare vor continua să se ia pe baze regionale, înţelegerea şi aplicarea comună a principiilor de management al riscului în domeniul calităţii pot duce la o mai mare încredere reciprocă şi pot promova luarea unor decizii mai unitare între autorităţile de reglementare pe baza aceloraşi informaţii. Această colaborare poate fi importantă în dezvoltarea de politici şi ghiduri care să integreze şi să sprijine practicile de management al riscului în domeniul calităţii.

7. Definiţii

Decident/Decidenţi – persoană/persoane care dispune/dispun de competenţă şi autoritate pentru luarea de decizii corecte şi la timp în domeniul managementului riscului

Caracter depistabil – capacitatea de a descoperi sau determina existenţa, prezenţa sau realitatea unui pericol

Fenomen nociv – deteriorarea sănătăţii, inclusiv cea determinată de pierderea calităţii sau disponibilităţii medicamentului

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

Ciclul de viaţă al medicamentului – toate fazele din viaţa unui medicament, de la dezvoltarea iniţială, trecând prin punerea pe piaţă şi până la încetarea fabricaţiei medicamentului

Calitate – nivelul la care un set intrinsec de proprietăţi ale produsului, sistemului sau procesului se conformează cerinţelor (vezi definiţia ICH Q6a în special în ceea ce priveşte „calitatea" unei substanţe active sau a unui medicament)

Managementul riscului în domeniul calităţii – un proces sistematic de evaluare, control, comunicare şi reexaminare a riscurilor cu privire la calitatea medicamentului pe parcursul ciclului său de viaţă

Sistem de calitate – suma tuturor aspectelor unui sistem care implementează politica de calitate şi asigură realizarea obiectivelor calităţii

Cerinţe – necesităţile implicite sau explicite sau aşteptările pacienţilor sau ale reprezentanţilor acestora (de ex. profesionişti din domeniul sănătăţii, autorităţi de reglementare şi legiuitori). În acest document, termenul de „cerinţă" se referă nu numai la cele statutare, legislative sau de reglementare dar şi la nevoi şi aşteptări.

Risc – combinaţia dintre probabilitatea de apariţie a fenomenului nociv şi 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 informaţiei pentru a sprijini luarea deciziei de risc în cadrul procesului de management al riscului. Constă în identificarea pericolelor şi analiza şi evaluarea riscurilor asociate cu expunerea la aceste pericole.

Comunicarea riscului – împărtăşirea informaţiei referitoare la risc şi management al riscului între decident şi alte părţi interesate

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

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

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

Managementul riscului – aplicarea sistematică a politicilor, procedurilor şi practicilor de management al riscului pentru sarcinile de estimare, control, comunicare şi reexaminare a riscului

Reducerea riscului – acţiunile întreprinse pentru reducerea probabilităţii de apariţie a fenomenului nociv şi gravitatea acestuia

Reexaminarea riscului – reexaminarea sau monitorizarea rezultatelor procesului de management al riscului luând în calcul (dacă este cazul) noi cunoştinţe şi experienţe privitoare la risc

Gravitate – o măsură a consecinţelor posibile ale pericolului

Parte interesată – orice individ, grup sau organizaţie care pot influenţa, suferi influenţa sau se pot percepe ei însuşi ca fiind afectaţi de risc. Decidenţii pot fi şi părţi interesate. În scopul acestui ghid, principalele părţi interesate sunt pacienţii, profesioniştii din domeniul sănătăţii, autorităţile de reglementare şi industria

Tendinţă – un termen statistic care se referă la direcţia sau frecvenţa 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 şi instrumente de management al riscului

Această anexă a fost elaborată pentru a oferi o prezentare generală şi documente de referinţă cu privire la unele dintre instrumentele principale pe care industria sau autorităţile de reglementare să le poată utiliza în managementul riscului în domeniul calităţii. Documentele de referinţă au fost incluse pentru a sprijini acumularea cât mai multor cunoştinţe şi 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 situaţii anume care necesită o procedură de management al riscului în domeniul calităţii.

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 şi facilitarea deciziilor sunt:

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

I.2 Analiza efectelor modalităţilor de eşec (FMEA)

FMEA (vezi IEC 60812) asigură evaluarea potenţialelor eşecuri ale proceselor precum şi posibilul efect al acestora asupra rezultatelor şi/sau performanţei medicamentului. Odată stabilite modalităţile de eşec, se poate recurge la căi de reducere a riscului pentru eliminarea, limitarea, reducerea sau controlul eşecurilor potenţiale. FMEA se bazează pe înţelegerea medicamentului şi a procesului. FMEA constă din divizarea metodică a analizei unor procese complexe în paşi care pot fi gestionaţi. Este un instrument eficace de sintetizare a celor mai importante modalităţi de eşec, a factorilor care produc astfel de eşecuri precum şi a efectelor probabile ale unor astfel de eşecuri.

Domenii posibile de utilizare

FMEA poate fi utilizată în scopul prioritizării riscurilor şi al monitorizării eficacităţii activităţilor de control al riscului.

FMEA se poate aplica la echipamente şi facilităţi şi se poate utiliza în scopul analizării unei operaţii de fabricaţie şi a efectelor acesteia asupra produsului sau procesului. Prin aceasta se identifică elementele/operaţiile 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.2 Analiza efectelor şi a nivelului critic al modalităţilor de eşec (FMECA)

FMEA poate fi extinsă astfel încât să încorporeze o analiză a gradului de gravitate a consecinţelor, probabilitatea apariţiei acestora şi caracterul lor depistabil, transformându-se astfel într-o Analiză a efectelor şi nivelului critic al modalităţilor de eşec (FMECA; vezi IEC 60812). Pentru efectuarea unei astfel de analize, trebuie stabilite specificaţiile medicamentului sau procesului. FMECA poate identifica în ce loc poate fi nevoie de acţiune preventivă suplimentară pentru micşorarea riscurilor.

Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare

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

1.4 Analiza arborelui de eşec (FTA)
Instrumentul FTA (vezi IEC 61025) este o abordare care presupune eşec în funcţionarea unui produs sau proces. Acest instrument evaluează pe rând eşecurile sistemului (sau subsistemului), putând în acelaşi timp şi combina cauze multiple de eşec prin identificarea lanţurilor cauzale. Rezultatele sunt reprezentate sub forma unui arbore al modalităţilor de eşec. La fiecare nivel al arborelui, combinaţiile de modalităţi de eşec sunt descrise cu ajutorul operatorilor logici (ŞI, SAU etc.). FTA se bazează pe înţelegerea de către experţi 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 eşecului. FTA poate fi utilizată în investigarea reclamaţiilor sau a deviaţiilor pentru a înţelege pe deplin cauza de bază a acestora şi pentru a se asigura faptul că îmbunătăţirile prevăzute vor rezolva în totalitate problema şi nu vor crea altă problemă (de ex. rezolvarea unei probleme provoacă o altă problemă). Analiza arborelui de eşec este un instrument eficient pentru evaluarea modalităţii în care mai mulţi factori afectează problema dată. Rezultatul FTA include o reprezentare vizuală a modalităţilor de eşec. Metoda este utilă atât pentru evaluarea riscului cât şi pentru dezvoltarea de programe de monitorizare.

I.5. Analiza pericolelor şi punctelor critice de control (HACCP)
HACCP este un instrument sistematic, proactiv şi preventiv care asigură calitatea, temeinicia şi siguranţa produsului (vezi Seria de Rapoarte Tehnice OMS nr. 908, 2003 Anexa 7). Este o abordare structurată care aplică principii tehnice şi ştiinţifice pentru analizarea, evaluarea, prevenirea şi controlul riscurilor sau consecinţei/consecinţelor nedorite ale pericolului determinat/pericolelor determinate de proiectarea, dezvoltarea, producerea şi utilizarea medicamentelor.
HACCP constă din următoarele şapte etape:

(1) efectuarea unei analize a pericolelor şi 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 acţiunilor corective care trebuie efectuate atunci când monitorizarea indică faptul că punctele critice de control nu sunt controlate;
(6) stabilirea sistemului care verifică funcţionarea 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 şi gestiona riscurile asociate cu pericolele fizice, chimice şi biologice (inclusiv contaminarea microbiologică).
HACCP este foarte utilă în situaţiile în care înţelegerea medicamentului sau a procesului sunt suficient de cuprinzătoare pentru a sprijini identificarea punctelor critice de control. Analiza HACCP are ca rezultat informaţie de management al riscului care uşurează monitorizarea punctelor critice nu numai în procesul de fabricaţie dar şi în alte faze ale ciclului de viaţă.

I.6 Analiza operabilităţii pericolelor (HAZOP)
HAZOP (vezi IEC 61882) se bazează pe o teorie conform căreia evenimentele de risc sunt cauzate de deviaţii de la intenţiile proiectului sau scopurile de operare. Este o tehnică sistematică de brainstorming în vederea identificării pericolelor, prin folosirea aşa-numitelor „cuvinte-ghid”. „Cuvintele – ghid” (de ex. „Nu”, „Mai mult”, „Altul decât”, „Parte din” etc.) sunt aplicate parametrilor relevanţi (de ex. contaminare, temperatură)

pentru a ajuta la identificarea potenţialelor deviaţii de la utilizarea normală sau intenţiile proiectului. Adeseori se lucrează cu o echipă de persoane cu experienţă care acoperă domeniul de proiectare a procesului sau medicamentului şi pe cel al aplicării acestuia.

Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare

HAZOP se poate aplica proceselor de fabricaţie, inclusiv fabricării şi formulării pe bază de contract cât şi furnizorilor, echipamentelor şi facilităţilor din amonte aflaţi în legătură cu substanţa activă şi cu medicamentul. În industria farmaceutică a fost utilizată în principal şi pentru evaluarea pericolelor privind siguranţa procesului. Ca şi în cazul HACCP, rezultatul analizei HAZOP este o listă de operaţii critice pentru managementul riscului. Aceasta uşurează monitorizarea regulată a punctelor critice în procesul de fabricaţie.

I.7 Analiza preliminară a pericolului (PHA)

PHA este un instrument de analiză care se bazează pe aplicarea experienţelor şi cunoştinţelor anterioare deţinute cu privire la un pericol sau eşec în vederea identificării unor pericole viitoare, a situaţiilor periculoase şi a evenimentelor posibil nocive, precum şi pentru estimarea probabilităţii de apariţie a acestora raportat la o anumită activitate, facilitate, medicament sau sistem. Instrumentul constă din următoarele: 1) identificarea posibilităţilor de apariţie a evenimentului de risc, 2) analiza calitativă a nivelului posibilei afectări sau deteriorări a sănătăţii care ar putea rezulta şi 3) o clasificare relativă a pericolelor prin utilizarea unei combinaţii între gravitate şi probabilitatea de apariţie şi 4) identificarea posibilelor măsuri de remediere.

Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare

PHA poate fi utilă în cazul analizei sistemelor existente sau al stabilirii priorităţilor în situaţia în care condiţiile împiedică utilizarea altor tehnici de mai mare amploare. Metoda poate fi utilizată totodată la proiectarea medicamentului, a procesului sau a fabricii precum şi pentru evaluarea tipurilor de pericole privitoare la tipul general de medicament produs, apoi pentru clasa de medicamente şi în final pentru medicamentul în cauză. PHA se foloseşte cel mai adesea pe parcursul primelor etape ale dezvoltării unui proiect, când există puţine informaţii cu privire la detaliile proiectului sau la procedurile de operare; de aceea, metoda se foloseşte 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 secţiune.

I.8 Clasificarea şi filtrarea riscurilor

Clasificarea şi filtrarea riscurilor este o metodă pentru compararea şi clasificarea riscurilor. Clasificarea riscurilor care privesc sistemele complexe necesită în mod tipic evaluarea unor factori cantitativi şi 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 implicaţi în riscul respectiv. Aceşti factori sunt combinaţi 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 şi filtrare a riscului poate fi utilizată de autorităţile de reglementare sau de industrie pentru prioritizarea locurilor de fabricaţie în vederea efectuării inspecţiilor/auditurilor. Metodele de clasificare a riscurilor sunt în special utile în situaţiile în care portofoliul de riscuri şi al consecinţelor care trebuie gestionate sunt

diverse şi dificil de comparat folosind un singur instrument. Clasificarea riscurilor este utilă când managementul doreşte o evaluare atât calitativă cât şi cantitativă a riscurilor în cadrul aceluiaşi cadru organizaţional.

I.9 Instrumente statistice ajutătoare

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

(i) Grafice de control, de exemplu:
- grafice de acceptare a controlului (vezi ISO 7966)
- grafice de control cu medie aritmetică şi 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 capabilitate a procesului

Anexa II: Posibile aplicaţii ale managementului riscului în domeniul calităţii

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

II.1 Managementul riscului în domeniul calităţii ca parte componentă a managementului integrat al calităţii

Justificare

În vederea revizuirii interpretărilor şi aplicării curente a cerinţelor autorităţii de reglementare

În vederea stabilirii necesităţii PSO şi/sau a elaborării de conţinutului PSO, al ghidurilor etc.

Instruire şi educaţie

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

Pentru a identifica tipul de instruire, experienţă, calificare precum şi capacităţile fizice care permit personalului să efectueze o operaţie în condiţii de siguranţă a realizării şi fără un impact advers asupra calităţii produsului.

Neconformităţi de calitate

Pentru a asigura baza de identificare, evaluare şi comunicare a posibilului impact asupra calităţii al unei neconformităţi suspectate de calitate, a unei reclamaţii, tendinţe, deviaţii, investigaţii, rezultat în afara specificaţiei etc.

Pentru a facilita comunicarea riscului şi a stabili acţiunea adecvată de remediere a unei neconformităţi importante a medicamentului, împreună cu autorităţile de reglementare (de ex. retragere)**.**

Auditare/inspecţie

Pentru a defini frecvenţa şi scopul auditurilor, atât interne cât şi externe, ţinând cont de factori precum:

- cerinţele legale existente;
- statutul general privind conformitatea şi istoricul companiei sau facilităţii
- soliditatea activităţilor companiei în domeniul managementului riscului
- complexitatea locului de fabricaţie
- complexitatea procesului de fabricaţie;
- complexitatea medicamentului şi importanţa sa terapeutică
- numărul şi importanţa neconformităţilor de calitate (de ex. retragere)
- rezultatele auditurilor/inspecţiilor anterioare;
- modificări majore operate la clădiri, echipamente, procese, personalul cheie
- experienţa în fabricarea medicamentului (de ex. frecvenţa, volumul, numărul de serii)
- rezultatele testărilor efectuate de laboratoarele oficiale de control

Reexaminarea periodică

Pentru selectarea, evaluarea şi interpretarea tendinţelor rezultate din datele care privesc analiza calităţii produsului

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

Managementul schimbării/ controlul schimbării

Pentru gestionarea schimbărilor pe baza cunoştinţelor şi informaţiilor acumulate în timpul dezvoltării farmaceutice şi în timpul fabricaţiei

Pentru evaluarea impactului schimbărilor asupra disponibilităţii medicamentului finit

Pentru evaluarea impactului asupra calităţii produsului cauzat de schimbările operate la facilităţi, de modificarea echipamentului, materialului, procesului de fabricaţie sau al transferului tehnic.

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

Perfecţionarea continuă

Pentru a sprijini perfecţionarea continuă în cadrul proceselor pe tot parcursul duratei de viaţă a produsului

II.2 Managementul riscului în domeniul calităţii în cadrul operaţiilor autorităţii de reglementare

Activităţi de inspecţie şi evaluare

Pentru a sprijini alocarea de resurse, inclusiv, de ex., în domeniul planificării şi frecvenţei inspecţiei precum şi în sprijinul stabilirii nivelului inspecţiei şi evaluării (vezi secţiunea „Audit” din Anexa II.1)

Pentru a evalua importanţa, de exemplu, a neconformităţilor de calitate, a potenţialelor retrageri şi a deficienţelor constatate de inspector

Pentru a stabili necesitatea unei inspecţii de urmărire din partea autorităţii de reglementare precum şi tipul acesteia

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

Pentru evaluarea impactului variaţiilor sau al schimbărilor propuse

Pentru identificarea riscurilor care trebuie comunicate între inspectori şi evaluatori pentru facilitarea unei mai bune înţelegeri 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 calităţii ca parte componentă a dezvoltării

Pentru proiectarea unui produs de calitate şi a unui proces de fabricaţie care să conducă în mod constant la realizarea performanţei dorite a medicamentului (vezi ICH Q8)

Pentru perfecţionarea cunoştinţelor cu privire la performanţa medicamentului raportat la o sferă largă de caracteristici ale materialului (de ex. distribuţia mărimii particulelor, conţinutul în umiditate, proprietăţile de curgere), opţiunile de prelucrare şi parametrii de proces.

Pentru evaluarea caracteristicilor esenţiale ale materiilor prime, solvenţilor, substanţelor farmaceutice active (SFA), excipienţilor sau materialelor de ambalare

Pentru stabilirea specificaţiilor adecvate, identificarea parametrilor critici de proces şi stabilirea controalelor din timpul procesului (folosind de ex. informaţii obţinute pe parcursul studiilor de dezvoltare farmaceutică referitoare la semnificaţia clinică a caracteristicilor de calitate şi la capacitatea de controlare a acestora în timpul prelucrării)

Pentru reducerea variabilităţii caracteristicilor de calitate:

- reducerea neconformităţilor produsului şi materialelor
- reducerea deficienţelor de fabricaţie

Pentru evaluarea necesităţii unor studii suplimentare (de ex. bioechivalenţă, stabilitate) în legătură cu actualizarea şi transferul tehnologic.

Pentru utilizarea conceptului de „spaţiu de proiectare" (vezi ICH Q8)

II.4 Managementul riscului în domeniul calităţii pentru facilităţi, echipamente şi utilităţi
Proiectarea facilităţilor/echipamentului
Pentru stabilirea zonelor adecvate în momentul proiectării de clădiri şi facilităţi, de ex.

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

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

Pentru a stabili care sunt utilităţile adecvate (de ex. abur, gaze, sursă de electricitate, aer comprimat, încălzire, ventilaţie şi aer condiţionat (IVAC), apă)

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

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

Pentru protejarea mediului (de ex. personal, potenţial de contaminare încrucişată) de pericolele legate de medicamentul fabricat

Calificarea facilităţilor/echipamentului/utilităţilor
Pentru stabilirea scopului şi amplorii calificării facilităţilor, clădirilor şi echipamentului de fabricaţie şi/sau a instrumentelor de laborator (inclusiv metodele adecvate de calibrare)

Curăţarea echipamentului şi controlul mediului înconjurător
Pentru diferenţierea eforturilor şi deciziilor în funcţie de scopul utilizării (de ex. de unică folosinţă spre deosebire de folosinţă multiplă, producţia pe serii sau continuă)
Pentru stabilirea limitelor acceptabile (specificate) ale validării curăţeniei

Calibrare/întreţinere preventivă
Pentru stabilirea de programe adecvate de calibrare şi întreţinere

Sisteme computerizate şi echipamente controlate de computer
Pentru selectarea proiectului de hardware şi software (de ex. modular, structurat, toleranţa la defecte)

Pentru stabilirea nivelului de validare, de ex.
- identificarea parametrilor critici pentru performanţă
- selectarea cerinţelor şi proiectului
- revizuirea codurilor
- extinderea testărilor şi metodele de testare
- încrederea in înregistrările şi semnăturile electronice

II.5 Managementul riscului în domeniul calităţii ca parte componentă a managementului materialelor
Repartizarea şi evaluarea furnizorilor şi fabricanţilor sub contract
Pentru asigurarea unei evaluări cuprinzătoare a furnizorilor şi fabricanţilor sub contract (de ex. auditare, acorduri cu furnizorii cu privire la aspectele de calitate)

Materie primă
Pentru evaluarea diferenţelor şi posibilelor riscuri în domeniul calităţii asociate cu variabilitatea materiilor prime (de ex., vechime, calea de sinteză)

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

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

Condiţii de depozitare, logistică şi distribuţie
Pentru evaluarea gradului de adecvare a măsurilor luate pentru asigurarea întreţinerii condiţiilor adecvate de depozitare şi transport (de ex. temperatură, umiditate, modelul recipientului)

Pentru a stabili ce efect au discrepanţele în condiţiile de depozitare şi transport asupra calităţii produsului (de ex. managementului lanţului rece) în legătură cu alte ghiduri ICH

Pentru a menţine infrastructura (de ex. capacitatea de a asigura condiţii de expediere adecvate, depozitare intermediară, manipularea materialelor periculoase şi a substanţelor controlate, trecerea prin vamă)
Pentru a furniza informaţii care să asigure disponibilitatea medicamentelor (de ex. clasificarea riscurilor lanţului de distribuţie)

II.6 Managementul riscului în domeniul calităţii ca parte componentă a producţiei
Validare
Pentru identificarea scopului şi a amplorii activităţilor de verificare, calificare şi validare (de ex. metode analitice, procese, echipamente şi metode de curăţare)

Pentru stabilirea amplorii activităţilor de urmărire (de ex. prelevare, monitorizare şi revalidare)

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

Prelevarea şi testarea pe parcursul procesului
Pentru evaluarea frecvenţei şi amplorii testării pe parcursul procesului (de ex. pentru a justifica testarea redusă în condiţii controlate dovedite)

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

Planificarea producţiei
Pentru stabilirea unei planificări adecvate a producţiei (de ex. secvenţe de proces de fabricaţie dedicate, în campanie sau concurente)

II.7 Managementul riscului în domeniul calităţii ca parte componentă a controlului de laborator şi a studiilor de stabilitate
Rezultate în afara specificaţiei
Pentru identificarea cauzelor potenţiale şi a acţiunilor corective în timpul investigaţiei rezultatelor în afara specificaţiei

Perioadă de retestare/dată de expirare
Pentru evaluarea caracterului adecvat al condiţiilor de depozitare şi testare a produselor intermediare, excipienţilor şi materiilor prime

II.8 Managementul riscului în domeniul calităţii ca parte componentă a ambalării şi 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 potenţialului de amestecare între etichete de medicamente diferite, inclusiv între versiuni diferite ale aceleiaşi etichete.

Sistemul Calităţii în Domeniul Farmaceutic (ICH Q10)

Ghidul tripartit armonizat al Conferinţei Internaţionale de Armonizare (ICH)

Cuprins

1. Sistemul calităţii în domeniul farmaceutic 3
1.1. Introducere 3
1.2. Domeniu de aplicare 3
1.3. Relaţia ICH Q10 cu cerinţele BPF regionale, standardele ISO şi ICH Q7 4
1.4. Relaţia ICH Q10 cu modalităţile de reglementare 4
1.5. Obiectivele ICH Q10 5
1.6. Facilitatori: managementul cunoaşterii şi managementul riscului în domeniul calităţii …….....5
1.7. Consideraţii privind proiectarea şi conţinutul 6
1.8. Manualul Calităţii 6
2. Responsabilitatea conducerii 6
2.1. Angajamentul conducerii 6
2.2. Politica de calitate 7
2.3. Planificarea calităţii 7
2.4. Gestionarea resurselor 8
2.5. Comunicarea internă 8
2.6. Analiza realizata de conducere 8
2.7. Managementul activităţilor contractate şi a materialelor achiziţionate 8
2.8. Managementul schimbării dreptului de proprietate asupra produsului 9
3. Îmbunătăţirea continua a performanţei procesului şi calităţii produsului..9
3.1. Obiectivele etapelor ciclului de viaţă 9
3.2. Elementele sistemului calităţii in domeniul farmaceutic 10
4. Continua îmbunătăţire a sistemului calităţii in domeniul farmaceutic ….13
4.1. Analiza realizata de conducere asupra sistemului calităţii in domeniul farmaceutic 14
4.2. Monitorizarea factorilor interni şi externi cu impact asupra sistemului calităţii in domeniul farmaceutic 14
4.3. Rezultatele analizei şi monitorizării realizate de conducere 14
5. Glosar …….....14
Anexa 1 17
Anexa 2 …….....18

1. Sistemul calităţii în domeniul farmaceutic

1.1. Introducere

Acest document stabileşte un nou ghid tripartit ICH, care prezintă un model de sistem eficient de management al calităţii în industria farmaceutică, aşa numitul Sistem al Calităţii în Domeniul Farmaceutic. Pe parcursul acestui ghid, termenul „sistem al calităţii în domeniul farmaceutic" se referă la modelul prezentat în ICH Q10.

ICH Q10 descrie un model cuprinzător de sistem eficace al calităţii în domeniul farmaceutic, care se bazează pe conceptele Organizaţiei Internaţionale de Standardizare (ISO) privind calitatea, include reglementările privind Buna Practică de Fabricaţie (BPF) aplicabile şi completează ICH Q8 „Dezvoltarea Farmaceutică"şi ICH Q9 „Managementul riscului în domeniul calităţii". ICH Q10 este un model de sistem al calităţii în domeniul farmaceutic, care poate fi implementat în cursul diferitelor etape ale ciclului de viaţă a produsului. Cea mai mare parte a conţinutului documentului ICH Q10 aplicabil locurilor de fabricaţie este specificată în mod curent în cerinţele BPF aplicabile la nivel regional. ICH Q10 nu este menit intenţionează să creeze noi aşteptări faţă de cerinţele de reglementare actuale şi, în consecinţă, conţinutul ICH Q10 suplimentar cerinţelor regionale BPF curente este opţional.

ICH Q10 demonstrează sprijinirea de către industrie şi autorităţile de reglementare a unui sistem eficace al calităţii în domeniul farmaceutic, în vederea sporirii calităţii şi disponibilităţii globale a medicamentelor în interesul sănătăţii publice. Implementarea ICH Q10 pe parcursul ciclului de viaţă a produsului trebuie să uşureze inovarea şi continua optimizare şi să consolideze legătura dintre dezvoltarea farmaceutică şi activităţile de fabricaţie.

1.2. Domeniu de aplicare

Acest ghid se aplică sistemelor care sprijină dezvoltarea şi fabricaţia substanţelor farmaceutice (cu alte cuvinte, a substanţelor farmaceutice active) şi medicamentelor, inclusiv a produselor de biotehnologie şi biologice, pe întregul parcurs al ciclului de viaţă a produsului.

Elementele documentului ICH Q10 trebuie aplicate într-un manieră adecvată şi proporţională fiecărei etape în parte din ciclul de viaţă a unui produs, recunoscând diferenţele dintre acestea şi diferitele obiective ale fiecărei etape (a se vedea Secţiunea 3).

În scopul acestui ghid, ciclul de viaţă a produsului include următoarele activităţi tehnice referitoare la produsele noi şi cele existente:

- Dezvoltarea farmaceutică;
  - Dezvoltarea substanţei active;
  - Dezvoltarea medicamentului finit (inclusiv recipientul/sistemul de închidere);
  - Fabricaţia medicamentelor pentru investigaţie clinică;
  - Dezvoltarea sistemului de livrare (unde este relevant);
  - Dezvoltarea procesului de fabricaţie şi extinderea;
  - Dezvoltarea metodei analitice.
- Transferul tehnologic
  - Transferuri ale unui produs nou de la etapa de dezvoltare până la fabricaţie;
  - Transferuri în cadrul sau între locuri de fabricaţie şi testare pentru produsele puse pe piaţă.
- Fabricaţia comercială
  - Achiziţia de materiale şi controlul acestora;
  - Prevederi privind facilităţile, utilităţile şi echipamentele;
  - Producţie (inclusiv ambalare şi etichetare);
  - Controlul calităţii şi asigurarea calităţii;
  - Eliberare;
  - Depozitare;
  - Distribuţie (inclusiv activităţi de distribuţie angro).
- Întreruperea producţiei
  - Păstrarea documentelor;

- Păstrarea probelor;
- Evaluarea continuă a produsului şi raportarea.

1.3 Relaţia ICH Q10 cu cerinţele BPF regionale, standardele ISO şi ICH Q7

Documentul ICH Q10 se bazează pe cerinţele BPF de la nivel regional, ghidul ICH Q7 „Buna practică de fabricaţie pentru substanţe farmaceutice active" şi ghidurile ISO privind sistemul de management al calităţii. Pentru atingerea obiectivelor descrise mai jos, ghidul ICH Q10 dezvoltă BPF prin descrierea unor elemente specifice ale sistemului calităţii şi responsabilităţi ale conducerii. ICH Q10 furnizează un model armonizat de sistem al calităţii în domeniul farmaceutic pe parcursul ciclului de viaţă a produsului, destinat utilizării împreună cu cerinţele BPF de la nivel regional.

Cerinţele BPF de la nivel regional nu se adresează explicit tuturor etapelor din ciclul de viaţă a produsului (de ex. Dezvoltarea). Elementele sistemului calităţii şi responsabilităţile conducerii descrise în acest ghid sunt menite sa încurajeze utilizarea abordărilor ştiinţifice şi bazate pe risc pentru fiecare etapă din ciclul de viaţă a produsului, promovând în acest fel continua optimizare pe parcursul întregului ciclu de viaţă a produsului.

1.4 Relaţia ICH Q10 cu modalităţile de reglementare

Modalităţile de reglementare referitoare la un anumit produs sau unitate de fabricaţie trebuie să fie proporţionale cu nivelul de înţelegere a produsului şi procesului, cu rezultatele managementului riscului în domeniul calităţii şi cu eficacitatea sistemului calităţii în domeniul farmaceutic. Atunci când este implementat, eficacitatea sistemului calităţii în domeniul farmaceutic poate fi în mod normal evaluată în cadrul unei inspecţii de reglementare la locul de fabricaţie. În Anexa 1 se prezintă eventualele oportunităţi de îmbunătăţire a modalităţilor de reglementare bazate pe cunoştinţele ştiinţifice şi 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 îmbunătăţesc cerinţele BPF de la nivel regional.

1.5.1 Realizarea produsului

În vederea stabilirii, implementării şi menţinerii unui sistem care să permită livrarea de produse cu caracteristici de calitate adecvate cerinţelor de îngrijire a pacienţilor, necesităţilor profesioniştilor în domeniul sănătăţii, ale autorităţii de reglementare (inclusiv conformitatea cu dosarul aprobat) şi ale altor clienţi interni şi externi.

1.5.2 Stabilirea şi ţinerea sub control

În vederea dezvoltării şi utilizării unor sisteme eficace de monitorizare şi control ale performanţei procesului şi calităţii produsului, asigurând astfel caracterul în permanenţă adecvat şi capabilitatea proceselor. Managementul riscului în domeniul calităţii poate fi util pentru identificarea sistemelor de monitorizare şi control.

1.5.3 Înlesnirea optimizării permanente

În vederea identificării şi implementării unor acţiuni adecvate de optimizare a calităţii produsului, proceselor, reducerea variabilităţii, inovarea şi îmbunătăţirea sistemului calităţii în domeniul farmaceutic, crescând în acest fel capacitatea de îndeplinire constantă a cerinţelor. Managementul riscului în domeniul calităţii poate fi util pentru identificarea şi stabilirea priorităţii zonelor de îmbunătăţire continuă.

1.6 Facilitatori: managementul cunoaşterii şi managementul riscului în domeniul calităţii

Utilizarea unui management al cunoaşterii şi a unui management al riscului în domeniul calităţii va permite unei companii să implementeze ICH Q10 în mod eficace şi cu succes. Aceşti

facilitatori vor uşura atingerea obiectivelor descrise în Secţiunea 1.5 de mai sus, punând la dispoziţie mijloacele necesare unor decizii referitoare la calitatea produsului, care să se bazeze pe cunoştinţele ştiinţifice şi pe risc.

1.6.1 Managementul cunoaşterii

Cunoaşterea produsului şi procesului trebuie gestionată de la etapa de dezvoltare, în cursul vieţii comerciale a produsului şi până la, inclusiv, întreruperea produsului, De exemplu, activităţile de dezvoltare care folosesc metode ştiinţifice asigură cunoaşterea produsului şi înţelegerea procesului. Managementul cunoaşterii constituie o metoda sistematică de achiziţionare, analiza, depozitare şi diseminare a informaţiilor referitoare la produse, procese de fabricaţie şi componente. Printre sursele de cunoaştere se pot enumera, fără a se limita însă la acestea, cunoştinţele anterioare (din domeniul public sau documentate intern); studiile de dezvoltare farmaceutică; activităţile de transfer tehnologic; studiile de validare de proces efectuate pe parcursul ciclului de viaţă a produsului; experienţa de fabricaţie; inovarea; optimizarea continuă; şi activităţile privitoare la managementul schimbării.

1.6.2 Managementul riscului în domeniul calităţii

Managementul riscului în domeniul calităţii constituie parte integrantă a unui sistem eficient al calităţii în domeniul farmaceutic. Acesta poate furniza o modalitate proactivă de identificare, evaluare ştiinţifică şi control al riscurilor posibile privitoare la calitate. Acesta uşurează îmbunătăţirea continuă a performanţei procesului şi calităţii produsului pe parcursul ciclului sau de viaţă. Documentul ICH Q9 furnizează principii şi exemple de instrumente de gestionare a riscului în domeniul calităţii, care pot fi aplicate diferitelor aspecte ale calităţii farmaceutice.

1.7 Consideraţii privind proiectarea şi conţinutul

(a) Proiectarea, organizarea şi documentarea unui sistem al calităţii în domeniul farmaceutic trebuie să fie bine structurate şi clare, astfel încât să uşureze realizarea unei înţelegeri comune şi aplicarea consecventă.

(b) Elementele ICH Q10 trebuie aplicate în manieră adecvată şi proporţionată fiecărei etape a ciclului de viaţă a produsului, recunoscând diferitele obiective şi cunoştinţe disponibile pentru fiecare etapă.

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

(d) Sistemul calităţii în domeniul farmaceutic trebuie să includă procese, resurse şi responsabilităţi corespunzătoare care să asigure calitatea activităţilor contractate în exterior şi a materialelor achiziţionate, conform prezentării din Secţiunea 2.7.

(e) Aşa cum se prezintă în Secţiunea 2, în cadrul sistemului calităţii în domeniul farmaceutic trebuie identificate responsabilităţile care revin conducerii .

(f) conform prezentării din Secţiunea 3, sistemul calităţii in domeniul farmaceutic trebuie să cuprindă următoarele elemente: monitorizarea performanţei procesului şi a calităţii produsului, acţiuni corective şi preventive, managementul schimbărilor şi analiza efectuata de conducere.

(g) În vederea monitorizării eficacităţii proceselor în cadrul sistemului calităţii în domeniul farmaceutic, trebuie identificaţi şi utilizaţi indicatori de performanţă, aşa cum sunt descrişi aceştia în Secţiunea 4.

1.8 Manualul calităţii

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

(a) Politica de calitate (a se vedea Secţiunea 2);

(b) Domeniul de aplicare a sistemului calităţii în domeniul farmaceutic;

(c) Identificarea proceselor sistemului calităţii în domeniul farmaceutic precum şi succesiunea, legăturile şi interdependenţele acestora. Hărţile de proces şi diagramele de flux pot constitui instrumente utile de facilitare a descrierii în manieră vizuală a proceselor sistemului calităţii în domeniul farmaceutic;

(d) Responsabilităţile conducerii în cadrul sistemului calităţii în domeniul farmaceutic (a se vedea Secţiunea 2).

2. Responsabilitatea conducerii

Conducerea este esenţială pentru stabilirea şi menţinerea angajării întregii companii cu privire la calitate precum şi pentru performanţa sistemului calităţii 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 calităţii în domeniul farmaceutic, în vederea atingerii obiectivelor şi definirii, comunicării şi implementării la nivel de companie a rolurilor, responsabilităţilor şi autorităţilor.

(b) Conducerea trebuie:

(1) să participe la proiectarea, implementarea, monitorizarea şi menţinerea unui sistem eficace al calităţii în domeniul farmaceutic;

(2) să dea dovadă de sprijin puternic şi vizibil pentru sistemul calităţii în domeniul farmaceutic şi să asigure implementarea acestuia în cadrul organizaţiilor respective;

(3) să asigure o comunicare promptă şi eficace precum şi existenţa unui proces de extindere, care să asigure transmiterea problemelor de calitate către nivelul corespunzător de management;

(4) să definească rolurile, responsabilităţile, autorităţile şi relaţiile interne individuale şi colective ale tuturor unităţilor organizaţionale legate de sistemul calităţii în domeniul farmaceutic. Să asigure comunicarea acestor interacţiuni către toate nivelele organizaţiei şi înţelese de acestea. Reglementările de la nivel regional impun existenţa unei unităţi/structuri independente de calitate, cu autoritate pentru îndeplinirea anumitor responsabilităţi ale sistemului calităţii în domeniul farmaceutic;

(5) să efectueze analize ale conducerii cu privire la performanţa procesului, calitatea produsului precum şi la sistemul calităţii în domeniul farmaceutic;

(6) să sprijine îmbunătăţirea 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 intenţiile generale şi direcţia companiei în ceea ce priveşte calitatea.

(b) Politica de calitate trebuie să includă intenţia de conformitate cu cerinţele de reglementare aplicabile şi să faciliteze optimizarea continuă a sistemului calităţii în domeniul farmaceutic.

(c) Politica de calitate trebuie comunicată personalului şi înţeleasă de acesta la toate nivelele companiei.

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

2.3 Planificarea calităţii

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

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

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

(d) Managementul trebuie să furnizeze resursele şi instruirea necesare in vederea realizării obiectivelor calităţii.

(e) Conform prezentării din secţiunea 4.1 a acestui document, trebuie stabiliţi indicatorii de performanţă care să măsoare progresul comparativ cu obiectivele calităţii şi care să fie monitorizaţi, comunicaţi regulat şi utilizaţi corespunzător.

2.4 Gestionarea resurselor

(a) Managementul trebuie să stabilească şi să furnizeze resurse (umane, financiare, materiale, facilităţi şi echipamente) adecvate în vederea implementării şi menţinerii unui sistem al calităţii în domeniul farmaceutic şi a îmbunătăţirii sale continue.

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

2.5 Comunicarea internă

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

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

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

2.6 Analiza realizata de conducere

(a) În vederea asigurării continuităţii caracterului corespunzător şi a eficacităţii sistemului calităţii în domeniul farmaceutic, managementul de la cel mai înalt nivel trebuie răspundă de administrarea acestuia prin intermediul analizei realizate de conducere.

(b) Aşa cum se descrie în Secţiunile 3 şi 4, managementul trebuie să evalueze concluziile analizelor periodice ale performanţei procesului, calităţii produsului şi a sistemului calităţii în domeniul farmaceutic.

2.7 Managementul activităţilor contractate şi a materialelor achiziţionate

Sistemul calităţii în domeniul farmaceutic, inclusiv responsabilităţile managementului descrise în această secţiune, se aplică şi controlului şi verificării oricăror activităţi contractate şi calităţii materialelor achiziţionate. Compania farmaceutică deţine responsabilitatea finală în ceea ce priveşte asigurarea unor procese care să asigure controlul activităţilor contractate şi al calităţii materialelor achiziţionate. Aceste procese trebuie să încorporeze gestionarea riscului în domeniul calităţii şi constau din:

(a) Evaluarea, anterior contractării operaţiilor sau a selectării furnizorilor de materiale, a caracterului corespunzător şi a competenţei celeilalte părţi de a efectua activitatea respectivă sau de a furniza materialul în cadrul unui lanţ de distribuţie definit (de ex. audituri, evaluări ale materialelor, calificare);

(b) Definirea responsabilităţilor şi a proceselor de comunicare privind activităţile referitoare la calitate ale părţilor implicate. În cazul activităţilor contractate, acestea trebuie incluse într-un acord scris între furnizorul şi beneficiarul de contract;

(c) Monitorizarea şi analiza performanţei beneficiarului de contract sau a calităţii materialelor de la furnizor, precum şi identificarea şi implementarea oricăror îmbunătăţiri necesare;

(d) Monitorizarea ingredientelor şi materialelor intrate pentru a se asigura provenienţa acestora de la surse aprobate, prin intermediul lanţului de distribuţie aprobat.

2.8. Managementul schimbării dreptului de proprietate asupra produsului

În situaţia schimbării dreptului de proprietate asupra produsului (de ex., prin intermediul achiziţiilor), managementul trebuie să ţină seama de complexitatea acesteia şi să se asigure că:

(a) Există responsabilităţi permanente stabilite la nivelul fiecărei companii;

(b) Informaţia necesară este transferată.

3. Îmbunătăţirea continuă a performanţei procesului şi calităţii produsului

Această secţiune prezintă obiectivele etapelor ciclului de viaţă şi cele patru elemente specifice ale sistemului calităţii în domeniul farmaceutic, care dezvoltă cerinţele regionale în vederea atingerii obiectivelor ICH Q10, aşa cum se descrie în secţiunea 1.5. Acesta nu reia toate cerinţele BPF de la nivel regional.

3.1 Obiectivele etapelor ciclului de viaţa

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

3.1.1 Dezvoltarea farmaceutică

Scopul activităţilor de dezvoltare farmaceutică îl constituie proiectarea unui produs şi a procesului său de fabricaţie, în vederea realizării constante a performanţelor dorite şi a satisfacerii cerinţelor pacienţilor, profesioniştilor în domeniul sănătăţii, ale autorităţilor de reglementare şi clienţilor interni. Metodele de dezvoltare farmaceutică sunt descrise în ICH Q8. Deşi sunt în afara domeniului acestui ghid, rezultatele studiilor exploratorii şi de dezvoltare clinică constituie elemente de intrare pentru dezvoltarea farmaceutică.

3.1.2 Transferul tehnologic

Scopul activităţilor de transfer tehnologic este acela de transferare a cunoştinţelor referitoare la produs şi proces între dezvoltare şi fabricaţie şi în cadrul aceluiaşi loc sau între diferite locuri de fabricaţie pentru realizarea produsului. Aceste cunoştinţe formează baza procesului de fabricaţie, a strategiei de control, metodei de validare a procesului şi îmbunătăţirii continue.

3.1.3 Fabricaţia comercială

Printre obiectivele activităţilor de fabricaţie se pot enumera realizarea produsului, stabilirea şi menţinerea unei stări de control şi înlesnirea optimizării permanente. Sistemul calităţii în domeniul farmaceutic trebuie să asigure atingerea în mod constant a standardelor de calitate a produsului, performanţa adecvată a procesului, caracterul corespunzător al setului de controale, identificarea şi evaluarea oportunităţilor de îmbunătăţire precum şi extinderea continuă a cunoştinţelor.

3.1.4 Întreruperea produsului

Obiectivul activităţilor de oprire a produsului îl constituie gestionarea eficace a etapelor finale ale ciclului de viaţă a produsului. În vederea opririi produsului, trebuie utilizată o metoda pre-definită de gestionare a unor activităţi precum păstrarea documentelor şi probelor, evaluarea continuă a produsului (de ex. soluţionarea reclamaţiilor şi studiile de stabilitate) şi raportarea în acord cu cerinţele de reglementare.

3.2 Elementele sistemului calităţii în domeniul farmaceutic

Elementele descrise mai jos pot constitui cerinţe parţiale ale reglementărilor BPF de la nivel regional. Totuşi, modelul Q10 îşi propune optimizarea acestor elemente în vederea

promovării perspectivei ciclului de viaţă în ceea ce priveşte calitatea produsului. Aceste elemente sunt:

- Sistem de monitorizare a performanţei procesului şi calităţii produsului;
- Sistem de acţiuni corective şi preventive (ACAP);
- Sistem de management al schimbării;
- Analiza de către conducere a performanţei procesului şi calităţii produsului.

Aceste elemente trebuie aplicate în mod corespunzător şi proporţional cu fiecare dintre etapele ciclului de viaţă a produsului, recunoscând diferenţele dintre etape precum şi obiectivele diferite ale fiecărei etape. Pe întreg parcursul ciclului de viaţă a produsului, companiile sunt încurajate să evalueze oportunităţile inovatoare de abordare în vederea îmbunătăţirii calităţii produsului.

Fiecare element este urmat de un tabel de exemple de aplicare a elementelor la etapele ciclului de viaţă a produsului.

3.2.1 Sistemul de monitorizare a performanţei procesului şi calităţii produsului

Pentru asigurarea menţinerii unei stări de control, companiile farmaceutice trebuie să planifice şi să execute un sistem de monitorizare a performanţei şi calităţii produselor. Un sistem eficace de monitorizare asigură permanenta capacitate a proceselor şi controalelor de a produce un produs de calitatea dorită şi de a identifica domeniile de îmbunătăţire continuă. Sistemul de monitorizare a performanţei procesului şi calităţii produsului trebuie:

(a) Să folosească managementul riscului în domeniul calităţii in vederea stabilirii strategiei de control, ceea ce poate include parametri şi atribute referitoare la substanţa activă, materialele şi componentele medicamentului, unităţile şi condiţiile de operare a echipamentelor, controale în proces, specificaţiile produsului finit şi metodele asociate şi frecvenţa de monitorizare şi control. Strategia de control trebuie să uşureze reacţia la timp şi acţiunile corective şi preventive adecvate;

(b) Să furnizeze instrumentele de măsurare şi analiză a parametrilor şi atributelor identificate în strategia de control (de ex., managementul datelor şi instrumente statistice);

(c) Să analizeze parametrii şi atributele identificate în strategia de control în vederea verificării operării permanente în stare de control;

(d) Să identifice sursele de variabilitate care afectează performanţa procesului şi calitatea produsului pentru eventuala îmbunătăţire continuă a activităţilor de reducere a variabilităţii controlului;

(e) Să includă un răspuns referitor la calitatea produsului din surse atât externe cât şi externe, de ex. reclamaţii, respingerea produsului, neconformităţi, retrageri, deviaţii, audituri, inspecţii ale autorităţilor şi observaţiile acestora;

(f) Să furnizeze cunoştinţe care să determine o înţelegere superioară a procesului, îmbogăţirea spaţiului de proiectare (unde există) şi să permită metode inovatoare referitoare la validarea de proces.

Tabel I: Aplicarea sistemului de monitorizare a performanţei procesului şi calităţii produsului pe parcursul ciclului de viaţă a produsului

Dezvoltare farmaceutică	Transfer tehnologic	Fabricaţie comercială	Întreruperea produsului
Pentru stabilirea unei strategii de control pentru fabricaţie, se pot utiliza generarea de cunoştinţe privitoare la proces şi produs şi monitorizarea procesului şi produsului in cursul dezvoltării	Monitorizarea în timpul activităţilor de extindere poate furniza o indicaţie preliminară a performanţei procesului şi integrării sale cu succes în fabricaţie. Cunoştinţele obţinute în timpul activităţilor de transfer şi extindere pot fi utile în dezvoltarea ulterioară a strategiei de control.	În vederea asigurării performanţei într-o stare de control şi a identificării unor domenii de optimizare, trebuie aplicat un sistem bine definit de monitorizare a performanţei procesului şi calităţii produsului.	După încetarea fabricaţiei, activităţile de monitorizare precum studiile de stabilitate trebuie să continue pana la finalizarea studiilor. Luarea de măsuri adecvate cu privire la produsele puse pe piaţă trebuie să continue conform reglementărilor de la nivel regional.

3.2.2 Sistemul acţiunilor corective şi acţiunilor preventive (ACAP)

Compania farmaceutică trebuie să dispună de un sistem de implementare a unor acţiuni corective şi preventive rezultate din investigarea reclamaţiilor, respingerea produselor, neconformităţi, retrageri, deviaţii, audituri, inspecţii ale autorităţilor de reglementare şi deficienţe precum şi din tendinţele reieşite din monitorizarea performanţei procesului şi calităţii 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 şi documentare a investigaţiei trebuie să fie proporţional cu nivelul de risc. Metodologia ACAP trebuie să conducă la îmbunătăţirea produsului şi înţelegerea procesului.

Tabel II: Aplicarea sistemului de acţiuni corective şi acţiuni preventive pe parcursul ciclului de viaţă a produsului

Dezvoltare farmaceutică	Transfer tehnologic	Fabricaţie comercială	Întreruperea produsului
Se explorează variabilitatea produsului şi procesului. În situaţia înglobării acţiunilor corective şi acţiunilor preventive în procesul reiterat de proiectare şi de dezvoltare este utilă metodologia ACAP	ACAP pot fi utilizate ca sistem eficace de răspuns, înaintare de informaţii şi îmbunătăţire continuă.	Trebuie utilizate ACAP, eficacitatea acţiunilor trebuind evaluată.	ACAP trebuie să continue după încetarea produsului. Trebuie avut în vedere impactul asupra produsului rămas pe piaţă precum şi alte produse care pot fi influenţate.

3.2.3 Sistemul de management al schimbării

Inovarea, îmbunătăţirea continuă, rezultatele monitorizării performanţei procesului şi calităţii produsului şi ACAP conduc la schimbări. În vederea evaluării, aprobării şi implementării acestor schimbări, o companie trebuie să dispună de un sistem eficace de management al schimbărilor. În situaţia în care cerinţele de la nivel regional impun schimbări la dosarul depus, există în general o deosebire în ceea ce priveşte caracterul oficial al procesului de

management al schimbării înainte de momentul primei solicitări la autoritatea de reglementare şi după solicitarea respectivă.

Sistemul de management al schimbării asigură aplicarea promptă şi eficace a optimizării permanente. Acesta trebuie să ofere un grad ridicat de asigurare a lipsei oricăror consecinţe nedorite ale schimbării.

Sistemul de management al schimbării trebuie să includă următoarele, în funcţie de etapa din ciclul de viaţă:

(a) Pentru evaluarea schimbării propuse, trebuie utilizata managementul riscului în domeniul calităţii. Nivelul de efort şi caracter oficial al evaluării trebuie să fie proporţional cu nivelul de risc;

(b) Schimbarea propusă trebuie evaluată în raport cu dosarul de autorizare pentru punere pe piaţă, inclusiv spaţiul de proiectare, unde există, şi/sau înţelegerea produsului actual şi a procesului. Trebuie să existe o evaluare care să stabilească necesitatea schimbării dosarului de reglementare depus conform cerinţelor de la nivel regional. Aşa cum se precizează în ICH Q8, activitatea din cadrul spaţiului de proiectare nu este considerată o schimbare (din punct de vedere al autorităţii de reglementare). Totuşi, 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 experţi, care sa contribuie cu expertiză relevantă şi cunoştinţe din domeniile relevante (de ex. Dezvoltare Farmaceutică, Fabricaţie, Calitate, Afaceri de Reglementare şi Medical), pentru asigurarea caracterului justificat al schimbării din punct de vedere tehnic. Pentru schimbarea propusă, trebuie stabilite criterii prospective de evaluare;

(d) După implementare, trebuie efectuată o evaluare a schimbării, prin care să se confirme că obiectivele schimbării au fost atinse şi că nu există un impact dăunător asupra calităţii produsului.

Tabel III: Aplicarea sistemului de control al schimbărilor pe parcursul ciclului de viaţă a produsului

Dezvoltare farmaceutică	Transfer tehnologic	Fabricaţie comercială	Întreruperea produsului
Schimbarea este o parte integrală a procesului de dezvoltare şi trebuie documentată; aplicarea procesului de management al schimbărilor trebuie să fie consistentă cu stadiul de dezvoltare farmaceutică	Sistemul de management al schimbării trebuie să realizeze tratarea şi documentarea schimbărilor făcute procesului în timpul activităţilor de transfer tehnologic.	Un sistem oficial de management al riscului trebuie să existe pentru fabricaţia comercială. Supravegherea efectuată de Unitatea de Calitate trebuie să confere siguranţa unei abordări ştiinţifice şi bazate pe risc.	Orice schimbări după întreruperea produsului trebuie să urmărească un sistem de control al schimbărilor adecvat.

3.2.4 Analiza realizată de conducere a performanţei procesului şi calităţii produsului

Analiza realizată de conducere trebuie să asigure gestionarea performanţei procesului şi calităţii produsului pe parcursul întregului ciclu de viaţă. În funcţie de mărimea şi complexitatea companiei, analiza realizată de conducere poate constitui o serie de analize ale diverselor nivele de management şi trebuie să includă o comunicare şi un proces de extindere, prompte şi eficace, care sa aducă la cunoştinţa 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 inspecţiilor şi constatările autorităţilor de reglementare, auditurilor şi ale altor evaluări, şi angajamentele fată de autorităţile de reglementare;
(2) Analize periodice ale calităţii, care pot cuprinde:
    i. Indicatori ai satisfacţiei clientului, precum reclamaţiile privind calitatea şi retragerile;
    ii. Concluzii ale monitorizării performanţei procesului şi calităţii produsului;
    iii. Eficacitatea schimbărilor procesului şi produsului, inclusiv cele apărute în urma acţiunilor corective şi acţiunilor preventive.
(3) Orice acţiuni rezultate în urma analizelor anterioare realizate de conducere.

(b) Sistemul de analiza realizată de conducere trebuie să identifice acţiuni adecvate, precum:
    (1) Optimizarea procesului de fabricaţie şi produselor;
    (2) Prevederi, instruire şi/sau reajustare a resurselor;
    (3) Identificarea şi diseminarea cunoştinţelor.

Tabel IV: Aplicarea analizei de către conducere asupra performanţei procesului şi calităţii produsului pe parcursul ciclului de viaţă a produsului

Dezvoltare farmaceutică	Transfer tehnologic	Fabricaţie comercială	Oprirea produsului
Pentru asigurarea caracterului adecvat al proiectării procesului, se pot aplica părţi ale analizei realizate de conducere	Pentru asigurarea posibilităţii de fabricare la scară comercială a produsului şi procesului dezvoltate, trebuie aplicate părţi ale analizei realizate de conducere.	Conform prezentării de mai sus, analiza realizată de conducere trebuie să fie un sistem structurat şi să susţină îmbunătăţirea continuă.	Analiza realizată de conducere trebuie să includă aspecte precum stabilitatea produsului şi reclamaţiile privind calitatea produselor.

4. Îmbunătăţirea continuă a sistemului calităţii în domeniul farmaceutic

Această secţiune descrie activităţi necesare în vederea administrării şi îmbunătăţirii continue a sistemului calităţii în domeniul farmaceutic.

4.1 Analiza realizată de conducere asupra sistemului calităţii în domeniul farmaceutic

Managementul trebuie să dispună de un proces oficial de analiză periodică a sistemului calităţii în domeniul farmaceutic. Aceasta analiză trebuie sa privească:

(a) Măsurarea realizării obiectivelor sistemului calităţii în domeniul farmaceutic;
(b) Evaluarea indicatorilor de performanţă utilizabili în vederea monitorizării eficacităţii proceselor în cadrul sistemului calităţii în domeniul farmaceutic, precum:
    (1) Procese de gestionare a reclamaţiilor, deviaţiei, ACAP şi schimbării;
    (2) Răspuns cu privire la activităţile contractate;
    (3) Procese de auto-evaluare, inclusiv evaluarea riscului, tendinţe şi audituri ;
    (4) Evaluări externe precum inspecţii ale autorităţilor de reglementare şi deficienţele constate şi audituri efectuate de clienţi.

4.2 Monitorizarea factorilor interni şi externi cu impact asupra sistemului calităţii în domeniul farmaceutic

Printre factorii monitorizaţi de management se pot enumera:

(a) Reglementări nou apărute, ghiduri şi aspecte privind calitatea cu posibil impact asupra sistemului calităţii în domeniul farmaceutic;

(b) Inovări care pot îmbunătăţi sistemul calităţii în domeniul farmaceutic;

(c) Schimbări în ceea ce priveşte dreptul de proprietate asupra produsului.

4.3. Rezultate ale analizei şi monitorizării efectuate de management

Rezultatul analizei realizate de management asupra sistemului calităţii în domeniul farmaceutic şi al monitorizării factorilor interni şi externi poate consta din:

(a) Îmbunătăţirea sistemului calităţii în domeniul farmaceutic şi a proceselor aferente;

(b) Alocarea şi realocarea resurselor şi/sau instruirea personalului;

(c) Analiza politicii de calitate şi a obiectivelor de calitate;

(d) Documentarea şi comunicarea promptă şi eficace a rezultatelor analizei realizate de conducere şi a acţiunii acesteia, inclusiv înaintarea către managementul de la cel mai înalt nivel a problemelor care o impun.

5. Glosar

Atunci când există, ICH Q10 utilizează definiţiile ICH şi ISO . În scopul ICH Q10, acolo unde, într-o definiţie ISO, apar termenii „cerinţă”, „cerinţe” sau „necesar”, aceste nu reflectă în mod necesar o cerinţă de reglementare. Sursa definiţiei este indicată în paranteze, la finalul definiţiei. Acolo unde nu au existat definiţii ICH sau ISO, s-a elaborat o definiţie ICH Q10.

Capabilitatea procesului:

Capacitatea unui proces de realizare a unui produs care să respecte cerinţele produsului respectiv. Conceptul de capabilitate a procesului poate fi definit şi în termeni statistici. (ISO 9000:2005).

Managementul schimbării:

O abordare sistematică de propunere, evaluare, aprobare, implementare şi revizuire a schimbărilor. (ICH Q10)

Îmbunătăţire continuă:

Activitate recurentă în vederea creşterii capacităţii de îndeplinire a cerinţelor. (ISO 9000:2005)

Strategie de control

Un set planificat de controale, derivate din înţelegerea curentă a procesului sau produsului, care asigură performanţa procesului şi calitatea produsului. Controalele pot consta din parametri şi atribute referitoare la substanţa activă şi la materialele şi componentele produsului, la unitate şi condiţiile de funcţionare a echipamentului, la controalele din cursul procesului, specificaţiile produsului finit şi metodele asociate şi frecvenţa monitorizării şi controlului. (ICH Q10)

Acţiune corectivă:

Acţiune care elimină cauza unei neconformităţi identificate sau altă situaţie nedorită. Notă: Acţiunea corectivă se întreprinde în vederea prevenirii repetării acestora, în timp ce acţiunea preventivă se întreprinde în scopul prevenirii apariţiei unei astfel de situaţii. (ISO 9000:2005)

Spaţiul de proiectare:

Combinaţia şi interacţiunea multidimensională a variabilelor de intrare (de ex. atributele materialelor) şi parametrilor de proces cu capacitate demonstrată de asigurare a calităţii. (ICHQ8)

Facilitatori:
Un instrument sau proces care asigură mijloacele de atingere a unui obiectiv. (ICH Q10)

Răspuns/Reacţie în avans:
Răspuns: Modificarea controlului unui proces sau sistem de către rezultatele sau efectele acestuia
Reacţie în avans: Modificarea sau controlul unui proces prin intermediul rezultatelor sau efectelor sale anticipate (Dicţionarul Oxford al limbii engleze, Oxford University Press, 2003)
Răspunsul/Reacţia în avans se poate aplica din punct de vedere tehnic la strategia de control în cursul procesului şi din punct de vedere conceptual în managementul calităţii. (ICH Q10)

Inovare:
Introducerea de noi tehnologii şi metodologii. (ICH Q10)

Managementul cunoaşterii:
Abordare sistematică în vederea achiziţionării, analizei, depozitării şi diseminării informaţiilor referitoare la produse, procese de fabricaţie şi componente. (ICH Q10)

Activităţi contractate:
Activităţi efectuate de un beneficiar de contract conform unui contract scris cu un furnizor de contract. (ICH Q10)

Indicatori de performanţă:
Valori măsurabile utilizate pentru cuantificarea obiectivelor de calitate în vederea reflectării performanţei unei organizaţii, unui proces sau sistem, cunoscut sub denumirea de „matrice a performanţelor” în anumite regiuni. (ICH Q10)

Sistem al calităţii în domeniul farmaceutic (SCF):
Sistem de management care direcţionează şi controlează o companie farmaceutică în ceea ce priveşte calitatea (ICH Q10 bazat pe ISO 9000:2005)

Acţiune preventivă:
Acţiune care elimină cauza unei posibile neconformităţi sau situaţii nedorite. Notă: Acţiunea preventivă se întreprinde în vederea prevenirii apariţiei, în timp ce acţiunea corectivă se efectuează este efectuată pentru prevenirea repetării. (ISO 9000:2005)

Realizarea produsului:
Obţinerea unui produs cu atribute de calitate adecvate pentru îndeplinirea cerinţelor pacienţilor, ale profesioniştilor în domeniul sănătăţii şi autorităţilor de reglementare (inclusiv conformitatea cu autorizaţia de punere pe piaţă) şi cerinţelor clienţilor interni. (ICH Q10)

Calitate:
Gradul în care un set de proprietăţi inerente unui produs, sistem sau proces îndeplinesc cerinţele. (ICH Q9)

Manualul calităţii:
Document care specifică sistemul de management al calităţii din cadrul unei organizaţii. (ISO 9000:2005)
Obiectivele calităţii:
O modalitate de traducere a politicii şi strategiilor de calitate în activităţi măsurabile. (ICH Q10)
Planificarea calităţii:
Componentă a managementului de calitate, care se concentrează asupra stabilirii obiectivelor calităţii şi specificării proceselor operaţionale necesare şi a resurselor legate de acestea în vederea îndeplinirii obiectivelor calităţii. (ISO 9000:2005)

Politica de calitate:
Intenţiile şi direcţia generale ale unei organizaţii cu privire la calitate, conform formulării oficiale de către managementul de la cel mai înalt nivel. (ISO 9000:2005)
Managementul riscului în domeniul calităţii:
Un proces sistematic de evaluare, control, comunicare şi analiză a riscurilor referitoare la calitatea unui medicament pe parcursul ciclului său de viaţă. (ICH Q9)
Management de la cel mai înalt nivel:
Persoană aflată/Persoane aflate în poziţie de conducere la cel mai înalt nivel a unei companii sau loc de fabricaţie, care dispune de autoritatea şi responsabilitatea de mobilizare a resurselor în cadrul companiei sau locului de fabricaţie (ICH Q10 parţial bazat pe ISO 9000:2005)
Stare de control:
O situaţie prin care un set de controale asigură în mod constant funcţionarea continuă a procesului şi calitatea produsului. (ICH Q10)

ANEXA 1

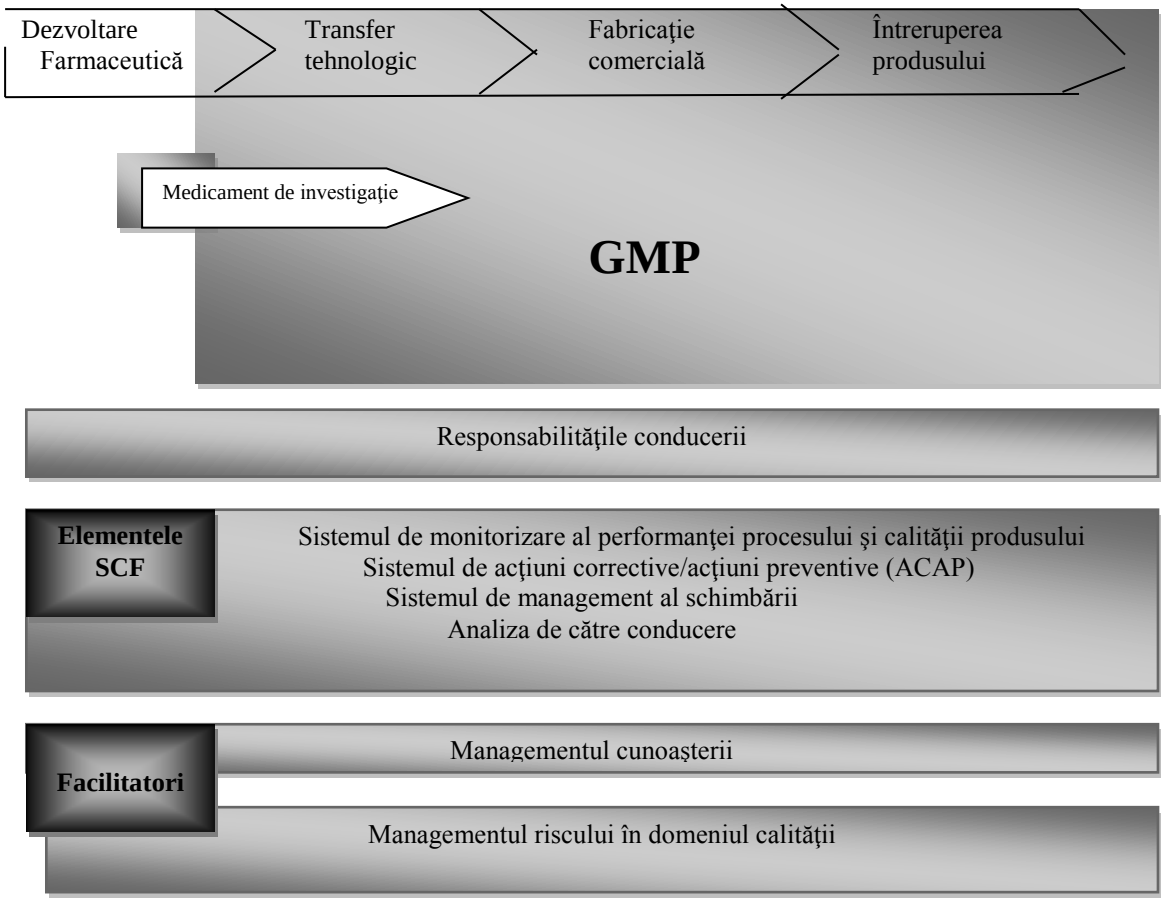
Posibile oportunităţi de extindere a perspectivelor de reglementare bazate pe cunoştinţe ştiinţifice şi risc*

Notă: Această anexă reflectă eventualele oportunităţi de extindere a perspectivelor de reglementare. Procesul actual de reglementare se stabileşte la nivel regional

Scenariu	Posibilă oportunitate
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 calităţii (de ex. ICH Q9 şi ICH Q10).	Oportunitate de: • intensificare a utilizării metodei bazate pe risc pentru inspecţiile autorităţii de reglementare.
3. Demonstrarea înţelegerii produsului şi procesului, inclusiv a utilizării eficace a principiilor managementului riscului în domeniul calităţii (de ex. ICH Q8 şi ICH Q9)	Oportunitate de: • facilitare a evaluării calităţii farmaceutice pe baze ştiinţifice; • adoptare a unor abordări inovatoare pentru validarea de proces; • stabilire a unor mecanisme de eliberare în timp real
4. Demonstrarea unui sistem eficace de calitate în domeniul farmaceutic şi înţelegerea produsului şi procesului, inclusiv a utilizării eficace a principiilor managementului riscului în domeniul calităţii (de ex. ICH Q8, ICH Q9 şi ICH Q10).	Oportunitate de: • intensificare a utilizării metodei bazate pe risc pentru inspecţiile autorităţii de reglementare; • facilitare a evaluării calităţii farmaceutice pe baze ştiinţifice; • optimizare a procesului post-autorizare de aprobare a schimbărilor pe baze ştiinţifice şi de risc, în vederea maximizării beneficiilor ca urmare a inovării şi îmbunătăţirii continue; • adoptare a unor abordări inovatoare pentru validarea de proces; • stabilire a unor mecanisme de eliberare în timp real.

ANEXA 2

Diagrama modelului ICH Q10 a Sistemului Calităţii în Domeniul Farmaceutic



Această diagramă ilustrează caracteristicile majore ale modelului ICH Q10 pentru Sistemul calităţii în domeniul farmaceutic (SCF). SCF acoperă întreg ciclul de viaţă a produsului incluzând dezvoltarea farmaceutică, transferul tehnologic, fabricaţia comercială şi întreruperea produsului aşa cum este ilustrat în partea superioară a diagramei. SCF dezvoltă BPF de la nivel regional aşa cum se ilustrează în diagramă. De asemenea, diagramă ilustrează şi faptul că BPF de la nivel regional se aplică fabricaţiei de medicamente de investigaţie clinică.

Următoarea bară orizontală ilustrează importanţa responsabilităţii managementul pentru toate etapele ciclului de viaţă a produsului, aşa cum au fost explicate în Secţiunea 2. Următoarea bară orizontală listează elementele SCF care reprezintă principalii stâlpi ai modelului SCF. Aceste elemente trebuie aplicate adecvat şi proporţional pentru fiecare etapă a ciclului de viaţă recunoscând oportunităţile de identificare a zonelor pentru îmbunătăţire continuă.

Setul de jos de bare orizontale ilustrează facilitatorii: managementul cunoaşterii şi managementul riscului în domeniul calităţii, aplicabile pe parcursul etapelor ciclului de viaţă. Aceşti facilitatori sprijină scopurile SCF de a obţine produsul stabilind şi păstrând o stare de control şi uşurând îmbunătăţirea continuă.

Conţinutul certificatului seriei de fabricaţie a unui medicament exportat de fabricant într-o ţară în baza unui acord de recunoaştere mutuală (Mutual Recognition Agreement = MRA)

În cadrul Acordurilor de Recunoaştere Mutuală (ARM), Anexa Bunei Practici de Fabricaţie prevede o schemă de certificare a seriei de medicamente incluse în anexa farmaceutică. Certificarea seriei este de asemenea necesară în Acordurile pentru Conformitatea Evaluării şi Acceptarea Produselor Industriale (ACAA) şi alte aranjamente BPF între ţări terţe şi Uniunea Europeană.

Cerinţele internaţionale armonizate sunt incluse privind conţinutul certificatului seriei de medicament sunt incluse în acest document.

Fiecare serie transferată între ţări care au un MRA în vigoare, trebuie să fie însoţită de certificatul seriei emis de fabricant în ţara exportatoare. În cadrul ARM toate locurile de fabricaţie trebuie să fie localizate în ţara care emite certificatul sau într-o altă ţară 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 şi cantitative a tuturor componentelor active şi a altor componente relevante pentru a asigura calitatea produsului conform cerinţelor autorizaţiei de punere pe piaţă din ţara importatoare. Acest certificat va atesta că seria îndeplineşte specificaţiile, a fost fabricată în acord cu autorizaţia de punere pe piaţă din ţara importatoare, detaliind specificaţiile produsului, metodele de analiză, rezultatele analitice obţinute şi conţinând o declaraţie că înregistrările controalelor calităţii fabricării şi ambalării seriei au fost verificate şi găsite a fi în conformitate cu BPF. Certificatul seriei va fi semnat de persoana responsabilă cu eliberarea seriei de fabricaţie pentru piaţă sau pentru export de la locul de fabricaţie.

Importatorul/locul de eliberare al seriei trebuie să primească şi să păstreze certificatul seriei emis de fabricant. Certificatul seriei emis de fabricant trebuie să fie disponibil la cerere, pentru autoritatea de reglementare din ţara importatoare. Această certificare de către fabricant a conformităţii fiecărei serii este esenţială pentru a-l scuti pe importator de re-control (a se vedea art. 760 alin. 2 din Legea 95/2006 Titlul XVII).

Atunci când este aplicabil, certificatul seriei trebuie utilizat pentru medicamente care nu sunt finite, cum ar fi cele vrac sau parţial ambalate.

Acest certificat poate fi utilizat pentru substanţe farmaceutice active şi medicamente de investigaţie clinică utilizare în autorizaţii de studii clinice. Terminologia ar putea fi necesar a fi adaptată conform Glosarului.

Aceste cerinţe armonizate au fost agreate bilateral de către Uniunea Europeană cu autorităţile de reglementare din următoarele ţări : Australia, Canada, Israel, Japonia, Elveţia şi Noua Zeelandă.

CONŢINUTUL CERTIFICATULUI SERIEI DE FABRICAŢIE A UNUI MEDICAMENT EXPORTAT DE FABRICANT ÎNTR-O ŢARĂ ÎN BAZA UNUI ACORD DE RECUNOAŞTERE MUTUALĂ (MRA)

[Antetul fabricantului care exportă]

1. Numele produsului.

Denumirea comercială în ţara importatoare.

2. Ţara importatoare.

3. Numărul autorizaţiei de punere pe piaţă.

Trebuie furnizat numărul autorizaţiei de punere pe piaţă a produsului în ţara importatoare.

4. Concentraţie/activitate.

Identitatea (numele) şi cantitatea pe unitate dozată cerută pentru toate ingredientele/componentele active.

5. Forma dozată (forma farmaceutică).

6. Mărimea ambalajului (conţinutul recipientului) şi **tipul** (de exemplu flacoane, sticle, blistere).

7. Numărul seriei/lotului.

Pentru fiecare produs în parte.

8. Data de fabricaţie.

În acord cu cerinţele naţionale (locale).

9. Data de expirare.

Data imprimată oe recipien/eticheta produsului şi care desemnează timpul în cae produsul se aşteaptă a rămâne în cadrul duratei de valabilitate autorizată de ţara importatoare, dacă este depozitat în condiţiile definite şi după care nu mai trebuie utiliat.

10. Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) – locul(locurile) de fabricaţie.

Trebuie listate cu nume şi adresă toate locurile implicate în fabricaţie, incluzând ambalarea şi controlul calităţii seriei. Numele şi adresa trebuie să corespundă cu informaţiile din autorizaţia de fabricaţie.

11. Numărul autorizaţiei de fabricaţie/certificatului BPF a/al fabricantului.

Numărul trebuie furnizat pentru fiecare loc listat la punctul 10.

12. Rezultatele analizelor.

Trebuie să includă specificaţiile autorizate, toate rezultatele obţinute şi referinţe la metodele utilizate (poate face referire la un certificat de analiză separat care trebuie datat, semnat şi ataşat).

13. Comentarii/remarci.

Orice informaţie suplimentară care poate fi de folos importatorului şi/sau inspectorului care verifică conformitatea certificatului seriei (de exemplu condiţii specifice de depozitare sau transport).

14. Declaraţia de certificare.

Această declaraţie trebuie să acopere fabricaţia, incluzând ambalarea şi controlul calităţii. Trebuie utilizat următorul text: ”Prin prezenta certific că informaţiile de mai sus sunt autentice şi corecte. Această serie de produs a fost fabricată, incluzând ambalarea şi controlul calităţii la locul(locurile) menţionat(e) mai sus în conformitate cu cerinţele BPF ale autorităţii din ţara exportatoare şi cu specificaţiile autorizaţiei de punere pe piaţă din ţara importatoare. Procesarea, ambalarea şi înregistrările analitice ale seriei au fost verificate şi găsite în conformitate cu BPF”.

15. Numele şi poziţia/titlul persoanei autorizate să elibereze seria.

Incluzând numele şi adresa locului companiei, dacă la punctul 10 se menţionează mai mult de o companie.

16. Semnătura persoanei autorizate să elibereze seria.

17. Data semnăturii.

ANEXA 1

FABRICAŢIA MEDICAMENTELOR STERILE

Principiu

Fabricaţia medicamentelor sterile impune cerinţe speciale în vederea reducerii la minim a riscurilor de contaminare microbiană, de contaminare cu particule şi cu pirogene. Calitatea depinde în mare măsură de priceperea, instruirea şi comportamentul personalului implicat. Asigurarea calităţii are o importanţă deosebită şi acest tip de fabricaţie trebuie să urmeze strict metode de fabricaţie şi proceduri riguros stabilite şi 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 conţine metode detaliate pentru determinarea clasei de curăţenie din punct de vedere microbiologic şi al numărului de particule din aer, de pe suprafeţe etc.*
Aceste metode se regăsesc în alte documente, precum Standardele EN/ISO.

Generalităţi

1. Fabricaţia medicamentelor sterile trebuie să se efectueze în zone curate, accesul în aceste zone realizându-se prin sas-uri pentru personal şi/sau pentru echipamente şi materiale. Zonele curate trebuie să fie menţinute la un standard de curăţenie corespunzător şi alimentate cu aer care este trecut prin filtre de eficienţă corespunzătoare.
2. Diferitele operaţii de pregătire a componentelor, de preparare a produsului şi umplere trebuie să se efectueze în arii separate, în zona curată. Operaţiile de fabricaţie 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 aseptic în anumite sau în toate etapele.
3. Zonele curate pentru fabricaţia medicamentelor sterile sunt clasificate conform caracteristicilor cerute mediului. Pentru fiecare operaţie de fabricaţie este necesar un anumit nivel de curăţenie 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 condiţiilor în „stare de operare” aceste zone trebuie să fie astfel proiectate încât să atingă anumite nivele de curăţenie a aerului specificate pentru „starea de repaus”. Prin „stare de repaus” se înţelege situaţia în care instalaţia este montată şi funcţionează, echipamentul de producţie este complet, dar personalul nu este prezent. Prin „stare de operare” se înţelege situaţia în care instalaţia funcţionează în modul de operare definit, cu numărul specificat de personal în activitate.

   „Starea de repaus” şi „starea de operare” trebuie definite pentru fiecare încăpere curată sau grup de încăperi curate.

   Pentru fabricaţia de medicamente sterile pot fi diferenţiate patru clase de curăţenie.

   Clasa A: Punct de lucru pentru operaţii cu înalt grad de risc, ca de exemplu zona de umplere, zona de aplicare a dopurilor, fiole şi flacoane deschise, realizarea conexiunilor aseptice. În mod normal, aceste condiţii 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.
   Menţinerea laminarităţii trebuie demonstrată şi validată.
   Pot fi folosite un flux de aer unidirecţional şi viteze mai mici în cazul izolatoarelor închise şi al izolatoarelor cu mănuşi.

Clasa B: Pentru prepararea şi umplerea aseptică, clasa B reprezintă mediul înconjurător pentru zona de clasă A.

Clasa C/D: Zone curate pentru efectuarea etapelor mai puţin critice, în fabricaţia produselor sterile.

Clasificarea claselor de curăţenie şi a dispozitivelor pentru aer curat

4. Camerele curate şi dispozitivele pentru aer curat trebuie clasificate în acord cu EN ISO 14644 – 1. Clasificarea trebuie clar diferenţiată de monitorizarea mediului în timpul desfăşurării procesului. Numărul maxim permis de particule pentru fiecare clasă este prezentat în tabelul următor.

	Număr maxim admis de particule/m^3 egal cu sau mai mare			
Clasa	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^3. 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 şi de operare), clasificarea particulelor este ISO 7 şi respectiv ISO 8. Pentru clasa D (în stare de repaus), clasificarea particulelor este ISO 8. În scopul clasificării, metodologia EN ISO 14644-1 defineşte atât numărul minim de locuri de prelevare cât şi mărimea probei pe baza limitei clasei pentru cea mai mare dimensiune a particulelor luată în considerare şi pe baza metodei de evaluare a datelor colectate.
6. Pentru clasificare, trebuie utilizate numărătoare de particule portabile cu un braţ 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 unidirecţional, trebuie utilizate capete de prelevare izocinetică.
7. Clasificarea „în stare de operare” poate fi demonstrată în timpul operaţiilor normale, operaţiilor simulate sau în timpul umplerii cu mediu, deoarece pentru acest lucru este necesară simularea cazului cel mai rău. EN ISO 14644-2 dă informaţii cu privire la testarea necesară pentru demonstrarea continuă a conformităţii cu clasificarea stabilită a clasei de curăţenie.

Monitorizarea claselor de curăţenie şi a dispozitivelor pentru aer curat

8. Camerele curate şi dispozitivele pentru aer curat trebuie monitorizate de rutină în operare iar locurile pentru monitorizare trebuie alese pe baza unui studiu de analiză de risc şi pe baza rezultatelor obţinute în timpul clasificării camerelor şi/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 excepţia situaţiilor justificate de contaminanţi în proces care ar putea defecta numărătorul de particule sau în cazul prezenţei de pericole, de ex. organisme vii şi pericole radiologice. În aceste cazuri, monitorizarea trebuie făcută în timpul operaţiilor de rutină de montare a echipamentului, înaintea expunerii la risc. De asemenea, trebuie efectuată monitorizarea şi în timpul operaţiilor simulate. Zona de clasă A trebuie monitorizată cu o asemenea frecvenţă şi pe probe de mărime adecvată astfel încât toate intervenţiile, evenimentele tranzitorii şi orice deteriorare a sistemului să fie detectate şi să declanşeze alarma dacă limitele de alertă sunt depăşite. Este acceptabil că nu este posibil întotdeauna să se demonstreze un nivel scăzut al numărului de particule ≥ 5µm la punctul de umplere atunci când se desfăşoară umplerea, din cauza generării de particule sau picături de produs.
10. Se recomandă ca să fie folosit un sistem similar şi pentru zonele de clasă B, deşi frecvenţa prelevărilor poate fi mai scăzută. Importanţa sistemului de monitorizare a particulelor trebuie determinată de eficacitatea separării dintre zonele de clasă A şi B adiacente. Zonele de clasă B trebuie să fie monitorizate cu o asemenea frecvenţă şi pe probe de mărime adecvată astfel încât schimbările în nivelul de contaminare şi orice deteriorare a sistemului să fie detectate şi să declanşeze alarma dacă limitele de alertă sunt depăşite.
11. Sistemul de monitorizare a particulelor poate fi format din numărătoare de particule independente; o reţea de puncte de prelevare accesate secvenţial conectate la un singur numărător de particule sau o combinaţie a celor două. Sistemul ales trebuie să fie adecvat pentru mărimea de particule luată în considerare. Atunci când se utilizează sisteme de prelevare la distanţă, lungimea tubulaturii şi raza oricărui cot a tubului trebuie luate în considerare în contextul pierderii de particule în tubulatură. Selecţia sistemului de monitorizare trebuie să ţină seama de orice risc pe care îl prezintă materialele utilizate în procesul de fabricaţie, de exemplu acelea care implică organisme vii sau radiofarmaceutice.
12. Mărimea probei luate pentru monitorizare utilizând sisteme automate va fi în mod obişnuit în relaţie 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 şi dispozitivelor de aer curat.
13. În zonele de clasa A şi B monitorizarea concentraţiei de particule ≥ 5µm are o importanţă deosebită deoarece este un instrument de detectare timpurie a eşecurilor. Indicarea ocazională a numărului de particule ≥ 5µm poate fi falsă din cauza zgomotului electronic, a luminii parazite, a coincidenţelor etc. Totuşi, numărarea consecutivă şi regulată a unor nivele scăzute este un indicator al unei posibile contaminări şi trebuie investigat. Astfel de evenimente pot indica timpuriu un eşec al sistemului IVAC, al echipamentului de umplere sau poate de asemenea să fie un diagnostic pentru practici necorespunzătoare în timpul montării echipamentului şi al operaţiei de rutină.
14. Condiţiile 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 operaţiilor.
15. Monitorizarea zonelor de clasă C şi D în operare trebuie efectuată în acord cu principiile managementului riscului calităţii. Cerinţele şi limitele de alertă/acţiune vor depinde de natura operaţiilor efectuate, dar perioada recomandată pentru „epurare” trebuie menţinută.
16. Alte caracteristici, cum ar fi temperatura şi umiditatea relativă, depind de produs şi de natura operaţiilor efectuate. Aceşti parametri nu trebuie să interfere cu standardele de curăţenie definite.

17. În tabelul de mai jos sunt prezentate exemple de operaţii care trebuie efectuate în diferite clase de curăţenie (de văzut, de asemenea, punctele 28 până la 35):

Clasa	Exemple de operaţii pentru produsele sterilizate în recipientul final (de văzut punctele 28-30)
A	Umplerea produsului, dacă există riscuri neobişnuite
C	Prepararea soluţiilor, dacă există riscuri neobişnuite. Umplerea produselor
D	Prepararea soluţiilor şi componentelor pentru umplere ulterioară

Clasa	Exemple de operaţii pentru preparatele aseptice (de văzut punctele 31-35)
A	Prepararea şi umplerea aseptică
C	Prepararea soluţiilor care vor fi filtrate
D	Manipularea componentelor după spălare

18. Acolo unde sunt efectuate operaţii aseptice, monitorizarea trebuie să fie frecventă, folosind metode cum ar fi metoda plăcilor de sedimentare, prelevarea volumetrică de probe de aer şi prelevarea de probe de pe suprafeţe (de exemplu, metoda tampoanelor şi a plăcilor de contact). Metodele folosite pentru prelevarea probelor în timpul operării nu trebuie să interfere cu protecţia zonei. Atunci când se revizuieşte documentaţia seriei în vederea eliberării produsului finit, trebuie să se ţină seama de rezultatele înregistrate în timpul monitorizării. Suprafeţele şi personalul trebuie să fie monitorizate după fiecare operaţie critică.
Suplimentar, monitorizarea din punct de vedere microbiologic este de asemenea cerută în afara operaţiilor de producţie, de exemplu, după validarea sistemelor, curăţare şi igienizare.

19. Limitele recomandate pentru monitorizarea contaminării microbiene din zonele curate în timpul operării sunt:

Limite recomandate pentru contaminare microbiană[a]				
Clasa	Proba de aer u.f.c.*/m^3	Plăci de sedimentare (diametru 90 mm) u.f.c.*/4 ore[b]	Plăci de contact (diametru 55 mm) u.f.c.*/placă	Amprenta mănuşii cu 5 degete u.f.c.*/mănuşă
A	< 1	< 1	< l	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

*u.f.c.= unităţi formatoare de colonii

Note: [a] Acestea sunt valori medii;
[b] Plăci de sedimentare individuale pot să fie expuse pentru mai puţin de 4 ore.

20. Trebuie să fie stabilite limitele de alertă şi acţiune pentru rezultatele monitorizării numărului de particule şi pentru monitorizarea din punct de vedere microbiologic. Dacă aceste limite sunt depăşite, se vor aplica măsurile corective prevăzute în procedurile standard de operare.

Tehnologia izolatorului

21. Folosirea tehnologiei izolatorului în vederea reducerii la minim a intervenţiilor 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 şi dispozitive de transfer. Izolatorul şi mediul înconjurător adiacent trebuie astfel proiectate încât să se îndeplinească cerinţa referitoare la calitatea aerului din zonele respective. Izolatoarele sunt construite din materiale diferite, mai mult sau mai puţin predispuse la perforare şi pierderi prin scurgere. Dispozitivele de transfer pot să varieze de la dispozitive cu uşa simplă sau dublă, până la sisteme etanşe, ce încorporează mecanisme de sterilizare.
22. Transferul de materiale în şi 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, deşi 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 curăţenie a aerului necesară pentru mediul înconjurător al izolatorului depinde de proiectarea izolatorului şi de folosirea lui. Clasa de curăţenie trebuie să fie controlată şi, pentru prelucrări aseptice, să fie de cel puţin clasă D.
24. Izolatoarele trebuie să fie instalate numai după o validare corespunzătoare. Validarea trebuie să ia în considerare toţi factorii critici pentru tehnologia izolatorului, de exemplu calitatea aerului din interiorul şi exteriorul izolatorului (mediul înconjurător), igienizarea izolatorului, procesul de transfer şi integritatea izolatorului.
25. Monitorizarea trebuie să se efectueze în mod regulat şi să includă frecvent testarea pierderii prin scurgere şi testarea sistemului mănuşilor/mânecilor de manipulare.

Tehnologia de suflare/ umplere/ închidere etanşă

26. Unităţile de suflare/umplere/închidere etanşă sunt maşini concepute special pentru formarea de recipiente dintr-un granulat termoplastic, umplerea şi închiderea etanşă a acestora, toate operaţiile efectuându-se într-un proces continuu şi într-o singură maşină automată. Echipamentul de suflare/umplere/închidere etanşă folosit pentru fabricaţia pe cale aseptică, care este dotat cu un duş de aer de clasă A, eficient, poate fi instalat într-un mediu de cel puţin clasă C, cu condiţia ca echipamentul de protecţie folosit să fie de cel puţin clasă A/B. Condiţiile de mediu trebuie să se încadreze în limitele de particule viabile şi ne-viabile în starea “de repaus” şi numai în limita de particule viabile în timpul operării. Echipamentul de suflare/umplere/închidere etanşă pentru fabricaţia de medicamente destinate să fie sterilizate în recipientul final, trebuie să fie instalat într-un mediu înconjurător de cel puţin clasă D.
27. Datorită acestei tehnologii speciale, o atenţie deosebită trebuie să se acorde cel puţin următoarelor aspecte:
    - proiectarea şi calificarea echipamentului
    - validarea şi reproductibilitatea operaţiilor de curăţare şi de sterilizare la locul de amplasare
    - mediul înconjurător în care este amplasat echipamentul
    - instruirea şi echiparea operatorului
    - intervenţiile în zona critică a echipamentului, incluzând orice asamblare aseptică dinaintea începerii umplerii.

Produse sterilizate în recipientul final

28. Prepararea componentelor şi a celor mai multe produse trebuie să se efectueze într-un mediu de cel puţin clasă D, pentru reducerea riscului de contaminare microbiană şi cu particule până la un nivel adecvat pentru filtrare şi sterilizare. Acolo unde există un risc

mare sau neobişnuit ca un produs să fie contaminat sub aspect microbiologic (de exemplu, deoarece produsul reprezintă suport activ de creştere 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 puţin clasă C.

30. Acolo unde există un risc neobişnuit de contaminare a produsului din mediul înconjurător, de exemplu deoarece operaţia de umplere este lentă sau recipientele au gâtul larg sau sunt expuse pentru mai mult decât câteva secunde înaintea închiderii etanşe, umplerea trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A situată într-un mediu de cel puţin clasă C. Prepararea şi umplerea unguentelor, cremelor, suspensiilor şi 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 puţin clasă D. Manipularea materiilor prime sterile şi a componentelor, mai puţin a celor care vor fi sterilizate sau filtrate printr-un filtru care reţine microorganismele, trebuie efectuată într-o zonă de clasă A situată într-un mediu de clasă B.

32. Prepararea soluţiilor care vor fi filtrate steril în timpul procesului de fabricaţie trebuie să se efectueze într-un mediu de clasă C; prepararea materialelor şi 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 şi umplerea produselor preparate aseptic 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 parţial 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 etanş într-o zonă de clasă B.

35. Prepararea şi umplerea unguentelor, cremelor, suspensiilor şi emulsiilor sterile trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B, când produsul este expus şi 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. Inspecţiile şi controalele trebuie să se realizeze din afara zonelor curate ori de câte ori este posibil.

37. Întreg personalul (inclusiv cel responsabil de curăţenie şi întreţinere) angajat pentru aceste zone trebuie să fie instruit regulat în domeniile relevante pentru fabricaţia corectă a produselor sterile. Această instruire trebuie să includă referiri la igienă şi la elementele de bază de microbiologie. Când personalul din afara unităţii de producţie, care nu a primit o astfel de instruire (de exemplu: contractorii de construcţii sau întreţinere), trebuie să fie adus în interiorul zonei curate, este necesar să se ia măsuri speciale pentru instruirea şi supravegherea lor.

38. Personalul care este angajat pentru procesarea de materiale din ţesuturi animale sau de culturi de microorganisme, altele decât cele folosite în mod curent în procesul de fabricaţie, nu trebuie să intre în zonele de fabricaţie a produselor sterile, până când nu au fost urmate proceduri de acces riguroase şi clar definite.

39. Sunt esenţiale standarde înalte de igienă personală şi curăţenie.
Personalul implicat în fabricaţia produselor sterile trebuie să fie instruit să raporteze despre orice situaţie care ar putea conduce la cedarea unui număr sau a unor tipuri anormale de contaminanţi; este recomandat să se facă verificări periodice ale stării de sănătate pentru asemenea situaţii. Acţiunile 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 şi bijuteriile nu sunt acceptate în zona curată.

41. Schimbarea hainelor şi spălarea trebuie să urmeze proceduri scrise care să reducă la minim contaminarea echipamentului de protecţie pentru zona curată sau transportul contaminanţilor către zona curată.

42. Echipamentul de protecţie şi calitatea acestuia trebuie să fie corespunzătoare tipului de proces şi gradului de curăţenie al zonei de lucru. Trebuie să fie folosit de aşa manieră încât să protejeze produsul de contaminare.

43. Descrierea echipamentului cerut pentru fiecare clasă este dată mai jos:

Clasă D: Părul şi, unde este cazul, barba trebuie să fie acoperite. Trebuie să fie folosit un costum de protecţie generală şi încălţăminte corespunzătoare. Trebuie luate măsuri corespunzătoare pentru a preveni orice contaminare provenită din afara zonei curate.

Clasă C: Părul şi, unde este cazul, barba şi mustaţa trebuie să fie acoperite. Trebuie să fie folosit un costum cu pantalon dintr-o singură piesă sau din două piese, strâns la încheieturile mâinilor şi cu guler înalt şi încălţăminte corespunzătoare sau echipament protector pentru încălţăminte. Ele nu trebuie să cedeze nici o fibră sau particulă materială.

Clasă A/B: Părul şi, unde este cazul, barba şi mustaţa, trebuie să fie acoperite complet cu o bonetă; aceasta trebuie să fie introdusă în gulerul costumului; trebuie să se poarte o mască de faţă pentru a preveni căderea de picături de transpiraţie. Trebuie purtate mănuşi, corespunzător sterilizate, din cauciuc sau din material plastic, nepudrate şi încălţăminte sterilizată sau dezinfectată. Partea inferioară a pantalonului trebuie să fie introdusă în interiorul încălţămintei şi mânecile în mănuşi. Echipamentul nu trebuie să cedeze nici o fibră sau particulă materială şi trebuie să reţină particulele cedate de corp.

44. Îmbrăcămintea de exterior nu trebuie să fie adusă în vestiarele care conduc în zonele de clasă B şi C. Fiecărui operator dintr-o zonă de clasă A/B, trebuie să i se dea, pentru fiecare ciclu de activitate, echipament de protecţie curat şi steril (sterilizat sau igienizat corespunzător). Mănuşile trebuie să fie dezinfectate regulat în timpul operaţiilor. Măştile şi mănuşile trebuie schimbate cel puţin pentru fiecare ciclu de activitate.

45. Echipamentul de protecţie pentru zona curată trebuie să fie astfel curăţat şi manipulat încât să nu se încarce cu contaminanţi suplimentari care pot fi cedaţi ulterior. Aceste operaţii trebuie să urmeze proceduri scrise. Este de dorit să existe facilităţi separate de spălare pentru astfel de îmbrăcăminte. Un tratament necorespunzător al echipamentului va deteriora fibrele şi poate mări riscul cedării de particule.

Localuri

46. În zonele curate, toate suprafeţele expuse trebuie să fie netede, impermeabile şi fără fisuri în vederea reducerii la minim a cedării sau acumulării de particule sau microorganisme şi trebuie să permită aplicarea repetată a agenţilor de spălare şi, după caz, a dezinfectanţilor.

47. Pentru a reduce acumularea prafului şi pentru a uşura curăţenia trebuie să nu existe colţuri greu de curăţat şi să existe cât mai puţine margini, rafturi, dulapuri şi echipamente. Uşile trebuie să fie astfel proiectate încât să nu prezinte locuri greu de curăţat; din acest motiv nu sunt recomandate uşile glisante.

48. Plafoanele false trebuie să fie montate etanş pentru a preveni contaminarea din spaţiul de deasupra lor.

49. Conductele, ţevile şi alte utilităţi trebuie să fie astfel instalate încât să nu creeze colţuri, deschideri neetanşeizate şi suprafeţe care să fie dificil de curăţat.

50. Chiuvetele şi canalele de scurgere trebuie să fie interzise în zonele de clasă A/B folosite pentru fabricaţia aseptică. În alte zone gurile de aer trebuie să fie montate între

echipament sau chiuvetă şi conductele de scurgere. Canalele de scurgere din camerele cu clasă de curăţenie scăzută trebuie să aibă montate trape sau refluxuri pentru a preveni refularea.

51. Vestiarele trebuie să fie proiectate ca sas-uri şi folosite în vederea separării fizice a diferitelor etape ale echipării şi pentru a diminua astfel contaminarea microbiană şi cu particule a echipamentelor de protecţie. Aceste zone trebuie să fie spălate eficient cu jet de aer filtrat. Ultima parte a vestiarului trebuie să fie, în stare de repaus, de aceeaşi clasă de curăţenie ca şi zona în care se intră. Este preferabilă uneori folosirea de vestiare distincte pentru intrarea şi ieşirea din zonele curate. În general, facilităţile pentru spălarea mâinilor trebuie să fie instalate numai în prima parte a vestiarelor.

52. Cele două uşi ale sas-ului nu trebuie să fie deschise simultan. Trebuie să existe un sistem de blocare alternativă sau un sistem de avertizare vizuală şi/sau sonoră pentru a preveni deschiderea a mai mult de o uşă la un moment dat.

53. O sursă de aer filtrat trebuie să menţină o presiune pozitivă pentru toate condiţiile de operare, care să "spele" în mod eficient zona şi un flux de aer de un grad de curăţenie inferior pentru zonele înconjurătoare. Între camerele adiacente cu clase diferite de curăţenie trebuie să existe o presiune diferenţială de 10-15 pascali (valori orientative). O atenţie deosebită trebuie acordată protecţiei zonei cu cel mai mare risc, care este cea în care un produs şi componentele curate care vin în contact cu produsul sunt expuse. Diversele recomandări privind sursele de aer şi presiunile diferenţiale pot fi modificate când este necesară reţinerea unor materiale, de exemplu: materiale sau produse patogene, de înaltă toxicitate, radioactive, virale vii sau bacteriene. Pentru unele operaţii poate fi necesară decontaminarea facilităţilor şi tratarea aerului care părăseşte o zonă curată.

54. Trebuie să se demonstreze că direcţia de circulaţie 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, operaţie sau maşină generatoare de particule, către o zonă de risc înalt pentru produs.

55. Trebuie să existe un sistem de avertizare pentru a indica orice defecţiune a sursei de aer. Între zonele unde diferenţele de presiune sunt importante trebuie montaţi indicatori de presiune. Aceste diferenţe 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 porţiune dintre o zonă de clasă A sau B şi o zonă de procesare cu clasă inferioară de curăţenie a aerului, decât dacă banda transportoare însăşi nu este continuu sterilizată (de exemplu: într-un tunel sterilizant).

57. În măsura în care este posibil, echipamentele, accesoriile şi punctele de intervenţie pentru întreţinere trebuie să fie astfel proiectate şi instalate încât operaţiile, întreţinerea şi reparaţiile 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 întreţinerea echipamentului s-a efectuat în interiorul zonei curate, zona trebuie să fie curăţată, dezinfectată şi/ sau sterilizată când este cazul, înaintea reluării etapelor de procesare, dacă nu au fost menţinute în timpul lucrului standardele de curăţenie şi/ sau asepsie cerute.

59. Instalaţiile de tratare a apei şi sistemele de distribuţie trebuie să fie astfel proiectate, construite şi întreţinute 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 şi distribuită într-o manieră care să prevină creşterea microbiană, de exemplu printr-o circulaţie constantă la o temperatură mai mare de 70° C.

60. Toate echipamentele cum ar fi sterilizatoarele, sistemele de tratare şi filtrare a aerului, ventilele de aer şi filtrele de gaz, sistemele de tratare, generare, păstrare şi distribuţie a

apei trebuie să fie subiect de validare şi întreţinere planificată; refolosirea lor trebuie să fie aprobată.

Igienizarea

61. Igienizarea zonelor curate are o importanţă deosebită. Acestea trebuie să fie curăţate minuţios, în concordanţă cu un program scris. Când sunt folosiţi dezinfectanţi, aceştia trebuie să fie de mai multe tipuri. Monitorizarea trebuie să fie efectuată cu regularitate, în vederea detectării dezvoltării unor tulpini rezistente.
62. Dezinfectanţii şi detergenţii trebuie să fie monitorizaţi cu regularitate din punct de vedere al contaminării microbiene; diluţiile lor trebuie să fie păstrate în recipiente curăţate în prealabil şi trebuie păstrate numai pe perioade limitate, dacă nu sunt sterilizate. Dezinfectanţii şi detergenţii folosiţi în zonele curate de clasă A şi B trebuie să fie sterili înainte de folosire.
63. Fumigaţia zonelor curate poate fi de folos pentru reducerea contaminării microbiene în locurile inaccesibile.

Procesarea

64. Trebuie luate precauţii 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; totuşi, vaccinurile din organisme inactivate sau din extracte bacteriene pot fi umplute, după inactivare, în aceleaşi 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 funcţie de forma dozată a produsului şi de selectivitatea, claritatea, concentraţia şi disponibilitatea pentru sterilizare a mediului nutritiv.
67. Testele de simulare a procesului trebuie să imite, cât mai fidel posibil, procesul de fabricaţie pe cale aseptică obişnuit şi să includă toate etapele critice care urmează în fabricaţie. De asemenea, trebuie să ţină cont de diferitele intervenţii despre care se ştie că se produc în timpul fabricaţiei obişnuite, precum şi de cazul cel mai rău posibil.
68. Testele de simulare a procesului trebuie efectuate ca validare iniţială, prin trei determinări consecutive satisfăcătoare pe schimb, trebuie repetate la intervale definite şi 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 şi 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 puţin egal ca mărime cu seria de produs. Ţinta trebuie să fie o creştere zero şi trebuie să se aplice următoarele:

- când sunt umplute mai puţin de 5000 de unităţi, nu trebuie să se detecteze nici o unitate contaminată.

- când sunt umplute între 5000 şi 10000 de unităţi:

a) O (1) unitate contaminată trebuie să conducă la o investigaţie, inclusiv posibilitatea repetării umplerii cu mediu;

b) Două (2) unităţi contaminate sunt considerate motiv de revalidare, după efectuarea unei investigaţii.

- când sunt umplute mai mult de 10000 de unităţi:

a) O (1) unitate contaminată trebuie să conducă la o investigaţie;

b) Două (2) unităţi contaminate sunt considerate motiv de revalidare, după efectuarea unei investigaţii.

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. Investigaţia eşecurilor mari trebuie să includă impactul potenţial asupra asigurării sterilităţii seriilor fabricate de la ultimul test de simulare efectuat cu succes.
71. Orice validare trebuie să fie făcută cu atenţie, ca să nu compromită procesul de fabricaţie.
72. Sursele de apă, echipamentele de tratare a apei şi apa tratată trebuie să fie monitorizate în mod regulat sub aspectul contaminării chimice şi biologice şi, dacă este necesar, sub aspectul prezenţei endotoxinelor. Înregistrările rezultatelor monitorizării şi ale oricărei măsuri luate trebuie să fie păstrate.
73. Activităţile trebuie să fie reduse la minim în zonele curate şi în special când operaţiile aseptice sunt în desfăşurare, iar deplasarea personalului trebuie să fie controlată şi ordonată, pentru a evita cedarea excesivă de particule şi microorganisme datorate unei activităţi intense. Din cauza tipului de echipament de protecţie, temperatura şi umiditatea mediului ambiant nu trebuie să fie excesiv de ridicate.
74. Contaminarea microbiană a materiilor prime trebuie să fie minimă. Specificaţiile trebuie să includă prevederi privind calitatea microbiologică, când această cerinţă a fost indicată în urma monitorizării.
75. Recipientele şi 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 curăţare finală, componentele, recipientele şi echipamentele trebuie să fie manipulate astfel încât să nu se recontamineze.
78. Intervalul dintre spălarea, uscarea şi sterilizarea componentelor, recipientelor şi echipamentelor, ca şi cel dintre sterilizarea şi folosirea lor, trebuie să fie redus la minim şi să fie limitat ca timp, conform cu condiţiile de depozitare.
79. Intervalul de timp dintre începerea preparării unei soluţii şi sterilizarea sa sau filtrarea printr-un filtru care reţine microorganismele trebuie să fie redus la minim. Trebuie să fie stabilit un timp maxim admis pentru fiecare produs, care să ţină cont de compoziţia sa şi 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 aseptic cât şi pentru cele sterilizate final. Atunci când parametrii de sterilizare pentru distrugere excesivă sunt stabiliţi 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 şi considerată ca un test in proces. Când este necesar, trebuie să fie controlată absenţa pirogenelor. Toate soluţiile, şi în special lichidele perfuzabile în volume mari, trebuie să fie trecute printr-un filtru care reţine microorganismele, situat, dacă este posibil, imediat înaintea umplerii.
81. Componentele, recipientele, echipamentele şi orice alt articol necesar într-o zonă curată unde are loc activitate în condiţii aseptice, trebuie să fie sterilizate şi transferate în zonă prin sterilizatoare cu sistem de deschidere la ambele capete montat etanş în perete, sau printr-un procedeu care să atingă acelaşi obiectiv de neinducere a contaminării. Gazele necombustibile trebuie să fie trecute prin filtre care reţin microorganisme.
82. Eficacitatea oricărei noi proceduri trebuie să fie validată şi validarea verificată la intervale regulate, pe baza istoricului performanţei sau când se efectuează o schimbare semnificativă în proces sau echipament.

Sterilizarea

83. Toate procesele de sterilizare trebuie să fie validate. O atenţie deosebită trebuie să se acorde metodelor de sterilizare adoptate care nu sunt descrise în ediţia în vigoare a Farmacopeii Europene sau atunci când metoda este folosită pentru un produs care nu este o soluţie simplă apoasă sau uleioasă. Când este posibil, se alege metoda sterilizării prin căldură. În toate cazurile, procedeul de sterilizare trebuie să fie în concordanţă cu autorizaţiile de fabricaţie şi de punere pe piaţă.
84. Înainte de adoptarea unui proces de sterilizare, trebuie să se demonstreze prin măsurători fizice şi prin indicatori biologici dacă este cazul, că procesul este corespunzător pentru produs şi este eficace în atingerea condiţiilor de sterilizare dorite în toate punctele fiecărui tip de încărcătură care se va procesa. Validitatea procesului trebuie să fie verificată la intervale regulate, cel puţin o dată pe an şi 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 şi 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 consideraţi o metodă suplimentară pentru monitorizarea sterilizării. Ei trebuie să fie păstraţi şi folosiţi în concordanţă cu instrucţiunile fabricanţilor şi calitatea lor trebuie verificată prin martori pozitivi.
    Dacă sunt folosiţi indicatori biologici, trebuie luate precauţii stricte pentru a evita transferul contaminării microbiene de la aceştia.
88. Trebuie să existe mijloace clare de diferenţiere a produselor care nu au fost sterilizate, faţă de cele care au fost. Fiecare coş, tavă sau alt mijloc de transport al produselor sau componentelor trebuie să fie clar etichetat cu numele materialului, numărul de serie şi o indicaţie dacă a fost sau nu sterilizat. Când este cazul, indicatori, cum ar fi banda pentru autoclav, pot fi folosiţi pentru a indica dacă o serie (sau subserie) a trecut sau nu printr-un proces de sterilizare, dar ei nu dau o indicaţie 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 acurateţe şi precizie adecvate. Poziţia sondelor folosite pentru controlul şi/sau înregistrarea temperaturii trebuie să fie determinată în timpul validării şi, unde este posibil, trebuie verificată faţă de o a doua sondă de temperatură independentă plasată în aceeaşi poziţie.
91. Pot fi folosiţi, de asemenea, indicatori chimici sau biologici, dar aceştia 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 precauţii 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 şi presiunea. Instrumentele de control trebuie să fie, în mod normal, independente de

instrumentele de monitorizare şi de diagramele de înregistrare. Când pentru aceste aplicaţii se folosesc sisteme automate de control şi monitorizare, ele trebuie să fie validate pentru a asigura că sunt îndeplinite cerinţele critice ale procesului. Defecţiunile sistemului şi ale ciclului trebuie să fie înregistrate de sistem şi 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 poziţie, de-a lungul perioadei de sterilizare. Trebuie să fie efectuate frecvent teste de etanşeitate a camerei atunci când o fază de vid este parte a ciclului.

95. Articolele care trebuie sterilizate, altele decât produsele în recipiente etanşe, trebuie să fie înfăşurate într-un material care permite ieşirea aerului şi penetrarea vaporilor, dar care previne recontaminarea după sterilizare. Toate părţile 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 folosiţi pentru sterilizare sunt de calitate corespunzătoare şi nu conţin adjuvanţi la un nivel care ar putea cauza contaminarea produsului sau a echipamentului.

Căldura uscată

97. Procesul folosit trebuie să includă circulaţia aerului în interiorul camerei şi menţinerea unei presiuni pozitive pentru a preveni intrarea aerului nesteril. Aerul admis trebuie să fie trecut printr-un filtru HEPA. Atunci când se intenţionează ca procesul să îndepărteze şi 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 şi produselor sensibile la căldură. Multe medicamente şi anumite articole de ambalare sunt sensibile la radiaţii, astfel încât această metodă este permisă numai când absenţa 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 independenţi de doză, oferind o măsurare cantitativă a dozei primite de către produsul însuşi. Dozimetrele trebuie să fie introduse în încărcătură în număr suficient şi 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. Absorbanţele dozimetrelor trebuie să fie citite într-un interval scurt de timp după expunerea la iradiere.

100. Pot fi folosiţi indicatori biologici ca un control suplimentar.

101. Procedurile de validare trebuie să asigure că efectele variaţiilor 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 diferenţierii 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 şi că, atât condiţiile, cât şi timpul prevăzute pentru degazare permit scăderea conţinutului de gaz rezidual şi de produşi de reacţie, până la limitele acceptabile, definite pentru tipul de produs sau material.
105. Contactul direct între gaz şi celulele microbiene este esenţial; trebuie luate precauţii pentru a se evita prezenţa organismelor susceptibile să fie incluse în material, cum ar fi cristale sau proteine deshidratate. Natura şi cantitatea materialelor de ambalare pot să influenţeze procesul în mod semnificativ.
106. Înaintea expunerii la gaz, materialele trebuie să fie aduse la umiditatea şi temperatura cerute de proces. Timpul cerut pentru aceasta trebuie să fie echilibrat cu nevoia de a micşora 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. Informaţiile astfel obţinute 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 şi umiditatea din cameră în timpul procesului, concentraţia gazului şi cantitatea totală de gaz folosită. Presiunea şi 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 condiţii de ventilaţie, pentru a permite gazului rezidual şi produşilor de reacţie 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, soluţiile sau lichidele pot fi filtrate printr-un filtru steril cu mărimea nominală a porilor de 0,22 microni (sau mai puţin) sau cu proprietăţi cel puţin echivalente de reţinere a microorganismelor, filtratul fiind colectat într-un recipient sterilizat anterior. Astfel de filtre pot să reţină cele mai multe bacterii şi fungi, dar nu toate virusurile sau micoplasmele. Trebuie să se acorde atenţie completării procesului de filtrare cu un tratament termic la o anumită temperatură.
111. Din cauza posibililor factori de risc suplimentari pe care îi prezintă metoda filtrării faţă de alte procese de sterilizare, se recomandă o a doua filtrare printr-un filtru de reţinere 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 şi trebuie confirmată imediat după folosire printr-o metodă adecvată cum ar fi „testul bulei”, testul fluxului difuzat sau testul reţinerii presiunii. Timpul necesar filtrării unui volum cunoscut dintr-o soluţie vrac şi diferenţa de presiune care se va folosi la traversarea filtrului trebuie să fie determinate în timpul validării şi orice diferenţă semnificativă faţă de valorile stabilite, observată în timpul fabricaţiei de rutină trebuie să fie notată şi investigată. Rezultatele acestor verificări trebuie să fie incluse în înregistrările seriei. Integritatea filtrelor pentru gazele critice şi pentru ventilele de aer trebuie să fie confirmată după folosire. Integritatea altor filtre trebuie să fie confirmată la intervale corespunzătoare.
114. Acelaşi 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 substanţe în produs.

Operaţiile finale de fabricaţie a produselor sterile

116. Flacoanele de liofilizat parţial închise trebuie menţinute în condiţii 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 proporţie de 100% testului de integritate. Probe din alte recipiente trebuie să fie verificate din punct de vedere al integrităţii conform unor proceduri corespunzătoare.
118. Sistemul de închidere a recipientelor pentru flacoane umplute aseptic 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 cantităţi mari de particule non-viabile, acesta trebuie poziţionat într-un loc separat dotat cu un sistem de extragere a aerului adecvat.
120. Punerea capacului din aluminiu poate fi efectuată ca un proces aseptic când se utilizează capace sterilizate sau ca un proces curat în afara părţii centrale aseptice. Atunci când se adoptă această a 2-a variantă, flacoanele trebuie protejate de condiţii de clasă A până la momentul în care părăsesc zona de procesare aseptică 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 greşit trebuie respinse înainte de punerea capacului din aluminiu. Atunci când la locul de punere a capacului este necesară intervenţia umană, trebuie utilizată o tehnologie adecvată pentru a preveni contactul direct cu flacoanele şi pentru a micşora contaminarea microbiană.
122. Barierele pentru restricţionarea accesului şi izolatoarele pot fi benefice pentru a asigura condiţiile necesare şi pentru a micşora intervenţiile umane directe în timpul operaţiei de punere a capacului.
123. Recipientele închise etanş 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 priveşte contaminarea exterioară sau alte defecte. Când verificarea se efectuează vizual, aceasta trebuie să se facă în condiţii corespunzătoare, controlate, de iluminare şi fond. Operatorii care efectuează verificarea trebuie să facă examene oftalmologice regulate, să folosească ochelarii (dacă poartă) şi să facă pauze frecvente în timpul verificării. Când sunt folosite alte metode de verificare, procesul trebuie să fie validat şi performanţa echipamentului să fie verificată la intervale determinate. Rezultatele trebuie să fie înregistrate.

Controlul calităţii

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 atenţie specială validării şi monitorizării întregului proces de fabricaţie.
127. Probele prelevate pentru controlul sterilităţii trebuie să fie reprezentative pentru întreaga serie, dar trebuie să includă în special probele prelevate din părţi ale seriei considerate ca fiind cel mai mult supuse riscului contaminării, de exemplu:
    a. pentru produsele care au fost umplute aseptic, probele prelevate trebuie să includă recipiente umplute la începutul şi la sfârşitul seriei şi după orice intervenţie semnificativă;

b. pentru produsele care au fost sterilizate prin căldură în recipientul lor final, trebuie acordată atenţie prelevării probelor din părţile cele mai reci posibile ale încărcăturii.

ANEXA 2

FABRICAŢIA MEDICAMENTELOR BIOLOGICE DE UZ UMAN

Domeniu

Metodele folosite pentru fabricarea medicamentelor biologice constituie un factor critic în organizarea controlului corespunzător din partea autorităţii competente. Prin urmare, medicamentele biologice pot fi definite în mare măsură în raport cu metodele lor de fabricaţie. Medicamentele biologice preparate prin următoarele metode de fabricaţie fac obiectul prezentei Anexe[1]:

a) culturi microbiene, excluzând pe cele obţinute prin tehnici ale ADN-recombinant;
b) culturi microbiene şi celulare, inclusiv cele obţinute prin tehnici ale ADN-recombinant sau hibridare;
c) extracţie din ţesuturi biologice;
d) propagarea agenţilor 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 ţinut cont de cerinţele generale propuse de OMS pentru localurile de fabricaţie şi laboratoarele de control.
Prezenta Anexă nu conţine cerinţe detaliate pentru clasele specifice de produse biologice şi, în aceste cazuri, trebuie să se acorde atenţie altor ghiduri elaborate de Comitetul pentru Medicamente Brevetate (Committee for Proprietary Medicinal Products = CPMP), de exemplu ghidul privind anticorpii monoclonali şi ghidul privind produsele obţinute prin tehnologia ADN-recombinant. (Regulile care guvernează medicamentele de uz uman în Comunitatea Europeană, volumul 3)

Principiu

Fabricaţia medicamentelor biologice implică anumite consideraţii specifice provenite din natura produselor şi proceselor. Modul în care medicamentele biologice sunt produse, controlate şi administrate necesită unele precauţii particulare.
Spre deosebire de fabricaţia medicamentelor convenţionale, care foloseşte tehnici chimice şi fizice capabile de un înalt grad de consecvenţă, fabricarea medicamentelor biologice implică procese şi 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 şi natura produselor secundare este variabilă. Mai mult, materialele folosite în aceste procese de cultivare reprezintă substraturi adecvate pentru creşterea contaminanţilor 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 importanţă deosebită în fabricaţia medicamentelor biologice.

Personal

1. Întregul personal (inclusiv cel destinat pentru curăţenie, întreţinere sau control al calităţii) folosit în zonele în care se fabrică medicamente biologice trebuie să primească suplimentar o instruire specifică produselor fabricate şi activităţii lor. Personalul trebuie

[1]Medicamentele biologice fabricate prin aceste metode includ: vaccinuri, imunoseruri, antigene, hormoni, citokine, enzime şi alte produse de fermentaţie, inclusiv anticorpi monoclonali şi produse derivate din ADN recombinant

să fie informat şi instruit în domeniul igienei şi microbiologiei.

2. Persoanele responsabile cu fabricaţia şi controlul calităţii trebuie să aibă o pregătire adecvată în discipline ştiinţifice relevante, cum ar fi bacteriologie, biologie, biometrie, chimie, medicină, farmacie, farmacologie, virologie, imunologie şi suficientă experienţă practică, care să le permită să-şi exercite funcţia de conducere a procesului respectiv.
3. Pentru siguranţa produsului, poate fi luată în considerare starea imunologică a personalului. Întregul personal angajat în fabricaţie, întreţinere, testare şi îngrijirea animalelor (şi inspectorii) trebuie să fie vaccinaţi dacă este necesar, cu vaccinuri specifice corespunzătoare şi starea sănătăţii lor trebuie să fie controlată periodic. În afară de problema evidentă a expunerii personalului la agenţi infecţioşi, toxine puternice sau alergene, este necesar să se evite riscul contaminării seriei de fabricaţie cu agenţi infecţioşi. Vizitatorii trebuie să fie, în general, excluşi din zonele de fabricaţie.
4. Orice schimbare în starea imunologică a personalului, care poate influenţa negativ calitatea produsului exclude activitatea respectivei persoane în zona de fabricaţie. Fabricarea vaccinului BCG şi a produselor tuberculinice trebuie să fie restricţionată 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 circulaţie este inevitabilă, se vor lua măsuri de decontaminare clar definite, incluzând schimbarea îmbrăcămintei şi încălţămintei şi, unde este necesar, spălarea sub duş a personalului implicat în astfel de procese de fabricaţie.

Localuri şi echipamente

6. Gradul de control al mediului înconjurător, din punct de vedere al contaminării cu particule şi al contaminării microbiene a spaţiilor de fabricaţie, trebuie să fie adaptat produsului şi etapelor de fabricaţie, având în vedere nivelul de contaminare al materiilor prime şi riscul pentru produsul finit.
7. Riscul contaminării încrucişate între medicamentele biologice, în special pe parcursul acelor etape din procesul de fabricaţie în care se folosesc organisme vii, poate necesita luarea unor precauţii suplimentare privind localurile şi echipamentele, cum ar fi folosirea facilităţilor şi echipamentelor dedicate, fabricarea în campanie şi folosirea sistemelor închise. Natura produsului, precum şi echipamentele folosite, vor determina nivelul de segregare necesar pentru a evita contaminarea încrucişată.
8. În principiu, trebuie să fie folosite facilităţi dedicate pentru fabricarea vaccinului BCG şi pentru manipularea organismelor vii folosite în fabricaţia produselor tuberculinice.
9. Trebuie să se folosească facilităţi dedicate pentru manipularea *Bacillus anthracis,* a *Clostridium botulinum* şi a *Clostridium tetani,* până când procesul de inactivare este terminat.
10. Fabricarea în campanie poate fi acceptată pentru alte organisme generatoare de spori, cu condiţia folosirii facilităţilor dedicate pentru acest grup de produse şi cu condiţia procesării unui singur produs la un moment dat.
11. Fabricaţia simultană în aceeaşi zonă, folosind sistemele închise ale biofermentatoarelor poate fi acceptată pentru produse de tipul anticorpilor monoclonali şi pentru produsele preparate prin tehnici ADN.
12. Etapele de procesare care urmează recoltării pot fi efectuate simultan în aceeaşi zonă de fabricaţie, cu condiţia respectării precauţiilor adecvate pentru prevenirea contaminării încrucişate. Pentru vaccinurile omorâte şi 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 siguranţă cu presiune negativă pentru procesarea aseptică a germenilor patogeni, acestea trebuie să fie înconjurate de o zonă sterilă cu presiune pozitivă.

14. Unităţile 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 şi proiectarea zonelor de fabricaţie şi a echipamentelor trebuie să permită curăţarea eficientă şi decontaminarea (ex. prin fumigaţie). Procedurile de curăţenie şi decontaminare trebuie să fie validate.
16. Echipamentele folosite pe durata manipulării microorganismelor vii trebuie să fie proiectate pentru menţinerea culturilor în stare pură şi necontaminate de surse externe pe timpul procesării.
17. Sistemele de conducte, valvele şi filtrele-ventil trebuie să fie proiectate corespunzător pentru a uşura curăţarea şi sterilizarea. Se recomandă folosirea sistemelor de curăţare şi de sterilizare la locul de amplasare. Valvele recipientelor de fermentaţie trebuie să fie sterilizabile complet cu vapori de apă. Filtrele-ventil de aer trebuie să fie hidrofobe şi să fie validate pentru durata lor de funcţionare proiectată.
18. Spaţiul de izolare primară va fi proiectat şi testat pentru a demonstra lipsa riscului de neetanşeitate.
19. Efluenţii care pot conţine microorganisme patogene trebuie să fie decontaminaţi eficient.
20. Datorită variabilităţii produselor sau proceselor biologice, unii adjuvanţi sau ingrediente trebuie să fie măsuraţi sau cântăriţi în cursul procesului de fabricaţie (de ex. soluţiile tampon). În aceste cazuri, cantităţi mici din aceste substanţe pot fi păstrate în zona de fabricaţie.

Spaţiile de cazare şi îngrijire a animalelor

21. Pentru fabricaţia unui număr de medicamente biologice sunt folosite animale, de ex. pentru: vaccin antipolio (maimuţe), seruri antivenin de şarpe (cai şi capre), vaccin antirabic (iepuri, şoareci şi hamsteri) şi gonadotrofina serică (cai). În plus, animalele pot fi, de asemenea, folosite în controlul calităţii celor mai multe seruri şi vaccinuri, de exemplu vaccin antipertussis (şoareci), pirogenitate (iepuri), vaccin antiBCG (cobai).
22. Condiţiile generale pentru spaţiile de cazare, îngrijire şi carantină sunt prezentate în Legea nr. 471/2002 (Monitorul Oficial Nr. 535 din 23 iulie 2002) pentru aprobarea Ordonanţei Guvernului nr. 37/2002 pentru protecţia animalelor folosite în scopuri ştiinţifice sau în alte scopuri experimentale (Monitorul Oficial Nr. 95 din 2 februarie 2002). Spaţiile de cazare a animalelor folosite în fabricaţia şi controlul medicamentelor biologice trebuie să fie separate de zonele de fabricaţie şi control. Starea de sănătate a animalelor de la care provin unele materii prime şi a acelora care se folosesc pentru controlul calităţii şi teste de siguranţă va fi monitorizată şi înregistrată. Personalul folosit în astfel de zone trebuie dotat cu îmbrăcăminte specială şi trebuie să existe spaţii pentru schimbarea acesteia. Acolo unde se folosesc maimuţe pentru fabricaţia sau controlul calităţii medicamentelor biologice, se cere o atenţie specială aşa cum se prevede în Cerinţele pentru Substanţe Biologice Nr. 7 elaborate de OMS.

Documentaţie

23. Specificaţiile pentru materiile prime biologice pot necesita documentaţie suplimentară privind sursa, originea, metodele de fabricaţie şi controalele efectuate, în special controalele microbiologice.
24. În mod obişnuit sunt necesare specificaţii pentru medicamentele biologice intermediare şi vrac.

Fabricaţie

Materii prime

25. Sursa, originea şi 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 condiţionată 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 sămânţă şi sistem de bancă de celule

27. În scopul prevenirii apariţiei de modificări nedorite ale proprietăţilor, care pot apărea din subcultivări repetate sau generaţii multiple, fabricaţia medicamentelor biologice obţinute prin cultivare microbiană, cultură celulară sau propagarea celulelor în embrioni sau animale, trebuie să se bazeze pe un sistem de loturi de sămânţă "mamă", "de lucru" şi/sau bănci de celule.
28. Numărul de generaţii (dublări, pasaje) între lotul de sămânţă sau banca de celule şi produsul finit va fi în concordanţă cu cel din dosarul de autorizare de punere pe piaţă. Extinderea la scară industrială a procesului nu trebuie să modifice această relaţie fundamentală.
29. Loturile de sămânţă şi băncile de celule trebuie să fie caracterizate adecvat şi testate pentru contaminanţi. Conformitatea lor pentru folosire trebuie să fie demonstrată ulterior prin consistenţa caracteristicilor şi calităţii seriilor succesive de produs. Loturile de sămânţă şi băncile de celule trebuie să fie stabilite, depozitate şi folosite astfel încât să se reducă la minim riscurile de contaminare ori alterare.
30. Stabilirea lotului de sămânţă şi a băncii de celule trebuie să se efectueze într-un mediu controlat, adecvat, pentru a proteja lotul de sămânţă şi banca de celule şi, dacă este cazul, personalul care le manipulează. În timpul stabilirii lotului de sămânţă şi a băncii de celule nici un alt material viu sau infecţios (de ex. virusuri, linii celulare sau tulpini de celule) nu trebuie să fie manevrat simultan în aceeaşi zonă ori de către aceleaşi persoane.
31. Evidenţa stabilităţii şi recuperării loturilor de sămânţă şi a băncilor de celule trebuie documentată. Containerele de păstrare vor fi închise etanş, clar etichetate şi ţinute la o temperatură corespunzătoare. Trebuie să se păstreze cu meticulozitate un inventar. Temperatura de păstrare va fi înregistrată continuu pentru congelatoare şi monitorizată corespunzător pentru azot lichid. Orice abatere de la limitele stabilite şi orice acţiune corectivă întreprinsă trebuie să fie înregistrată.
32. Numai personalului autorizat trebuie să îi fie permis să manipuleze materialul şi această manipulare trebuie să se facă sub supravegherea unei persoane responsabile. Accesul la materialul păstrat trebuie să fie controlat. Diferitele loturi de sămânţă sau bănci de celule trebuie să fie păstrate astfel încât să se evite confuzia sau contaminarea încrucişată. Este recomandat să se porţioneze loturile de sămânţă şi băncile de celule, iar părţile să se păstreze în diferite locaţii, pentru a reduce la minim riscul de a pierde totul.
33. Toate containerele cu bănci de celule şi loturi de sămânţă "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. Proprietăţile mediilor de cultură privind promovarea creşterii trebuie să fie demonstrate.
35. Adăugarea materialelor sau a culturilor în fermentatoare şi alte recipiente şi prelevarea

probelor trebuie să fie efectuate în condiţii controlate atent pentru a asigura absenţa contaminării. Trebuie acordată atenţie astfel încât recipientele să fie corect conectate atunci când are loc adăugărea sau recoltarea de probe.

36. Centrifugarea şi amestecarea produselor poate genera formarea de aerosoli, iar izolarea unor astfel de activităţi 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, agenţilor antispumanţi, etc.
38. Se va acorda atenţie 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 fabricaţiei se efectuează o inactivare virală ori o acţiune 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 şi, în general, un astfel de echipament trebuie să fie dedicat pentru purificarea unui produs şi trebuie sterilizat sau igienizat între serii. Folosirea aceluiaşi echipament în diferite etape ale procesării trebuie descurajată. Criteriile de acceptabilitate, durata de funcţionare, metoda de sterilizare ori igienizare a coloanelor trebuie să fie definite.

Controlul calităţii

41. Controalele în proces au un rol deosebit de important în asigurarea consistenţei calităţii 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 fabricaţiei.
42. Poate fi necesară păstrarea probelor din produşii intermediari, în cantităţi suficiente şi în condiţii corespunzătoare de depozitare, pentru a permite repetarea ori confirmarea unui control al seriei.
43. Este necesară monitorizarea continuă a anumitor procese de fabricaţie (de ex. fermentaţia). Astfel de date trebuie să facă parte din înregistrările seriei.
44. Atunci când se folosesc culturi continue, trebuie să se acorde o atenţie specială cerinţelor controlului calităţii impuse de acest tip de metodă de fabricaţie.

ANEXA 3

FABRICAŢIA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Principiu

Fabricaţia medicamentelor radiofarmaceutice va fi făcută în conformitate cu principiile Bunei Practici de Fabricaţie pentru Medicamente Părţile I şi 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 şi kituri cu autorizaţie de punere pe piaţă, nu face obiectul prezentului ghid, cu excepţia situaţiilor în care sunt cerinţe naţionale.

Nota ii. Conform reglementărilor privind protecţia împotriva radiaţiilor, trebuie să se asigure că orice expunere medicală este sub responsabilitatea clinică a medicului. În medicina nucleară pentru diagnostic şi tratament trebuie să fie disponibil un expert în fizică medicală.

Nota iii. Prezenta anexă este de asemenea aplicabilă şi produselor radiofarmaceutice utilizate în studii clinice.

Nota iv. Transportul produselor radiofarmaceutice şi cerinţele privind protecţia împotriva radiaţiilor sunt reglementate de Asociaţia Internaţională 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 calităţii. Alte metode trebuie validate şi trebuie să furnizeze un nivel de asigurare a calităţii cel puţin echivalent cu cel prezentat în această anexă.

Introducere

1. Fabricaţia şi manipularea medicamentelor radiofarmaceutice sunt potenţial periculoase. Nivelul riscului depinde în mod special de tipurile de radiaţii emise şi de timpii de înjumătăţire ai izotopilor radioactivi. O atenţie deosebită trebuie acordată prevenirii contaminării încrucişate, reţinerii contaminanţilor radionuclizi şi îndepărtării deşeurilor.
2. Datorită timpului lor de înjumătăţire scurt, unele produse radiofarmaceutice sunt eliberate înainte de terminarea anumitor teste de control al calităţii. În acest caz, sunt esenţiale descrierea detaliată a întregii proceduri de eliberare, incluzând responsabilităţile personalului implicat şi evaluarea continuă a eficacităţii sistemului de asigurare a calităţii.
3. Prezentul ghid se aplică procedurilor de fabricaţie utilizate de fabricanţii industriali, Centrele/Institutele Nucleare şi centrele PET pentru producţia şi controlul calităţii următoarelor tipuri de produse:
   - Radiofarmaceutice
   - Radiofarmaceutice cu Emisie Pozitronică (PET)
   - Precursori radioactivi pentru producţia de radiofarmaceutice
   - Generatori de radionuclizi

Tipul de fabricaţie	***Ne-GMP****	***GMP partea II & I incluzând anexele relevante***			
Radiofarmaceutice Radiofarmaceutice PET Precursori radioactivi	*Producţie reactor/ ciclotron*	*Sinteză chimică*	*Etape de purificare*	*Procesare, formulare şi distribuire*	*Preparare aseptică sau sterilizare finală*
Generatori de radionuclizi	*Producţie reactor/ ciclotron*	*Procesare*			

**Sistemul ţintă şi de transfer de la ciclotron la echipamentul de sinteză poate fi considerată ca prima etapă în fabricaţia substanţei active.*

4. Fabricantul medicamentului radiofarmaceutic final trebuie să descrie şi să justifice etapele fabricaţiei de substanţă activă şi ale medicamentului finit şi BPF (partea I sau II) care se aplică pentru procesul/etapele de fabricaţie specifice.
5. Prepararea medicamentelor radiofarmaceutice implică respectarea reglementărilor privind protecţia împotriva radiaţilor.
6. Medicamentele radiofarmaceutice pentru administrare parenterală trebuie să se conformeze cerinţelor privind sterilitatea medicamentelor parenterale şi, unde este relevant, condiţiilor aseptice de lucru pentru fabricaţia de medicamente sterile, care sunt prevăzute de Ghidul de bună practică de fabricaţie, Anexa 1.
7. Specificaţiile şi procedurile de testare ale controlului calităţii pentru cele mai utilizate medicamente radiofarmaceutice sunt prevăzute în Farmacopeea Europeană sau în autorizaţia de punere pe piaţă.

Studii clinice

8. Produsele radiofarmaceutice care se intenţionează a fi utilizate în studii clinice ca medicamente pentru investigaţie clinică trebuie în plus, să fie fabricate în acord cu principiile din Ghidul de bună practică de fabricaţie, Anexa 13.

Asigurarea calităţii

9. Asigurarea calităţii este de o importanţă şi mai mare în fabricaţia produselor radiofarmaceutice, aceasta datorându-se caracteristicilor lor particulare, volumelor mici şi, în anumite circumstanţe, necesităţii administrării produsului înainte ca testarea să fie completă.
10. Ca în cazul tuturor medicamentelor, acestea trebuie protejate împotriva contaminării şi contaminării încrucişate. Mediul şi operatorii trebuie de asemenea protejaţi împotriva radiaţiilor. Aceasta înseamnă că rolul unui sistem de asigurarea calităţii eficient este de cea mai mare importanţă.
11. Este important ca datele obţinute prin monitorizarea localurilor şi proceselor să fie riguros înregistrate şi evaluate ca parte a procesului de eliberare.
12. Principiile calificării şi validării trebuie aplicate fabricaţiei de produse radiofarmaceutice şi conceptul de management al riscului în domeniul calităţii trebuie să fie folosit pentru determinarea gradului de calificare/validare focalizat atât asupra BPF cât şi asupra protecţiei împotriva radiaţiilor.

Personal

13. Toate operaţiile de fabricaţie trebuie efectuate de personal care are competenţe suplimentare în protecţia împotriva radiaţiilor. Personalul implicat în producţie, control analitic şi eliberarea produselor radiofarmaceutice trebuie să fie instruit adecvat în aspecte de management al calităţii specifice acestui tip de produse. Persoana calificată trebuie să deţină întreaga responsabilitate privind eliberarea produselor. .....
14. Întregul personal (inclusiv cel implicat în curăţenie şi întreţinere), angajat în zonele unde sunt fabricate produse radioactive trebuie să primească o instruire suplimentară, adaptată acestei clase de produse.
15. Atunci când facilităţile de producţie sunt comune cu instituţii de cercetare, personalul implicat în cercetare trebuie instruit adecvat cu privire la reglementările BPF iar Asigurarea Calităţii trebuie să revizuiască şi să aprobe activităţile de cercetare pentru a se asigura că acestea nu pun nicio problemă fabricaţiei produselor radiofarmaceutice.

Localuri şi echipamente

Generalităţi

16. Produsele radioactive trebuie să fie fabricate şi controlate în zone controlate (din punct de vedere al mediului şi al radioactivităţii). Toate etapele de fabricaţie trebuie să se desfăşoare în facilităţi închise dedicate pentru medicamente radiofarmaceutice.
17. Trebuie stabilite şi implementate măsuri pentru a preveni contaminarea încrucişată 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 precauţii pentru a micşora riscul de contaminare. Evaluarea riscului trebuie să demonstreze că nivelul propus de curăţenie al mediului este adecvat tipului de produs care se fabrică.
18. Accesul în zonele de fabricaţie trebuie să se facă printr-o zonă de echipare iar accesul trebuie restricţionat la personalul autorizat.
19. Staţiile de lucru şi mediul lor înconjurător trebuie monitorizate în ceea ce priveşte radioactivitatea, numărul de particule şi calitatea microbiologică aşa cum s-a stabilit în timpul calificării performanţei (CP).
20. Programele de întreţinere preventivă, calibrare şi calificare trebuie realizate astfel încât să se asigure că toate facilităţile şi echipamentele utilizate în fabricaţia produselor radiofarmaceutice sunt corespunzătoare şi calificate. Aceste activităţi trebuie efectuate de personal competent şi trebuie păstrate înregistrări şi registre.
21. Trebuie luate precauţii pentru a se evita contaminarea radioactivă în cadrul facilităţilor. Trebuie stabilite controale adecvate pentru a se detecta orice contaminare radioactivă fie direct prin utilizarea unor detectori de radiaţii fie indirect prin intermediul unui test de rutină folosind prelevarea cu tampoane.
22. Echipamentele trebuie astfel contruite încât suprafeţele 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 excepţia situaţiilor justificate. Gurile de ieşire a aerului trebuie astfel proiectate pentru a micşora contaminarea mediului cu particule şi gaze radioactive şi trebuie luate măsuri adecvate pentru a proteja zonele controlate de contaminare cu particule şi contaminare microbiologică.
24. În scopul reţinerii particulelor radioactive poate fi necesar ca presiunea aerului să fie mai joasă acolo unde sunt expuse produsele, faţă de zonele înconjurătoare. Totuşi, este chiar mai necesar să se protejeze produsul faţă de contaminarea înconjurătoare. Acest lucru poate fi realizat de exemplu utilizând tehnologia barierei sau sasuri care funcţionează prin depresurizare.

Fabricaţia de sterile

25. Medicamentele radiofarmaceutice sterile se împart în două categorii: cele fabricate pe cale aseptică şi cele sterilizate final. Facilitatea trebuie să aibă un nivel de curăţenie a mediului adecvat tipului de operaţii efectuate. În cazul medicamentelor sterile, zona de lucru unde produsele sau recipientele pot fi expuse trebuie să corespundă cerinţelor de mediu descrise în Anexa referitoare la medicamentele sterile.
26. Pentru fabricaţia medicamentelor radiofarmaceutice, se poate realiza o evaluare a riscului pentru a determina diferenţele de presiune necesare, direcţia fluxului de aer şi calitatea aerului.
27. În cazul utilizării unor sisteme închise automate (sinteză chimică, purificare, filtrare sterilizantă) este adecvat un mediu de clasă C (în mod obişnuit „celule fierbinţi”). Celule fierbinţi trebuie să aibă un grad ridicat de curăţenie a aerului, cu alimentare de aer filtrat atunci când sunt închise. Activităţile aseptice trebuie efectuate într-o zonă de clasă A.
28. Înainte de începerea fabricaţiei, asamblarea echipamentului sterilizat şi a consumabilelor (tuburi, filtre sterilizante flacoane sterilizate şi închise) trebuie efectuat în condiţii aseptice.

Documentaţie

29. Toate documentele referitoare la fabricaţia medicamentelor radiofarmaceutice trebuie pregătite, verificate, aprobate şi distribuite conform procedurilor scrise.
30. Trebuie stabilite şi documentate specificaţii pentru materii prime, materiale de etichetare şi ambalare, intermediari critici şi radiofarmaceutice finite. De asemenea, trebuie să existe specificaţii pentru orice articole critice utilizate în procesul de fabricaţie, cum ar fi adjuvanţii de proces, garniturile, kiturile de filtrare sterilizantă care ar putea avea un impact critic asupra calităţii.
31. Trebuie stabilite criterii de acceptare pentru medicamentele radiofarmaceutice, incluzând criterii pentru eliberare şi specificaţii la sfârşitul perioadei de valabilitate (exemple: identitate chimică a izotopului, concentraţie radioactivă, puritate şi activitate specifică).
32. Înregistrările privind utilizarea echipamentului major, curăţare, sanitizare sau sterilizare şi întreţinere trebuie să indice numele produsului şi numărul seriei, unde este cazul, în plus faţă de dată şi timp şi semnăturile persoanelor implicate în activitate.
33. Înregistrările trebuie păstrate cel puţin 3 ani, cu excepţia situaţiilor în care legislaţia naţională prevede altă perioadă.

Fabricaţia

34. Trebuie evitată fabricaţia diferitelor produse radioactive în aceeaşi zonă de lucru (de ex. celule fierbinţi, unităţi LAF) în acelaşi timp, în scopul reducerii la minim a riscului contaminării încrucişate radioactive sau a amestecării.
35. Trebuie acordată o atenţie specială validării, inclusiv validării sistemelor computerizate care trebuie efectuată în acord cu anexa 11. Procesele de fabricaţie noi trebuie validate prospectiv.
36. Înainte sau în timpul validării trebuie în mod normal identificaţi parametrii critici şi trebuie definite limitele necesare pentru reproductibilitatea operaţiei.
37. Având în vedere necesitatea protecţiei împotriva radiaţiilor şi păstrării sterilităţii filtrului, pentru produsele divizate pe cale aseptică, trebuie efectuată testarea integrităţii membranei filtrului.
38. Din cauza expunerii la radiaţii este acceptabil ca cea mai mare parte a etichetării recipientului direct să fie făcută înainte de fabricaţie. Flacoanele sterile goale închise pot fi etichetate cu informaţii parţiale înainte de umplere cu condiţia ca această operaţie să nu compromită sterilitatea sau să prevină controlul vizual al flaconului umplut.

Controlul calităţii

39. Este necesar ca unele produse radiofarmaceutice să fie distribuite sau utilizate pe baza unei evaluări a documentaţiei seriei şi înainte ca toate testele chimice şi microbiologice să fie finalizate.
Eliberarea produselor radiofarmaceutice poate fi efectuată în două sau mai multe etape, înainte şi după testarea analitică completă, în baza:

a) evaluării de către o persoană desemnată a înregistrărilor procesării seriei, care trebuie să acopere condiţiile de producţie şi 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 deviaţiile de la procedurile normale sunt documentate, justificate şi 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 condiţionat produsul înainte de a fi utilizat şi trebuie să certifice final produsul după ce se obţin 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 înjumătăţire lungă trebuie testate pentru a dovedi că îndeplinesc criteriile de acceptare relevante înainte de eliberarea şi certificarea seriei de către PC.
42. Înainte ca testarea să fie efectuată, probele pot fi depozitare pentru a permite dezintegrarea radioactivităţii. Toate testele, inclusiv testul de sterilitate trebuie efectuate cât de repede posibil.
43. Trebuie stabilită o procedură scrisă care detaliază evaluarea datelor de fabricaţie şi analitice care trebuie luate în considerare înainte ca seria să fie expediată.
44 Produsele care nu îndeplinesc criteriile de acceptare trebuie respinse. Dacă materialul este reprocesat, trebuie urmate proceduri pre-stabilite iar produsul finit va trebui să îndeplinească criteriile de acceptare înainte de eliberare. Produsele returnate nu trebuie reprocesate ci trebuie depozitate ca deşeuri radioactive.
45. O procedură trebuie să descrie măsurile pe care PC trebuie să le ia dacă după expediţie şi înainte de expirare se obţin rezultate nesatisfăcătoare ale testărilor (în afara specificaţiei). Astfel de evenimente trebuie investigate pentru a include acţiunile corective şi preventive relevante care trebuie luate pentru a preîntâmpina evenimente viitoare. Acest proces trebuie documentat.
46. Dacă este necesar, trebuie furnizate informaţii 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 calităţii materiilor prime. Aprobarea furnizorilor trebuie să includă o evaluare care să asigure suficientă siguranţă că materialul îndeplineşte în mod consistent specificaţiile. Materiile prime, materialele de ambalare şi substanţele ajutătoare critice pentru proces trebuie să fie achiziţionate de la furnizori aprobaţi.

Probe de referinţă şi contraprobe

48. Pentru produsele radiofarmaceutice, trebuie păstrate suficiente probe din fiecare serie de produs vrac, cel puţin şase luni de la data de expirare a medicamentului finit, cu excepţia situaţiilor justificate, evaluând riscul.

49. Probe din materiile prime, altele decât solvenţi, gaze şi apă trebuie păstrate cel puţin doi ani după eliberarea produsului. Această perioadă poate fi scurtată dacă perioada stabilităţii materialului aşa cum este indicată de specificaţiile relevante este mai scurtă.
50. Alte condiţii pot fi definite printr-un acord cu autoritatea competentă pentru prelevarea şi păstrarea materiilor prime şi produselor fabricate individual sau în cantităţi mici sau atunci când depozitarea lor poate ridica probleme speciale.

Distribuţia

51. Distribuţia produsului finit în condiţii controlate, înainte ca toate rezultatele testelor să fie disponibile, este acceptabilă pentru produsele radiofarmaceutice, cu condiţia ca produsul să nu fie administrat de instituţia care îl primeşte până când rezultatele corespunzătoare ale testării nu au fost primite şi evaluate de o persoană desemnată.

Glosar

Preparare: manipularea şi etichetarea kiturilor cu radionuclid extras din generatoare sau precursori radioactivi într-un spital. Kiturile, generatoarele sau precursorii trebuie să aibă o autorizaţie de punere pe piaţă.

Fabricaţie: producţia, controlul calităţii, eliberarea şi livrarea medicamentelor radiofarmaceutice plecând de la substanţa activă şi materiile prime.

Celule fierbinţi: puncte de lucru protejate pentru fabricaţia şi manipularea materialelor radioactive. Celulele fierbinţi nu sunt în mod necesar proiectate ca un izolator.

Persoană calificată: PC aşa cum este ea descrisă în Legea 95/2006. Responsabilităţile PC sunt prevăzute în anexa 16.

ANEXA 4

FABRICAŢIA MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR, ALTELE DECÂT CELE IMUNOLOGICE*

* Neadoptată ca parte a prezentului ghid

ANEXA 5

FABRICAŢIA MEDICAMENTELOR IMUNOLOGICE DE UZ VETERINAR[*]

[*] Neadoptată ca parte a prezentului ghid

ANEXA 6

FABRICAŢIA GAZELOR MEDICINALE

Principiu

Gazele care se încadrează la definiţia medicamentului din Legea 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul (numite în continuare gaze medicinale) fac obiectul cerinţelor prevăzute de această lege, inclusiv cele referitoare la fabricaţie. În acest sens, această anexă se referă la fabricaţia substanţelor active gaze şi a gazelor medicinale.

Delimitarea dintre fabricaţia de substanţe active şi cea de medicamente trebuie clar definită în fiecare dosar de Autorizaţie de punere pe piaţă. În mod normal, etapele de producţie şi de purificare a gazului fac parte din domeniul de fabricaţie al substanţelor active. Gazele fac parte din domeniul farmaceutic de la prima depozitare a gazului care se intenţionează a fi astfel utilizat.

Fabricaţia substanţelor active gaze trebuie să se conformeze Cerinţelor de Bază din acest ghid (Partea II), părţii relevante din această Anexă, precum şi altor Anexe ale ghidului dacă sunt relevante.

Fabricaţia gazelor trebuie să se conformeze Cerinţelor de Bază (Partea I), părţii relevante din această Anexă, precum şi altor Anexe ale ghidului dacă sunt relevante.

În cazurile excepţionale ale proceselor continui, când nu este posibilă o depozitare intermediară a gazului între fabricaţia substanţei active şi fabricaţia medicamentului, întregul proces (de la materiile prime ale substanţei 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 piaţă.

Anexa nu acoperă fabricaţia şi manipularea gazelor medicinale în spitale cu excepţia situaţiilor în care acest lucru se consideră a fi fabricaţie sau preparare industrială. Totuşi, părţi relevante din prezenta anexă pot fi folosite ca bază pentru astfel de activităţi.

Fabricaţia substanţelor active gaze

Substanţele active gaze pot fi obţinute 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 fabricaţie a substanţelor active gaze trebuie să se conformeze Părţii II din Cerinţele de Bază. Totuşi:

(a) cerinţele referitoare la materiile prime pentru substanţe active (Partea II Capitolul 7) nu se aplică fabricaţiei substanţelor active gaze prin separarea aerului (totuşi fabricantul trebuie să se asigure că, calitatea aerului ambiental este adecvată procesului stabilit şi orice schimbări în calitatea aerului ambiental nu afectează calitatea substanţei active gaz);

(b) cerinţele referitoare la studiile de stabilitate continuă (Partea II 11.5), care sunt utilizate pentru a confirma condiţiile de depozitare şi datele de expirare/retestare (Partea II 11.6) nu sunt aplicabile în cazul în care studiile de stabilitate iniţiale au fost înlocuite de date bibliografice (a se vedea Nota de Îndrumare CPMP/QWP/1719/00); şi

(c) cerinţele referioare la probe de referinţă/contraprobe (Partea II 11.7) nu se aplică substanţelor active gaze, dacă nu se specifică altfel.

2. Producerea de substanţe active gaze prin intermediul unui process continuu (de ex. separarea aerului) trebuie monitorizată continuu în ceea ce priveşte calitatea. Rezultatele acestei monitorizări trebuie păstrate într-un asemenea mod încât să permită evaluarea tendinţelor.

3. În plus:

(a) transferurile şi livrările de substanţe active gaze în vrac trebuie să respecte aceleaşi cerinţe ca cele menţionate mai jos pentru gazele medicinale (19 până la 21 din această Anexă);

(b) umplerea substanţelor active gaze în butelii sau în rezervoare criogenice mobile trebuie să respecte aceleaşi cerinţe ca şi cele menţionate mai jos pentru gazele medicinale (22 până la 37 din această Anexă) precum şi pe cele din Partea II Capitolul 9.

Fabricaţia gazelor medicinale

Fabricaţia gazelor medicinale este efectuată în general în sistem închis. În consecinţă, contaminarea produsului de către mediul înconjurător este minimă. Totuşi, poate apărea un risc de contaminare (sau contaminare încrucişată cu alte gaze), în special din cauza reutilizării recipientelor.

4. Cerinţele care se aplică buteliilor trebuie să se aplice de asemenea şi grupurilor de butelii (cu excepţia depozitării şi transportului acoperite).

Personal

5. Întreg personalul implicat în fabricaţia şi distribuţia gazelor medicinale trebuie să fie instruit în ceea ce priveşte BPF relevantă pentru aceste tipuri de produse. Ei trebuie să fie conştienţi de aspectele cu importanţă critică şi de posibilele pericole pentru pacienţi provenite de la aceste produse. Programele de instruire trebuie să includă şoferii de camioane şi cisterne.
6. Personalul subcontractorilor care ar putea influenţa calitatea gazului medicinal (cum ar fi personalul răspunzător de butelii sau valve) trebuie instruit în mod adecvat.

Localuri şi echipamente

Localuri

7. Buteliile şi rezervoarele criogenice mobile trebuie verificate, umplute şi depozitate într-o zonă separată de gazele nemedicinale, iar între aceste două zone nu trebuie să existe schimb de butelii/rezervoare criogenice mobile. Totuşi, poate fi acceptată verificarea, prepararea, umplerea şi depozitarea altor gaze în aceleaşi zone, cu condiţia ca ca acestea să se încadreze în specificaţiile gazelor medicinale iar operaţiile de fabricaţie să fie efectuate în acord cu standardele BPF.

8. Localurile trebuie să ofere spaţiu suficient pentru operaţiile de fabricaţie, testare şi depozitare, pentru a evita riscul amestecării. Localurile trebuie să fie proiectate pentru a a sigura:
   a. zone separate, marcate pentru gaze diferite;
   b. identificarea clară şi separarea buteliilor/rezervoarelor criogenice mobile aflate în diferite stadii ale procesării (de ex. „în aşteptare pentru verificare”, „în aşteptare pentru umplere”, „în carantină”, „aprobat”, „respins”, „pregătit pentru livrare”).

   Metoda folosită pentru a realiza aceste diverse nivele de separare, va depinde de tipul, durata şi complexitatea tuturor operaţiilor. Pot fi folosite zone marcate pe pardoseală, pereţi despărţitori, bariere, semne şi etichete sau alte mijloace corespunzătoare.
9. După sortare sau întreţinere, buteliile/rezervoarele criogenice pentru acasă goale, precum şi buteliile/rezervoarele criogenice pentru acasă umplute trebuie depozitate acoperit, protejate de condiţii 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 condiţii specifice de depozitare conform cerrinţelor din autorizaţia de punere pe piaţă (de ex. pentru amestecuri de gaze în care fazele se separă în caz de îngheţ).

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 încrucişată între diferitele gaze. În plus, dispozitivele de umplere simultană trebuie să fie prevăzute cu conexiuni specifice. Aceste conexiuni pot face subiectul standardelor naţionale sau internaţionale. Utilizarea în acelaşi loc de umplere a unor conexiuni care îndeplinesc standarde diferite trebuie controlată cu grijă, ca şi utilizarea de adaptoare necesare în unele situaţii pentru a ocoli sistemele de conexiune specifice umplerii.
12. Tancurile şi cisternele trebuie dedicate unei singure calităţi definite de gaz. Totuşi, gazele medicinale pot fi depozitate sau transportate în aceleaşi tancuri, alte recipient utilizate pentru depozitarea intermediară sau cisterne ca şi acelaşi gaz nemedicinal, cu condiţia ca, calitatea acestuia din urmă să fie cel puţin egală cu cea a gazului medicinal şi ca standardele BPF să fie menţinute. În asemenea cazuri trebuie realizat şi documentat managementul riscului cu privire la calitate.
13. Un sistem comun de aprovizionare a dispozitivelor de umplere pentru gazele medicinale şi 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 dă fie dedicate unui singur gaz medicinal sau unui anumit amestec de gaze medicinale. În cazuri excepţionale, umplerea gazelor utilizate în alte scopuri medicale poate fi acceptabilă prin dispozitivele de umplere dedicate gazelor medicinale, dacă este justificată şi efectuată controlat. În asemenea cazuri, calitatea gazului nemedicinal trebuie să fie cel puţin egală cu cerinţele de calitate pentru gazul medicinal iar standardele BPF trebuie menţinute. Umplerea trebuie realizată în campanii.
15. Operaţiile de reparaţii şi întreţinere (inclusiv curăţarea şi purjarea) ale echipamentului nu trebuie să afecteze advers calitatea gazelor medicinale. În mod special, procedurile trebuie să descrie măsurile care trebuie luate după operaţiile de reparaţii şi întreţinere care implică breşe 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 condiţiile menţionate la punctul 12 sau după operaţii de întreţinere). Aceasta ar trebui să includă testarea analitică.

4. Documentaţie

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 operaţiilor de umplere relevante. După caz, trebuie introduse următoarele:
(a) numele produsului;
(b) numărul de serie;
(c) data şi ora operaţiei de umplere;
(d) identificarea persoanei(persoanelor) care efectuează fiecare etapă importantă (de ex. eliberarea liniei, recepţia, pregătire înainte de umplere etc.);
(e) referinţă (referinţe) pentru gazul (gazele) utilizat (utilizate) pentru operaţiile de umplere aşa 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 şi capacitatea (capacităţile) de apă;
(h) operaţiile efectuate înainte de umplere (a se vedea punctul 30);
(i) parametrii cheie necesari pentru a asigura umplerea corectă în condiţii standard;
(j) rezultatele verificărilor adecvate care asigură că buteliile/rezervoarele criogenice mobile au fost umplute;
(k) un model al etichetei fiecărei serii;
(l) specificaţia produsului finit şi rezultatele testelor de control al calităţii (inclusiv referire la statutul calibrării echipamentului de testare);
(m) cantitatea de butelii/rezervoare criogenice mobile respinse, cu referire la identificarea individuală şi la motivele respingerii;
(n) detalii cu privire la orice probleme sau evenimente neobişnuite şi autorizaţia semnată pentru orice deviaţie de la instrucţiunile de umplere; şi
(o) certificarea de către Persoana Calificată, data şi semnătura.

18. Trebuie păstrate înregistrări pentru fiecare serie de gaz care se intenţionază a fi livrată în tancuri de spital. Aceste înregistrări trebuie să includă, după caz, următoarele (ceea ce trebuie înregistrat poate să depindă şi de legislaţia locală):
(a) numele produsului;
(b) numărul de serie;
(c) referinţă la idnetificarea tancului cisternei în care seria este certificată;
(d) data şi ora operaţiei de umplere;
(e) identificarea persoanei (persoanelor) care au efectuat umplerea tancului (cisternei);
(f) referinţă la cisterna (tancul) din care s-a efectuat umplerea, referinţă la sursa de gaz după caz;
(g) detalii relevante cu privire la operaţia de umplere;
(h) specificaţia produsului finit şi rezultatele testelor de control al calităţii (inclusiv referire la statutul calibrării echipamentului de testare);
(i) detalii cu privire la orice probleme sau evenimente neobişnuite şi autorizaţia semnată pentru orice deviaţie de la instrucţiunile de umplere; şi
(j) certificarea de către Persoana Calificată, data şi semnătura.

Producţie

Transferuri şi livrări de gaze criogenice şi lichefiate

19. Transferurile de gaze criogenice şi 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. Conductele de transfer trebuie să fie echipate cu valve anti-retur sau alte alternative adecvate. Conexiunile flexibile, furtunele de cuplare şi conectoarele trebuie curăţate cu gazul relevant înainte de utillizare.
20. Furtunele de transfer utilizate pentru umplerea tancurilor şi cisternelor trebuie echipate cu conexiuni specifice pe produs. Utilizarea de adaptoare care permit conectarea tancurilor şi cisternelor nededicate aceloraşi gaze trebuie controlate adecvat.
21. Livrări de gaz pot fi adăugate în tancuri care conţin gaz de aceeaşi calitate definită cu condiţia 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 clienţi la sediul lor.

Umplerea şi etichetarea buteliilor şi rezervoarelor criogenice mobile

22. Înainte de umplerea buteliilor şi a rezervoarelor criogenice mobile, seria (seriile) trebuie determinată (determinate), controlată (controlate) în acord cu specificaţiile şi aprobată (aprobate) pentru umplere.
23. În cazul proceselor continuii ca cele menţionate în "Principiu", trebuie să existe controale interfazice adecvate pentru a asigura conformitatea gazului cu specificaţiile.
24. Buteliile, rezervoarele criogenice mobile şi valvele trebuie să fie conforme cu specificaţiile tehnice adecvate şi cu orice cerinţe relevante din Autorizaţia de punere pe piaţă. 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 preferinţă trebuie să aibă valve de retenţie a presiunii minime cu mecanisme anti-retur pentru a asigura o protecţie adecvată împotriva contaminării.
25. Buteliile, rezervoarele criogenice mobile şi valvele trebuie verificate înainte de prima utilizare în producţie şi trebuie menţinute adecvat. Atunci când se utilizează dispozitive medicale marcate CE, întreţinerea trebuie să se facă conform instrucţiunilor fabricantului dispozitivului medical.
26. Operaţiile de verificare şi întreţinere nu trebuie să afecteze calitatea şi siguranţa medicamentului. Apa utilizată pentru testarea presiunii hidrostatice la butelii trebuie să aibă cel puţin calitatea apei potabile.
27. Ca parte a operaţiilor de verificare şi întreţinere, buteliile trebuie să fie inspectate vizual înainte de montarea valvei, pentru a asigura lipsa contaminării cu apă sau cu alţi contaminanţi. Acest lucru trebuie făcut:
    - atunci când sunt noi şi 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 contaminanţilor în butelie. Dacă există vre-un dubiu cu privire la condiţia internă a buteliei, valva trebuie îndepărtată iar butelia trebuie inspectată intern pentru a asigura că nu a fost contaminată.
28. Operaţiile de întreţinere şi reparaţii ale buteliilor, rezervoarelor criogenice mobile şi valvelor sunt responsabilitatea fabricantului de medicament. Dacă sunt subcontractate,

trebuie efectuate numai de subcontractori aprobaţi şi trebuie stabilite contracte, inclusiv acorduri tehnice. Subcontractorii trebuie auditaţi pentru a asigura păstrarea unor standarde adecvate.

29. Trebuie să existe un sistem care să asigure trasabilitatea buteliilor, rezervoarelor criogenice mobile şi 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 retenţie a unei presiuni minime, atunci când nu există nici un semnal care să indice că există o presiune reziduală pozitivă, trebuie verificată corecta funcţionare a valvei şi, dacă valva se dovedeşte a nu funcţiona corect, butelia trebuie trimisă la întreţinere,
- dacă butelia nu are o valvă de retenţie 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 alţi contaminanţi; măsurile suplimentare pot fi o inspecţie vizuală internă urmată de curăţare 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 şi înlocuite;

(d) o inspecţie vizuală externă a fiecărei butelii, rezervor criogenic mobil şi valve pentru zgârieturi, urme de sudură, resturi, alte deteriorări şi contaminare cu ulei sau grăsime; dacă este necesar trebuie efectuată curăţarea;

(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 naţionale sau internaţionale (de ex. testul de presiune hidrostatică pentru butelii sau un test echivalent) a fost efectuat şi este încă valid; şi

(h) o verificare care să determine că fiecare butelie este codată color aşa cum specifică Autorizaţia de punere pe piaţă (codarea color din standardele naţionale/internaţionale relevante).

31. Pentru operaţiile de umplere trebuie definită o serie.

32. Buteliile returnate pentru a fi reumplute trebuie pregătite cu grijă pentru a micşora riscul de contaminare, în acord cu procedurile definite în Autorizaţia de punere pe piaţă.

Aceste proceduri care trebuie să includă operaţii de evacuare şi/sau purjare, trebuie validate.

Notă: Pentru gazele comprimate, un maxim teoretic al impurităţii reziduale de 500 ppm v/v trebuie obţinut la o presiune de umplere de 200 bar la 15°C (şi echivalent pentru alte presiuni de umplere).

33. Rezervoarele criogenice mobile care au fost returnate pentru a fi reumplute trebuie pregătite cu grijă pentru a micşora riscul de contaminare, în acord cu procedurile definite în Autorizaţia de punere pe piaţă. 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 şi, dacă este cazul, trebuie efectuată după ce s-au prelevat probe pentru controlul calităţii.

36. După umplere, valvele buteliilor trebuie acoperite pentru a le proteja de contaminare. Buteliile şi rezervoarele criogenice mobile trebuie echipate cu sigilii.

37. Fiecare butelie sau rezervor criogenic mobil trebuie etichetat. Numărul de serie şi 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 şi că amestecul este omogen.

Controlul calităţii

39. Fiecare serie de gaz medicinal (butelii, rezervoare criogenice mobile, tancuri pentru spital) trebuie testată în acord cu cerinţele Autorizaţiei de punere pe piaţă şi certificată.
40. Cu excepţia situaţiilor în care Autorizaţia de punere pe piaţă prevede altfel, planul de testare şi analizele care trebuie efectuate trebuie să corespundă, în cazul buteliilor, cu următoarele cerinţe:
(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 puţin o butelie de produs de la fiecare dispozitiv de umplere trebuie să fie testat pentru identificare şi 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 puţin gazul dintr-o butelie din fiecare ciclu neîntrerupt de umplere trebuie să fie testat pentru identificare şi dozare. Un exemplu de ciclu neîntrerupt de umplere este fabricaţia într-un schimb, folosind acelaşi personal, echipament şi serie de gaz vrac.
(c) În cazul unui gaz medicinal produs prin amestecarea a două sau mai multe gaze într-o butelie, de la acelaşi dispozitiv de umplere, gazul din fiecare butelie trebuie să fie testat pentru dozarea şi identificarea fiecărui gaz component. Dacă există excipienţi, testarea identităţii 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 puţine butelii.
(d) Gazele pre-amestecate trebuie să urmeze aceleaşi principii ca şi gazele singure atunci când se efectuează testarea continuă în proces a amestecului care se umple.
Gazele pre-amestecate trebuie să urmeze aceleaşi principii ca şi gazele medicinale produse prin amestecare în butelii atunci când nu există o testare în proces a amestecului care se umple.

Testarea conţinutului de apă trebuie efectuată, dacă nu se justifică altfel.

Alte proceduri de prelevare şi testare care asigură un nivel de asigurarea a calităţii cel puţin echivalent se pot justifica.
41. Cu excepţia situaţiilor în care Autorizaţia de punere pe piaţă prevede altfel, testare finală a rezervoarelor criogenice mobile trebuie să includă un test de identificare şi 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 clienţi (tancurile pentru spitale sau rezervoarele criogenice pentru acasă) care sunt umplute la locul respectiv din cisterne dedicate nu este necesară prelevarea după umplere, cu condiţia ca livrarea să fie însoţită de un certificate de calitate al conţinutului cisternei. Totuşi trebuie demonstrat că specificaţiile gazului din rezervor sunt păstrate după reumpleri succesive.
43. Nu sunt necesare probe de referinţă sau contraprobe, dacă nu se specifică altfel.
44. Studii de stabilitate continui nu sunt necesare în cazul în care studiile de stabilitate iniţiale au fost înlocuite de date bibliografice (a se vedea Nota de Îndrumare CPMP/QWP/1719/00).

Transportul gazelor ambalate

45. Buteliile de gaz umplute şi 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 şi 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 şi 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 substanţă care este complet gazoasă la 1,013 bar, +20ºC sau are o presiune de vapori care depăşeşte 3 bar la +50ºC.

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 –50ºC .

Gaz criogenic

Gaz care lichefiază la 1,013 bari la temperaturi sub –150ºC.

Gaz lichefiat

Un gaz care, atunci când este ambalat pentru transport, este parţial lichid (sau solid) la temperaturi peste –50ºC.

Gaz medicinal

Orice gaz sau amestec de gaze clasificat ca medicament (aşa 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 şi interconectate printr-un dispozitiv de umplere simultană, transportate şi folosite ca o unitate.

Maxim teoretic al impurităţii reziduale

Impuritate gazoasă care provine de la o posibilă poluare anterioară şi rămâne după pre-tratamentul buteliilor înainte de umplere. Calculul maximului teoretic al impurităţii este relevant numai pentru gazele comprimate şi presupune că aceste gaze se comportă ca gaze perfecte.

A purja

A îndepărta presiunea reziduală dintr-un recipient/sistem prin presurizare şi 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 menţine conţinutul în stare lichidă. În această anexă termenul nu include şi cisternele.

Rezervor criogenic pentru acasă

Rezervor criogenic mobil proiectat pentru a menţine oxigen lichid şi a elibera oxigen gazos la domiciliul pacientului.

Separarea aerului

Separarea aerului atmosferic în gazele sale componente utilizând distilarea fracţionată la temperaturi criogenice.

Substanţă activă gaz

Orice gaz care se intenţionează a fi o substanţă activă pentru un medicament.

Tanc

Recipient static izolat termic proiectat pentru depozitarea gazului lichefiat sau criogenic. Mai sunt numite şi „rezervoare criogenice fixe”.

Test de presiune hidrostatică

Test executat din motive de siguranţă pentru a asigura că buteliile sau tancurile sunt rezistente la presiunea pentru care au fost proiectate, aşa cum se prevede în ghidurile naţionale sau internaţionale.

Valvă

Dispozitiv pentru deschiderea şi închiderea recipientelor.

Valvă anti-retur

Valvă care permite curgerea numai într-o singură direcţie.

Valvă de retenţie pentru presiune minimă

Valvă de butelie care menţine 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

FABRICAŢIA MEDICAMENTELOR DE ORIGINE VEGETALĂ

Principiu

Datorită naturii lor adesea complexe şi variabile, controlul materiilor prime, depozitarea şi procesarea prezintă o importanţă specială în fabricaţia medicamentelor de origine vegetală.

„Materia primă" pentru fabricaţia unui medicament de origine vegetală poate fi o plantă medicinală[1], o substanţă de origine vegetală[2] sau un preparat de origine vegetală[1]. Substanţa de origine vegetală trebuie să aibă calitate adecvată iar fabricantului de preparate/medicamente de origine vegetală trebuie să i se furnizeze date de susţinere. Pentru asigurarea unei calităţi consistente a substanţei vegetale pot fi cerute mai multe informaţii detaliate referitoare la producţia sa agricolă. Selecţia seminţelor, condiţiile de cultivare şi recoltare reprezintă aspecte importante ale calităţii substanţei de origine vegetală şi pot influenţa consistenţa produsului finit. Recomandări pentru un sistem adecvat de asigurare a calităţii pentru buna practică agricolă şi de colectare sunt date de ghidul HMPC „Ghidul de bună practică agricolă şi de colectare pentru materii prime de origine vegetală"
Prezenta anexă se aplică tuturor materiilor prime vegetale: plante medicinale, substanţe de origine vegetală sau preparate de orgine vegetală.

[1] Pe parcursul acestei anexe, dacă nu este specificat altfel, termenul "medicament/preparat de origine vegetală" include "medicament tradiţional de origine vegetală".
[2] Termenul substanţă de origine vegetală sau preparat de origine vegetală aşa cum sunt definite în Directiva 2004.24.EC sunt considerate a fi echivalente cu termenii folosiţi de farmacopeea europeană

Tabel care ilustrează aplicarea Bunelor practici în fabricaţia de medicamente de origine vegetală[3].

Activitate	**Bune practici agricole şi de colectare (BPAC)** [4]	**Partea II a ghidului BPF†**	**Partea I a ghidului BPF†**
Cultivarea, colectarea şi recoltarea de plante, alge, fungi şi licheni şi colectarea de exudate			
Tăierea şi uscarea plantelor, algelor, fungilor, lichenilor şi exudatelor*			
Presarea plantelor şi distilarea**			
Pulverizarea, procesarea exudatelor, extracţia din plante, fracţionarea, purificarea, concentrarea sau fermentarea substanţelor 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 deţinătorul autorizaţiei de fabricaţie. Materialul poate fi clasificat ca substanţă activă, produs intermediar sau produs finit. Este responsabilitatea fabricantului medicamentului să se asigure că se aplică clasificarea BPF adecvată.

* Fabricanţii trebuie să se asigure că aceste etape sunt efectuate în acord cu autorizaţia de punere pe piaţă. Pentru acele etape iniţiale care au loc pe câmp, aşa cum se justifică în autorizaţia de punere pe piaţă, sunt aplicabile standardele de Bună practică agricolă şi de colectare (BPAC). BPF este aplicabil etapelor ulterioare de tăiere şi uscare.

** Referitor la presarea plantelor şi distilare, dacă este necesar ca aceste activităţi să fie o parte integrală a recoltării pentru a menţine calitatea produsului conform specificaţiilor aprobate, este acceptabil ca acestea să se realizeze pe câmp, cu condiţia ca această cultivare să se desfăşoare în acord cu BPAC. Aceste circumstanţe trebuie considerate excepţionale şi trebuie justificate în documentaţia relevantă pentru autorizarea de punere pe piaţă. Pentru activităţile desfăşurate pe câmp, trebuie asigurate o documentare corespunzătoare, control şi validare în acord cu principiile BPF. Autorităţile de reglementare pot efectua inspecţii BPF pentru a evalua conformitatea acestor activităţi.

[3] Acest tabel dezvoltă în detaliu secţiunea privind produsele de origine vegetală din Tabelul 1 din partea II a ghidului BPF.

[4] aşa cum a fost publicat de Agenţia Europeană a Medicamentului (EMEA)

Localuri şi 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 protecţie împotriva pătrunderii insectelor sau a altor animale, în special a rozătoarelor. Trebuie să fie luate măsuri eficiente pentru a preveni răspândirea oricăror animale şi microorganisme aduse de plantele brute şi pentru a preveni fermentarea sau creşterea mucegaiului şi a contaminării încrucişate. Trebuie utilizate zone delimitate pentru carantina substanţelor de origine vegetală care intră şi pentru substanţele de origine vegetală aprobate.
2. Zona de depozitare trebuie să fie bine ventilată iar recipientele trebuie poziţionate astfel încât să permită libera circulaţie a aerului.
3. O atenţie deosebită trebuie să se acorde curăţeniei şi bunei întreţineri a zonelor de depozitare, în mod special atunci când se produce praf.
4. Depozitarea substanţelor şi preparatelor de origine vegetală poate să necesite condiţii speciale de umiditate, temperatură sau de protecţie împotriva luminii; aceste condiţii trebuie să fie asigurate şi monitorizate.

Zona de fabricaţie

5. Trebuie luate măsuri specifice în timpul operaţiilor de prelevare, cântărire, amestecare şi procesare a substanţelor şi preparatelor de origine vegetală, ori de câte ori se produce praf, pentru a uşura curăţarea şi a evita contaminarea încrucişată, ca de exemplu extracţia prafului, localuri dedicate etc.

Echipament

6. Echipamentul, materialele de filtrare etc. utilizate în procesul de fabricaţie trebuie să fie compatibile cu solventul utilizat la extracţie, pentru a preveni orice eliberare sau absorbţie nedorită a unei substanţe care poate afecta produsul.

Documentaţie

Specificaţii pentru materiile prime

7. Fabricanţii de medicamente de origine vegetală trebuie să se asigure că utilizează numai materii prime de origine vegetală fabricate în acord cu BPF şi dosarul de Autorizare de punere pe piaţă. Trebuie să fie disponibilă o documentaţie 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 substanţei active este fundamentală pentru calitatea materiei prime. Fabricantul trebuie să se asigure că furnizorii de substanţe/preparate de origine vegetală sunt în conformitate cu BPAC.
8. În afara datelor descrise în ghidul general (Cap. 4, pct. 4.11.), specificaţiile pentru plantele medicinale brute trebuie să includă, pe cât posibil:
   - numele ştiinţific binar al plantei (gen, specie, subspecie/varietate cu numele autorului clasificării de exemplu Linnaeus); alte informaţii relevante cum ar fi numele cultivatorului şi chemotipul trebuie de asemenea furnizate dacă este cazul
   - detalii asupra provenienţei plantei (ţara sau regiunea de origine şi, unde este cazul, cultivarea, timpul de recoltare, procedurile de colectare, posibile pesticide folosite etc.);
   - dacă se foloseşte planta întreagă sau numai o parte;
   - când se cumpără o plantă uscată, trebuie specificat sistemul de uscare;
   - descrierea plantei şi examinarea sa macro- şi microscopică;

- teste de identificare adecvate, incluzând, unde este cazul, teste de identificare pentru substanţele active cunoscute sau pentru markeri; sunt necesare teste specifice distinctive atunci când o substanţă de origine vegetală este posibil să fie modificată/substituită. Trebuie să fie disponibilă o probă de referinţă autentică în scopul identificării;

- conţinutul de apă pentru substanţele de origine vegetală, determinat în acord cu Farmacopeea Europeană;

- dozarea, unde este cazul, a constituenţilor 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 absenţa acestora, cu o metodă adecvată validată, dacă nu se justifică altfel;

- testele de determinare a contaminării fungice şi/sau microbiene, incluzând aflatoxinele şi infestările cu dăunători, şi limitele admise;

- testele pentru metale toxice şi pentru eventualii contaminanţi şi falsificanţi;

- testele pentru materiale străine;

- orice alt test adiţional în acord cu monografia generală pentru substanţe de origine vegetală din Farmacopeea Europeană sau cu monografia specifică pentru substanţa de origine vegetală, după caz.

Orice tratament folosit pentru reducerea contaminării fungice/microbiene sau a altei infestări trebuie să fie documentat. Specificaţiile pentru astfel de procedee trebuie să fie disponibile şi trebuie să includă detalii despre proces, teste şi limite pentru reziduuri.

Instrucţiuni de procesare

9. Instrucţiunile de procesare trebuie să descrie diferitele operaţii la care sunt supuse substanţele de origine vegetală, cum sunt uscarea, mărunţirea şi cernerea şi să includă timpul şi temperaturile de uscare şi metodele folosite pentru controlul mărimii fragmentelor sau particulelor.
10. Trebuie să existe mai ales instrucţiuni şi înregistrări scrise, care să asigure că fiecare recipient de substanţe de origine vegetală este examinat cu atenţie pentru a detecta orice modificare/substituţie sau prezenţa de materii străine, cum ar fi metale sau bucăţi din sticlă, părţi de animale sau excremente, pietre, nisip etc sau mucegai şi semne de putrezire.
11. Instrucţiunile de procesare trebuie de asemenea, să descrie cernerea de siguranţă sau alte metode folosite pentru eliminarea materiilor străine şi procedurile corespunzătoare pentru curăţarea/selectarea plantelor înainte de depozitarea substanţelor de origine vegetală aprobate sau înainte de începerea fabricaţiei.
12. Pentru producţia de preparate de origine vegetală, instrucţiunile trebuie să includă detalii cu privire la materialul vegetal sau solventul, timpul şi temperaturile de extracţie, detalii despre fazele de concentrare şi metodele folosite.

Controlul calităţii

Prelevare

13. Datorită faptului că plantele medicinale/substanţele de origine vegetală sunt un complex de plante individuale şi conţin un element de heterogenitate, prelevarea lor trebuie să se realizeze cu grijă deosebită de către personal cu experienţa necesară. Fiecare serie trebuie să fie identificată prin documentaţia sa proprie.
14. Este necesar să se păstreze o probă de referinţă a plantelor, în special în acele cazuri în care substanţa 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 calităţii trebuie să aibă experienţă specifică în domeniul substanţelor de origine vegetală, preparatelor de origine vegetală şi/sau medicamentelor de origine vegetală, pentru a putea efectua testele de identificare şi a recunoaşte falsificarea, prezenţa proliferării fungilor, infestările, neuniformitatea la o livrare de plante brute etc.
16. Identitatea şi calitatea substanţelor de origine vegetală, preparatelor de origine vegetală trebuie determinată în acord cu ghiduri relevante europene cu privire la calitatea şi specificaţiile medicamentului de origine vegetală şi, unde este relevant, cu monografiile specifice din Farmacopeea Europeană.

ANEXA 8

PRELEVAREA MATERIILOR PRIME ŞI A MATERIALELOR DE AMBALARE

Principiu

Prelevarea este o operaţie 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 esenţială a sistemului de asigurare a calităţii.

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 şi a materialelor de ambalare.*

Personal

1. Personalul care prelevează probe trebuie să fie instruit iniţial şi periodic de continuitate în disciplinele relevante pentru prelevarea corectă. Această instruire trebuie să includă:
   - planuri de prelevare;
   - proceduri scrise de prelevare;
   - tehnicile şi echipamentele de prelevare;
   - riscurile contaminării încrucişate;
   - precauţiile care trebuie luate în legătură cu substanţele instabile şi/ sau sterile;
   - importanţa luării în considerare a aspectului materialelor, recipientelor şi etichetelor;
   - importanţa înregistrării oricăror evenimente neprevăzute sau neobişnuite.

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 conţin aceeaşi serie şi 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 ţină seama cel puţin de următoarele aspecte:
   - tipul, statutul fabricantului şi al furnizorului şi înţelegerea cerinţelor BPF pentru industria farmaceutică, de către aceştia;
   - sistemul de asigurare a calităţii al fabricantului de materii prime;
   - condiţiile de fabricaţie şi de control ale materiilor prime;
   - natura materiilor prime şi a medicamentelor pentru care acestea vor fi folosite.

   În aceste condiţii, este posibil ca o procedură validată care scuteşte de la testarea identităţii 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 şi audituri regulate privind sistemul de asigurare a calităţii 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 fabricaţie este necunoscută sau nu este auditată;
- materii prime folosite pentru medicamentele parenterale.

4. Calitatea unei serii de materii prime poate fi evaluată prin prelevarea şi testarea unei probe reprezentative. Probele luate pentru testarea identităţii pot să fie folosite în acest scop. Numărul probelor prelevate pentru obţinerea unei probe reprezentative trebuie determinat statistic şi 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, ţinând seama de natura materialului, de cunoaşterea furnizorului şi de omogenitatea probei medii.

Materiale de ambalare

5. Planul de prelevare a materialelor de ambalare trebuie să ţină seama cel puţin de următoarele elemente: cantitatea primită, calitatea necesară, tipul materialului (de exemplu: materiale de ambalare primară şi/sau materiale de ambalare imprimate), metodele de fabricaţie şi ceea ce se cunoaşte despre sistemul de asigurarea calităţii al fabricantului materialelor de ambalare, pe baza auditurilor. Numărul de probe prelevate trebuie să fie determinat statistic şi specificat într-un plan de prelevare.

ANEXA 9

FABRICAŢIA LICHIDELOR, CREMELOR ŞI UNGUENTELOR

Principiu

Lichidele, cremele şi unguentele pot fi în special susceptibile la contaminarea microbiană şi la alte contaminări în cursul fabricaţiei. Ca urmare, trebuie luate măsuri speciale pentru a preveni orice contaminare.

Localuri şi echipamente

1. Folosirea sistemelor închise de fabricaţie şi transfer se recomandă, în vederea protejării produsului împotriva contaminării. Zonele de fabricaţie în care produsele sau recipientele curate, neacoperite, sunt expuse trebuie, în mod normal, să fie ventilate eficient cu aer filtrat.
2. Rezervoarele, recipientele, conductele şi pompele trebuie să fie proiectate şi instalate astfel încât să poată fi uşor curăţate şi, dacă este necesar, igienizate. În particular, proiectul echipamentului trebuie să includă un minim de spaţii 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. Oţelul inoxidabil de calitate superioară este adesea materialul de elecţie pentru părţile care vin în contact cu produsele.

Fabricaţie

4. Calitatea chimică şi microbiologică a apei folosite în fabricaţie trebuie să fie specificată şi controlată. Trebuie avută în vedere întreţinerea 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 destinaţia lor corectă.
7. Materialele susceptibile de a ceda fibre sau alţi contaminanţi (de exemplu: cartonul sau paleţii din lemn) nu trebuie să pătrundă în zonele unde produsele sau recipientele curate sunt expuse.
8. Trebuie să se menţină omogenitatea amestecurilor, a suspensiilor etc. în timpul umplerii. Procesele de amestecare şi umplere trebuie să fie validate. Trebuie avută o grijă deosebită la începutul unui proces de umplere, după întreruperi şi la sfârşitul procesului, pentru a asigura menţinerea omogenităţii.
9. Când produsul finit nu este ambalat imediat, perioada maximă de depozitare şi condiţiile de depozitare trebuie să fie specificate şi respectate.

ANEXA 10

FABRICAŢIA MEDICAMENTELOR SUB FORMĂ DE AEROSOLI PRESURIZAŢI PENTRU INHALAT, CU VALVĂ DOZATOARE

Principiu

Fabricaţia medicamentelor sub formă de aerosoli presurizaţi pentru inhalat, cu valve dozatoare necesită prevederi speciale datorită naturii particulare a acestei forme farmaceutice. Fabricaţia trebuie să se desfăşoare în condiţii care reduc la minim contaminarea microbiană şi cu particule. Asigurarea calităţii componentelor valvei şi, în cazul suspensiilor, a uniformităţii este de o importanţă deosebită.

Generalităţi

1. În prezent, există două metode obişnuite de fabricaţie şi 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 lăcaş şi propulsorul cu punct de fierbere scăzut este injectat prin ţeava valvei pentru a obţine produsul finit. Suspensia de ingredient activ în propulsor este menţinută 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 şi menţinut fie sub presiune înaltă sau la temperatură scăzută, fie ambele. Suspensia este introdusă apoi în recipient printr-o singură operaţie.

Localuri şi echipamente

2. Fabricaţia şi 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 puţin cu cerinţele clasei de aer D şi intrarea în zonă trebuie să se facă prin sas-uri.

Fabricaţie şi controlul calităţii

4. Valvele dozatoare pentru aerosoli sunt elemente tehnice mai complexe decât cele mai multe articole folosite în fabricaţia farmaceutică. Specificaţiile lor, prelevarea şi testarea trebuie să reflecte acest lucru. Auditarea sistemului de asigurare a calităţii la fabricantul de valve are o importanţă deosebită.
5. Toate fluidele (de exemplu propulsorii lichizi sau gazoşi) 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 şi valvele trebuie să fie curăţate folosind o procedură validată, corespunzătoare utilizării produsului, pentru a garanta absenţa contaminanţilor cum sunt adjuvanţii (de exemplu lubrifianţii) sau contaminanţii microbieni în exces. După curăţare, valvele trebuie să fie păstrate în recipiente curate şi închise şi trebuie să se ia precauţii 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 curăţate pe linie, imediat înaintea umplerii.
7. Trebuie să se ia precauţii 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 compoziţia corectă. În acest scop, este adesea de dorit controlul 100% al greutăţii la fiecare etapă.
9. Controalele după umplere trebuie să asigure etanşeitatea. Orice test de etanşeitate 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 activităţilor reglementate de BPF. Un sistem computerizat este un set de componente de hardware şi software, care împreuna îndeplinesc anumite funcţionalităţi. Aplicaţia trebuie validată; infrastructura IT trebuie calificată. Când un sistem computerizat înlocuieşte o operaţie manuală nu trebuie să rezulte o scădere a calităţii produsului, a controlului procesului sau a asigurării calităţii. Nu trebuie să existe nicio creştere a riscului general pe care îl prezintă procesul.

Generalităţi

1. Managementul riscului

Managementul riscului trebuie aplicat pe toată durata de viaţă a sistemului computerizat, ţinând cont de siguranţa pacientului, integritatea datelor şi calitatea produsului. Ca parte a sistemului de management al riscului, deciziile în ceea ce priveşte extinderea validării şi controlul integrităţii datelor trebuie să se bazeze pe o evaluare de risc justificată şi 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) şi personalul IT.

3. Furnizori şi furnizori de servicii

3.1 Atunci când, pentru a furniza, instala, configura, valida, întreţine (de ex. prin acces de la distanţă), modifica sau menţine un sistem computerizat sau serviciu înrudit sau pentru a procesa datele se utilizează terţe părţi (de ex. furnizori, furnizori de servicii), trebuie să existe acorduri oficiale între fabricant şi orice terţă parte, iar aceste acorduri trebuie să includă prevederi clare referitoare la responsabilităţile terţei părţi. Departamentele IT trebuie considerate a fi similare.

3.2 Competenţa şi siguranţa 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 Documentaţia furnizată cu produsele comerciale trebuie revizuită de către utilizatori pentru a se verifica dacă cerinţele acestora sunt îndeplinite.

3.4 Sistemul calităţii şi informaţiile obţinute din audit referitoare la furnizori sau dezvoltatori de software şi sisteme implementate trebuie să fie disponibile pentru inspectori, dacă sunt solicitate.

Faza de proiectare

4. Validare

4.1 Documentaţia şi rapoartele de validare trebuie să acopere etapele relevante ale ciclului de viaţă. Fabricanţii trebuie să poată justifica standardele, protocoalele, criteriile de acceptare, procedurile şi înregistrările lor, pe baza evaluării riscului.

4.2 Documentaţia de validare trebuie să includă înregistrări de control al schimbărilor (dacă este cazul) şi rapoarte ale oricăror deviaţii observate în timpul procesului de validare.

4.3 Trebuie să fie disponibilă o listă actualizată a tuturor sistemelor relevante şi funcţionalitatea 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 şi logică, fluxurile de date şi interfeţele cu alte sisteme sau procese, orice hardware şi software necesar şi măsurile de securitate.

4.4 Specificarea cerinţelor utilizatorilor trebuie să descrie funcţiile solicitate ale sistemului computerizat şi să se bazeze pe o evaluare de risc documentată şi pe impactul asupra BPF. Cerinţele utilizatorilor trebuie să poată fi urmărite pe toată durata de viaţă.

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 calităţii.

4.6 Pentru validarea sistemelor computerizate făcute la comandă sau personalizate trebuie să existe un proces care să asigure evaluarea formală şi raportarea calităţii şi a performanţelor pentru întreaga perioadă de viaţă a sistemului.

4.7 Trebuie să se demonstreze că există metode de testare adecvate şi scenarii de testare. În mod special, trebuie luate în considerare limitele parametrilor sistemului (procesului), limitele datelor şi modul de tratare al erorilor. Pentru instrumentele de testare automate şi 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 priveşte valoarea şi/sau sensul lor.

Faza Operaţională

5. Date

Sistemele computerizate care schimbă date electronice cu alte sisteme trebuie să includă verificări interne în ceea ce priveşte introducerea şi procesarea corectă a datelor, cu scopul micşorării riscului.

6. Verificări ale acurateţii

Pentru datele critice introduse manual, trebuie să existe o verificare suplimentară a acurateţii datelor. Această verificare poate fi efectuată de către un al doilea operator sau prin mijloace electronice validate. Potenţialele consecinţe ale introducerii de date eronate sau incorecte în sistem şi 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 şi electronice. Datele stocate trebuie să fie verificate în ceea ce priveşte accesibilitatea, lizibilitatea şi acurateţea. 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 şi acurateţea datelor salvate şi posibilitatea de a restabili datele trebuie verificată în timpul validării şi monitorizată periodic.

8. Documente imprimate

8.1 Trebuie să fie posibil să se obţină 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 şi ştergerile datelor relevante din punct de vedere al

BPF (un „audit trail” generat de sistem). În cazul schimbărilor şi ştergerilor datelor relevante din punct de vedere al BPF, motivul trebuie documentat. „Audit trails” trebuie să fie disponibile şi convertibile într-o formă general inteligibilă şi trebuie revizuite regulat.

10. Managementul schimbărilor şi al configuraţiilor

Orice schimbări ale unui sistem computerizat, inclusiv ale configurărilor 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 îşi menţin starea validată şi sunt conforme cu BPF. Astfel de evaluări trebuie să includă, unde este cazul, gama curentă de funcţionalităţi, înregistrări ale deviaţiilor, incidente, probleme, istoricul actualizărilor, performanţa, acurateţea, securitatea şi rapoarte referitoare la statutul validării.

12. Securitate

12.1 Trebuie să existe controale fizice şi/sau logice pentru a restricţiona 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, restricţionarea accesului la echipamentul computerului şi la zona de stocare a datelor.

12.2 Extinderea controalelor de securitate depinde de cât de critic este sistemul computerizat.

12.3 Crearea, schimbarea şi anularea autorizaţiilor de acces trebuie înregistrate.

12.4 Sistemele de management al datelor şi documentelor trebuie proiectate pentru a înregistra identitatea operatorilor care introduc, schimbă, confirmă sau şterg date, inclusiv data şi timpul.

13. Managementul incidentelor

Toate incidentele, nu doar eşecul sistemelor şi eroarea datelor, trebuie raportate şi evaluate. Cauza care a provocat un incident critic trebuie identificată şi trebuie să stea la baza acţiunilor corective şi preventive.

14. Semnătura electronică

Înregistrările electronice pot fi semnate electronic. Este de aşteptat ca semnăturile electronice:

a. să aiba acelaşi impact ca semnăturile olografe în cadrul companiei;
b. să fie legate în mod permanent de înregistrările respective;
c. să includă ora şi data când s-au aplicat.

15. Eliberarea seriei

Atunci când un sistem computerizat este utilizat pentru a înregistra certificarea şi eliberarea seriei, sistemul trebuie să permită numai persoanei calificate să certifice eliberarea seriei şi trebuie să identifice şi să înregistreze persoana care eliberează sau certifică seriile. Acest lucru trebuie făcut prin utilizarea unei semnături electronice.

16. Continuitatea activităţii

Pentru disponibilitatea sistemelor computerizate care susţin procese critice, trebuie luate măsuri care să asigure continuitatea acelor procese în cazul unui eşec al sistemului (de ex. sisteme manuale sau alternative). Timpul necesar pentru a pune în funcţiune aceste mijloace alternative trebuie să se bazeze pe risc şi să fie adecvat pentru un anumit sistem şi

pentru procesul pe care îl susţine. Aceste aranjamente trebuie să fie adecvat documentate şi testate.

17. Arhivarea

Datele pot fi arhivate. Aceste date trebuie verificate în ceea ce priveşte accesibilitatea, lizibilitatea şi integritatea. Dacă trebuie făcute schimbări relevante sistemului (de ex. echipamentul computerului sau programele), atunci trebuie să se asigure şi să se testeze posibilitatea recuperării datelor.

Glosar

Aplicaţie: Software instalat pe o platformă/hardware definită, care asigură o funcţionalitate 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 şi software cum ar fi software pentru reţea şi sisteme de operare, care fac posibilă funcţionarea aplicaţiei.

Ciclu de viaţă: Toate etapele din viaţa sistemului, de la cerinţele iniţiale până la retragerea sa, incluzând proiectarea, specificaţia, programarea, testarea, instalarea, operarea şi întreţinerea.

Proprietar de proces: Persoana responsabilă pentru proces

Proprietar de sistem: Persoana responsabilă de disponibilitatea şi întreţinerea unui sistem computerizat şi de securitatea datelor din sistem

Părţi terţe: Părţi care nu sunt în mod direct gestionate de către deţinătorul autorizaţiei de fabricaţie şi/sau import.

ANEXA 12

UTILIZAREA RADIAŢIILOR IONIZANTE ÎN FABRICAŢIA MEDICAMENTELOR

Notă: Posesorul sau solicitantul unei autorizaţii de punere pe piaţă 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 „Radiaţiile ionizante în fabricaţia medicamentelor”.

Introducere

Radiaţiile ionizante pot fi folosite în timpul procesului de fabricaţie în diferite scopuri, incluzând reducerea încărcăturii microbiene şi sterilizarea materiilor prime, componentelor de ambalare sau a produselor şi tratarea produselor din sânge.

Există două tipuri de procese de iradiere: iradierea Gama provenită dintr-o sursă radioactivă şi iradierea cu fascicul de electroni de energie înaltă (radiaţie Beta), provenit de la un accelerator.

Iradierea Gama - pot fi folosite două moduri de procesare diferite:
- modul în serie: produsul este aranjat în lăcaşuri fixe în jurul sursei de radiaţii şi nu poate fi încărcat sau descărcat în timp ce este expus la sursa de radiaţii;
- modul continuu: un sistem automat transportă produsele în celula de iradiere, le trece prin sursa de radiaţii expusă de-a lungul unei traiectorii definite şi cu o viteză adecvată şi le scoate din celulă.

Iradierea cu fascicul de electroni: produsul este trecut printr-un fascicul continuu sau pulsatil de electroni de energie înaltă (radiaţie Beta) care este baleiat înainte şi înapoi de-a lungul traiectoriei produsului.

Responsabilităţi

1. Tratamentul prin iradiere poate fi realizat de către fabricantul de medicamente sau de către un operator al unei instalaţii de iradiere, sub contract (un „fabricant sub contract”); amândoi trebuie să deţină o autorizaţie de fabricaţie corespunzătoare.
2. Fabricantul de medicamente este responsabil de calitatea medicamentului, inclusiv de atingerea obiectivului iradierii. Operatorul instalaţiei 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 autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului.

Dozimetrie

4. Dozimetria este definită ca măsurarea dozei absorbite prin folosirea dozimetrelor. Atât înţelegerea, cât şi corecta utilizare a acestei tehnici sunt esenţiale pentru validarea, punerea în funcţiune şi controlul procesului.

5. Calibrarea fiecărei serii de dozimetre obişnuite trebuie să fie identificabilă faţă de un standard naţional sau internaţional. Perioada de valabilitate a calibrării trebuie să fie declarată, justificată şi respectată.

6. Acelaşi instrument trebuie să fie utilizat în mod normal pentru stabilirea curbei de calibrare a dozimetrelor obişnuite şi pentru a măsura schimbarea absorbanţei lor după iradiere. Dacă este folosit un instrument diferit, trebuie să fie stabilită absorbanţa absolută a fiecărui instrument.
7. În funcţie de tipul de dozimetru folosit, trebuie luate în considerare posibilele cauze ale inexactităţii, inclusiv schimbarea conţinutului umidităţii, schimbarea temperaturii, a timpului scurs între iradiere şi măsurare şi a ratei dozei.
8. Lungimea de undă a instrumentului folosit pentru a măsura modificarea absorbanţei dozimetrelor şi instrumentul folosit pentru a măsura grosimea lor trebuie să facă obiectul unor verificări regulate ale calibrării la intervale stabilite pe baza stabilităţii, scopului şi utilizării.

Validarea procesului

9. Validarea este acţiunea prin care se demonstrează că procesul, de exemplu furnizarea dozei absorbite dorite produsului, va da rezultatele aşteptate. Cerinţele pentru validare sunt prezentate mai detaliat în ghidul privind „utilizarea radiaţiilor ionizante în fabricaţia medicamentelor”.
10. Validarea trebuie să includă diagrama dozelor pentru stabilirea distribuţiei dozei absorbite în interiorul recipientului pentru iradiere, încărcat cu produsul într-o configuraţie definită.
11. Specificaţia unui proces de iradiere trebuie să cuprindă cel puţin următoarele:
    a. detalii cu privire la ambalajul produsului;
    b. modelul/modelele de încărcare a/ale produsului în recipientul de iradiere. O atenţie 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 şi validată;
    c. modelul de încărcare a recipientelor de iradiere în jurul sursei (modul în serie) sau traiectoria prin celulă (modul continuu);
    d. limitele maxime şi minime ale dozei absorbite de produs (şi dozimetria de rutină asociată);
    e. limitele maxime şi minime ale dozei absorbite de recipientul de iradiere şi dozimetria de rutină asociată pentru monitorizarea acestei doze absorbite;
    f. alţi parametri de proces, incluzând rata dozei, timpul maxim de expunere, numărul de expuneri etc.

    Când iradierea este furnizată prin contract, cel puţin punctele d) şi e) ale specificaţiei procesului de iradiere trebuie să facă parte din acest contract.

Punerea în funcţiune a instalaţiei

Generalităţi

12. Punerea în funcţiune este operaţia de obţinere şi documentare a dovezilor că instalaţia de iradiere operează consecvent în limitele prestabilite, atunci când se lucrează în conformitate cu specificaţia procesului. În contextul acestei anexe, limitele prestabilite sunt dozele maxime şi minime destinate a fi absorbite de recipientul de iradiere. Nu trebuie să fie posibilă producerea de variaţii în operarea instalaţiei, care să dea recipientului o doză în afara acestor limite, fără ştiinţa operatorului.
13. Punerea în funcţiune trebuie să cuprindă următoarele elemente:
    a. proiectare;
    b. diagrama dozelor;

c. documentaţie;
d. cerinţe pentru repunere în funcţiune.

Surse de radiaţii Gama

Proiectare

14. Doza absorbită de o anumită parte a unui recipient de iradiere din oricare punct specific al sursei de radiaţii depinde în primul rând de următorii factori:
    a. activitatea şi geometria sursei;
    b. distanţa de la sursă la recipient;
    c. durata de iradiere, controlată de către un programator de timp sau prin viteza de transport;
    d. compoziţia şi densitatea materialului, incluzând alte produse între sursă şi o anumită parte a recipientului.

15. Doza totală absorbită depinde suplimentar de traiectoria recipientelor printr-o sursă de radiaţii continuă sau de modelul de încărcare în sursa de radiaţii serie şi de numărul de cicluri de expunere.
16. În cazul sursei de radiaţii continue cu traiectorie fixă sau al sursei de radiaţii serie cu model de încărcare fix, cu o putere dată şi un anumit tip de produs, parametrul cheie al instalaţiei, 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 radiaţii trebuie umplută cu recipiente de iradiere care conţin 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 radiaţii, 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. Poziţionarea 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 suprafeţele exterioare. Dacă poziţiile estimate pentru doza minimă şi maximă sunt cunoscute în urma unei caracterizări anterioare a performanţei de iradiere, unele dozimetre pot fi mutate din regiunile cu doză medie şi reamplasate în regiunile cu doză extremă, pentru a forma o grilă de 10 cm.
19. Rezultatele acestei proceduri vor furniza dozele minime şi maxime absorbite de produs şi de pe suprafaţa recipientului, pentru un set dat de parametri ai instalaţiei, pentru densitatea produsului şi pentru modelul de încărcare.
20. În mod ideal, dozimetre de referinţă trebuie folosite pentru întocmirea diagramei dozelor datorită preciziei lor mai mari. Dozimetre obişnuite sunt permise, dar este recomandabil să se amplaseze dozimetre de referinţă în vecinătatea lor, în poziţiile în care se estimează doza minimă şi maximă, în poziţia obişnuită de monitorizare în fiecare din recipientele pentru iradiere. Valorile observate ale dozei vor avea o incertitudine aleatoare care poate fi estimată din variaţiile măsurătorilor repetate.
21. Doza minimă observată, aşa cum e măsurată cu dozimetrele obişnuite, necesară pentru a garanta că toate recipientele pentru iradiere primesc doza minimă cerută, va fi stabilită în funcţie de cunoaşterea variabilităţii aleatoare a dozimetrelor de rutină utilizate.

22. Parametrii sursei de radiaţii trebuie să fie păstraţi constanţi, monitorizaţi şi înregistraţi în timpul întocmirii diagramei dozelor. Înregistrările, rezultatele dozimetriei şi toate celelalte înregistrări obţinute trebuie să fie păstrate.

Sursa de radiaţii cu fascicul de electroni

Proiectare

23. Doza absorbită recepţionată de o anumită porţiune a produsului iradiat depinde în primul rând de următorii factori:
    a. caracteristicile fasciculului: energia electronilor, fluxul mediu al fasciculului, întinderea şi uniformitatea baleiajului;
    b. viteza de transport;
    c. compoziţia şi densitatea produsului;
    d. compoziţia, densitatea şi grosimea materialului dintre fanta de ieşire şi o anumită parte a produsului;
    e. distanţa dintre fanta de ieşire şi recipient.

24. Parametrii cheie controlaţi de operator sunt caracteristicile fasciculului şi viteza de transport.

Diagrama dozelor

25. În procedura de întocmire a diagramei dozelor, dozimetrele trebuie aşezate 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 puţin 10 măsurători în limita maximă a electronilor. De asemenea, trebuie să se facă referire la punctele 18-21.
26. Parametrii sursei de radiaţii trebuie păstraţi constanţi, monitorizaţi şi înregistraţi în timpul întocmirii diagramei dozelor. Trebuie să fie păstrate înregistrările, împreună cu rezultatele dozimetriei şi toate celelalte înregistrări obţinute.

Repunerea în funcţiune

27. Punerea în funcţiune trebuie repetată atunci când intervine o schimbare a procesului sau a sursei de radiaţii, care ar putea afecta distribuţia dozei în recipientul de iradiere (de exemplu schimbarea barelor sursei). Extinderea repunerii în funcţiune depinde de dimensiunea schimbării survenite în sursa de radiaţii sau în încărcătură. Se procedează la repunere în funcţiune ori de câte ori există dubii.

Localuri

28. Localurile trebuie proiectate şi realizate astfel încât să separe recipientele iradiate de cele neiradiate, pentru a evita contaminarea lor încrucişată. Când materialele sunt manipulate în recipiente de iradiere închise poate să nu fie necesar să se separe materialele farmaceutice de cele nefarmaceutice, cu condiţia 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 radiaţii pentru recipientele de iradiere trebuie să fie monitorizată folosind procedee dozimetrice validate. Relaţia dintre această doză şi doza absorbită de produs în interiorul recipientului trebuie să fie stabilită în timpul validării procesului şi punerii în funcţiune a instalaţiei.
31. Indicatori de radiaţii trebuie folosiţi ca un ajutor pentru a diferenţia recipientele iradiate de cele neiradiate. Ei nu trebuie să fie folosiţi ca unice mijloace de diferenţiere sau ca indicii ale procesării satisfăcătoare.
32. Procesarea unor încărcături mixte de recipiente în celula de iradiere trebuie să fie efectuată numai când se cunoaşte din experimentele de la punerea în funcţiune sau din alte evidenţe că doza de radiaţie primită de recipiente individuale rămâne în limitele specificate.
33. Când doza de radiaţie necesară este dată, conform proiectării, în mai mult de o expunere sau de o trecere prin instalaţie, trebuie să se obţină acordul deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă şi să se realizeze într-o perioadă de timp predeterminată. Întreruperile neprevăzute din timpul iradierii trebuie să fie anunţate deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, 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) şi proiectarea adecvată a localurilor (punctul 28).

Sursa de radiaţii gama

35. Pentru modurile de procesare continuă, dozimetrele trebuie amplasate astfel încât cel puţin două să fie expuse tot timpul iradierii.
36. Pentru modurile de procesare în serie, cel puţin două dozimetre trebuie expuse în poziţiile asociate cu poziţia dozei minime.
37. Pentru modurile de procesare continuă trebuie să existe o indicaţie pozitivă a poziţiei corecte a sursei de iradiere şi un dispozitiv de interblocare între poziţia sursei şi mişcarea benzii transportoare. Viteza benzii transportoare trebuie monitorizată continuu şi înregistrată.
38. Pentru modurile de procesare în serie trebuie monitorizate şi înregistrate deplasarea sursei şi timpii de expunere, pentru fiecare serie.
39. Pentru o doză dorită dată, stabilirea timpului sau vitezei de transport impune ajustarea dezintegrării sursei şi suplimentările sursei. Perioada de valabilitate a setării vitezei de transport trebuie înregistrată şi respectată.

Sursa de radiaţii 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 şi ale vitezei de transport. Aceste variabile, cu excepţia vitezei de transport, trebuie controlate pentru a fi în limitele definite stabilite în timpul punerii în funcţiune, întrucât ele sunt predispuse la schimbări instantanee.

Documentaţia

42. Numărul recipientelor primite, iradiate şi expediate trebuie să se reconcilieze între ele şi să fie în concordanţă cu documentaţia asociată. Orice diferenţă trebuie raportată şi rezolvată.
43. Operatorul instalaţiei 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 şi controlului fiecărei serii iradiate trebuie să fie verificate şi semnate de o persoană responsabilă desemnată, şi păstrate. Metoda şi locul de păstrare trebuie decise de comun acord de operatorul instalaţiei şi deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă.
45. Documentaţia validării şi punerii în funcţiune a instalaţiei trebuie păstrată un an după data expirării sau cel puţin cinci ani după eliberarea ultimului produs procesat în instalaţie, 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 şi monitorizarea medicamentului înainte de iradiere, aşa cum se specifică în autorizaţia de punere pe piaţă.

ANEXA 13

FABRICAŢIA MEDICAMENTELOR PENTRU INVESTIGAŢIE CLINICĂ

Principiu

Medicamentele pentru investigaţie clinică trebuie să fie fabricate conform principiilor şi liniilor directoare detaliate de BPF pentru medicamente (Regulile care guvernează medicamentele în Comunitatea Europeană, volumul IV) şi trebuie luate în considerare alte linii directoare publicate de Comisia Europeană (când este relevant şi în acord cu etapa de dezvoltare a medicamentului). Procedurile trebuie să fie flexibile, pentru a face schimbări pe măsură ce cunoştinţele despre proces avansează, corespunzător etapei de dezvoltare a medicamentului.
În studiile clinice poate exista un risc suplimentar pentru subiecţii participanţi, comparativ cu pacienţii trataţi cu medicamente autorizate de punere pe piaţă. Aplicarea BPF în fabricaţia medicamentelor pentru investigaţie clinică urmăreşte să se asigure că subiecţii studiului nu sunt expuşi riscului şi că rezultatele studiilor clinice nu sunt afectate de siguranţa, calitatea sau eficacitatea necorespunzătoare provenite din fabricaţia nesatisfăcătoare. În egală măsură, urmăreşte să se asigure că există consecvenţă între seriile aceluiaşi medicament pentru investigaţie clinică folosit în acelaşi studiu clinic sau în studii diferite şi că schimbările din timpul dezvoltării unui medicament pentru investigaţie clinică sunt documentate şi justificate corespunzător.
Fabricaţia medicamentelor pentru investigaţie clinică implică o complexitate sporită în comparaţie cu medicamentele autorizate de punere pe piaţă, prin lipsa de rutină, varietatea proiectelor de studii clinice, a machetelor de ambalaje ulterioare, adesea necesitatea de randomizare şi codificare prin „procedeul orb” şi riscul crescut de contaminare încrucişată a medicamentului şi de amestecare. Mai mult, cunoştinţele privind activitatea şi toxicitatea medicamentului pot fi incomplete, poate exista o lipsă a validării întregului proces sau pot fi folosite medicamente autorizate de punere pe piaţă care au fost reambalate sau modificate într-un anumit fel.
Aceste provocări necesită personal cu o înţelegere profundă a aplicării BPF în cazul medicamentelor pentru investigaţie clinică şi 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 investigaţie clinică.

Complexitatea crescută în operaţiile de fabricaţie necesită un sistem al calităţii foarte eficient.

Prezenta anexă include, de asemenea, îndrumări privind comanda, transportul şi returnarea produselor furnizate pentru studiul clinic, care sunt la interfaţa cu liniile directoare de bună practică în studiu clinic şi complementare cu acestea.

Note:
Medicament noninvestigaţional[1]
Medicamente, altele decât medicamentul de testat, placebo sau de referinţă, pot fi furnizate subiecţilor participanţi în studiu. Astfel de medicamente pot fi folosite ca medicaţie suport sau ajutătoare pentru scopuri preventive, de diagnostic sau terapeutice şi/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 definiţia medicamentelor pentru investigaţie clinică şi pot fi furnizate de sponsor sau de

[1] Informaţii suplimentare pot fi găsite în Ghidul Comisiei Europene pentru Medicamente de investigaţie clinică (MIC) şi alte Medicamente utilizate în studiile clinice.

investigator. Sponsorul trebuie să garanteze că acestea sunt în acord cu notificarea/cererea de autorizare pentru efectuarea studiului şi că au calitatea corespunzătoare pentru scopurile studiului, ţinând cont de sursa materialelor, fie că fac sau nu obiectul autorizaţiei de punere pe piaţă şi că au fost reambalate. Avizul şi implicarea persoanei calificate sunt recomandate în îndeplinirea acestei îndatoriri.

Autorizaţie de fabricaţie şi reconstituire
Atât fabricaţia totală cât şi cea parţială a medicamentelor pentru investigaţie clinică, precum şi diversele procese de divizare, ambalare sau prezentare, fac subiectul unei autorizaţii la care se face referire în art. 13(1) din Directiva 2001/20/EC, cf. art. 9(1) din Directiva 2005/28/EC. Totuşi, această autorizaţie nu este necesară pentru reconstituirea în condiţiile stabilite de art. 9(2) din Directiva 2005/28/EC. În scopul acestor prevederi, reconstituirea trebuie înţeleasă ca un proces simplu de

- dizolvare sau dispersare a medicamentului pentru investigaţie clinică pentru administrarea produsului la subiectul studiului,
- sau diluarea şi amestecarea medicamentului pentru investigaţie clinică cu alte substanţe utilizate ca vehicul cu scopul utilizării sale

Reconstituirea nu reprezintă amestecarea împreună a mai multor ingrediente, inclusiv a substanţei active, pentru a produce medicamentul pentru investigaţie clinică.

Un medicament pentru investigaţie 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 investigaţie clinică şi protocolul studiului clinic, sau un document similar disponibil în acel loc.

Glosar

Cod de randomizare
O listă prin care este identificat tratamentul distribuit fiecărui subiect prin procesul de randomizare.

Comandă
O instrucţiune de a procesa, ambala şi/sau transporta un anumit număr de unităţi din medicamentul/medicamentele pentru investigaţie clinică.

Fabricant/Importator de medicamente pentru investigaţie clinică
Orice deţinător al autorizaţiei de fabricaţie/import la care se face referire în art. 48 din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006.

Investigator
O persoană responsabilă de desfăşurarea studiului clinic într-un loc de studiu. Dacă studiul este condus de o echipă la locul studiului, investigatorul este conducătorul echipei şi poate fi numit investigator principal

Medicament pentru investigaţie clinică
O formă farmaceutică a unei substanţe active sau placebo care se testează sau se utilizează ca referinţă într-un studiu clinic, inclusiv medicamentele având deja autorizaţie de punere pe piaţă, dar care sunt utilizate sau asamblate (formulate sau ambalate) într-o altă formă decât cea autorizată sau când care sunt utilizate pentru o indicaţie neautorizată, sau în vederea obţinerii de informaţii mai ample asupra formei autorizate.

„Procedeu orb”
Procedeul prin care una sau mai multe părţi implicate în studiul clinic nu este informată/nu sunt informate despre repartizarea tratamentului. Procedeul „simplu-orb” constă în general în neinformarea subiecţilor studiului, iar procedeul „dublu-orb” în neinformarea subiecţilor, investigatorilor, monitorilor şi, în unele cazuri, a analiştilor de date, despre medicamentul care se administrează.
În legătură cu un medicament pentru investigaţie clinică, prin „procedeu orb” se înţelege ascunderea deliberată a identităţii medicamentului, în conformitate cu instrucţiunile sponsorului. Prin decodificare se înţelege dezvăluirea identităţii medicamentelor codificate.

Medicament de referinţă
Un medicament folosit într-o investigaţie clinică, ca medicament comparator sau deja autorizat de punere pe piaţă (de ex. martor activ) sau placebo, folosit ca referinţă într-un studiu clinic.

Randomizare
Procesul de repartizare a subiecţilor studiului în grupurile pentru tratament sau pentru control, prin folosirea unui element de hazard, care să reducă posibilitatea de influenţare a rezultatelor studiilor prin eroare sistematică.

Specificaţiile medicamentului
Un dosar de referinţă care conţine sau se referă la dosare care conţin toate informaţiile necesare pentru a întocmi instrucţiuni scrise detaliate privind procesarea, ambalarea şi controlul calităţii, eliberarea seriei şi transportul unui medicament pentru investigaţie clinică.

Sponsor
O persoană, companie, instituţie sau organizaţie responsabilă pentru iniţierea, managementul şi/sau finanţarea unui studiu clinic.

Studiu clinic
Orice investigaţie efectuată asupra subiecţilor umani, pentru a descoperi sau a confirma efectele clinice, farmacologice şi/ sau alte efecte farmacodinamice ale unui sau mai multor medicamente pentru investigaţie clinică şi/sau pentru a identifica orice reacţie adversă la unul sau mai multe medicamente pentru investigaţie clinică, şi/sau pentru a studia absorbţia, distribuţia, metabolismul şi eliminarea unuia sau mai multor medicamente pentru investigaţie clinică, cu scopul evaluării siguranţei şi/sau eficacităţii lor.

Transport
Operaţia de ambalare pentru transport şi expedierea medicamentelor comandate pentru studii clinice.

Managementul calităţii

1. Sistemul de asigurare a calităţii, proiectat, aplicat şi verificat de fabricant sau importator trebuie descris în proceduri scrise disponibile sponsorului, ţinând cont de principiile şi liniile directoare BPF aplicabile medicamentelor pentru investigaţie clinică.
2. Specificaţiile medicamentului şi instrucţiunile de fabricaţie pot fi schimbate în timpul dezvoltării, dar controlul complet şi trasabilitatea schimbărilor trebuie să fie păstrate.

Personal

3. Tot personalul implicat în activităţi cu medicamente pentru investigaţie clinică trebuie să fie instruit corespunzător cu privire la cerinţele specifice pentru aceste tipuri de medicamente.
   Chiar şi în cazurile în care numărul de personal implicat este mic, trebuie să existe pentru fiecare serie, persoane diferite responsabile pentru producţie şi controlul calităţii.
4. Persoana calificată trebuie să se asigure, în special, că există sisteme care îndeplinesc cerinţele bunei practici de fabricaţie şi, de aceea, trebuie să aibă cunoştinţe vaste despre dezvoltarea farmaceutică şi procesele studiilor clinice. Recomandare pentru persoana calificată în legătură cu certificarea seriilor de medicamente pentru investigaţie clinică este prezentată la punctele 38-41.

Localuri şi echipamente

5. Toxicitatea, activitatea şi potenţialul sensibilizant pot să nu fie deplin înţelese în cazul medicamentelor pentru investigaţie clinică şi acest fapt întăreşte nevoia de a reduce la minim toate riscurile de contaminare încrucişată. Proiectarea echipamentelor şi localurilor, metodele de verificare/testare şi limitele de acceptabilitate care se vor folosi după curăţare trebuie să reflecte natura acestor riscuri. Când este cazul, trebuie să se ia în considerare activitatea „în campanie”. Trebuie să se ţină seama de solubilitatea medicamentului, în luarea deciziilor privind alegerea solventului de curăţare.

Documentaţie

Specificaţii şi instrucţiuni

6. Specificaţiile (pentru materii prime, materiale de ambalare primară, produse intermediare, vrac şi finite), formulele de fabricaţie şi instrucţiunile de procesare şi ambalare trebuie să fie cât se poate de cuprinzătoare, date fiind cunoştinţele actuale. Aceste documente trebuie să fie reevaluate periodic în timpul dezvoltării şi actualizate, dacă este necesar. Fiecare nouă versiune trebuie să ţină cont de ultimele date, de tehnologia actuală folosită, de cerinţele reglementărilor şi de cele prevăzute în Farmacopee şi trebuie să permită trasabilitatea la documentul anterior. Orice schimbări trebuie efectuate în conformitate cu o procedură scrisă, care trebuie să se ţină cont de orice implicaţii asupra calităţii medicamentului, de exemplu asupra stabilităţii şi bioechivalenţei.
7. Motivele schimbărilor trebuie înregistrate, iar consecinţele schimbării asupra calităţii medicamentului şi asupra studiilor clinice în derulare trebuie să fie investigate şi documentate[2].

[2] Ghiduri privind schimbările care necesită un amendament consistent la dosarul MIC depus la autoritatea competentă se găsesc în ghidul CHMP cu privire la cerinţele pentru Documentaţia chimică şi de calitate farmaceutică pentru medicamente de investigaţie clinică din studii clinice.

Comanda

8. Comanda poate solicita procesarea şi/sau ambalarea unui anumit număr de unităţi şi/sau transportul acestora şi poate fi dată fabricantului de către sponsor sau în numele acestuia. Trebuie să fie scrisă (deşi poate fi transmisă şi prin mijloace electronice) şi destul de clară, pentru a evita orice ambiguitate. Trebuie să fie autorizată oficial şi să facă referire la specificaţiile medicamentului şi la protocolul relevant al studiului clinic.

Specificaţiile medicamentului

9. Specificaţiile 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:
   - Specificaţii şi metode analitice pentru materii prime, materiale de ambalare, produs intermediar, vrac şi finit;
   - Metode de fabricaţie;
   - Testare în proces şi metode;
   - Copie a etichetei aprobate;
   - Protocoalele şi codurile de randomizare relevante ale studiului clinic, după caz;
   - Acorduri tehnice relevante cu furnizorii de contract, după caz;
   - Datele de stabilitate;
   - Condiţii de depozitare şi transport.

   Lista de mai sus nu este exclusivă sau exhaustivă. Conţinutul va depinde de medicament şi de etapa de dezvoltare. Informaţiile trebuie să reprezinte baza pentru evaluarea conformităţii pentru certificarea şi eliberarea unei anumite serii de către persoana calificată şi, de aceea, trebuie să fie accesibilă acesteia. Când diferite etape de fabricaţie sunt efectuate în diferite locuri, sub responsabilitatea a diferite persoane calificate, este acceptabil să se păstreze dosare separate, limitate la informaţiile cu relevanţă pentru activităţile de la respectivele locuri.

Formula de fabricaţie şi instrucţiunile de procesare

10. Pentru fiecare operaţie de fabricaţie sau furnizare trebuie să existe instrucţiuni şi înregistrări scrise, clare şi adecvate. Atunci când o operaţie nu se repetă, poate să nu fie necesară emiterea formulei standard şi a instrucţiunilor de procesare. Înregistrările sunt importante în special pentru pregătirea versiunii finale a documentelor care vor fi folosite în fabricaţia de rutină, după acordarea autorizaţiei de punere pe piaţă.
11. Informaţiile din specificaţiile medicamentului trebuie să fie folosite pentru a elabora instrucţiuni scrise detaliate privind procesarea, ambalarea, controlul calităţii, condiţiile de depozitare şi transportul.

Instrucţiuni de ambalare

12. Medicamentele pentru investigaţie clinică sunt în mod obişnuit ambalate într-un mod individual pentru fiecare subiect inclus în studiul clinic. Numărul de unităţi care urmează a fi ambalate trebuie specificat înainte de începerea operaţiilor de ambalare, incluzând unităţile necesare pentru efectuarea controlului calităţii şi 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 obţinut cantitatea corectă din fiecare produs cerut.

Înregistrările procesării, testării şi ambalării seriei

13. Înregistrările seriei trebuie păstrate suficient de detaliate pentru ca secvenţa de operaţii să fie determinată cu exactitate. Aceste înregistrări trebuie să conţină orice observaţii relevante care justifică procedurile folosite şi orice schimbări făcute, trebuie să crească gradul de cunoaştere a medicamentului şi să dezvolte operaţiile de fabricaţie.
14. Înregistrările de fabricaţie ale seriei trebuie să fie păstrate cel puţin pe perioada specificată în OMSP nr. 905/2006.

Fabricaţia

Materiale de ambalare

15. Specificaţiile şi verificările de control al calităţii trebuie să includă măsuri care să prevină decodificarea neintenţionată, datorită schimbărilor de aspect ale diferitelor serii de materiale de ambalare.

Operaţii de fabricaţie

16. În timpul dezvoltării, trebuie identificaţi parametrii critici şi controalele în proces trebuie folosite în primul rând pentru a controla procesul. Parametrii provizorii de fabricaţie şi controalele în proces pot fi deduşi din experienţa anterioară, inclusiv cea câştigată din activitatea de dezvoltare incipientă. Se cere o atenţie deosebită din partea personalului cheie pentru a formula instrucţiunile necesare şi a le adapta permanent la experienţa câştigată în fabricaţie. Parametrii identificaţi şi controlaţi trebuie să fie justificabili pe baza cunoştinţelor disponibile la momentul respectiv.
17. În cazul medicamentelor pentru investigaţie clinică, procesele de fabricaţie pot să nu fie validate cu acelaşi grad de extindere necesar pentru fabricaţia de rutină, dar este necesar să fie calificate localurile şi echipamentele. Pentru medicamentele sterile, validarea proceselor de sterilizare trebuie să fie la acelaşi standard ca şi pentru medicamentele autorizate de punere pe piaţă. În mod asemănător, când se cere, inactivarea/ îndepărtarea viruşilor şi a altor impurităţi de origine biologică trebuie să fie demonstrată urmând principiile şi tehnicile ştiinţifice definite în ghidurile disponibile în acest domeniu, pentru a asigura siguranţa produselor obţinute prin biotehnologie.
18. Validarea proceselor aseptice prezintă probleme speciale când mărimea seriei este mică; în aceste cazuri, numărul unităţilor umplute poate fi numărul maxim umplut în fabricaţie. Consecvent cu simularea procesului, dacă este posibil, un număr mai mare de unităţi trebuie umplute cu mediu pentru a furniza o mai mare încredere în rezultatele obţinute. Umplerea şi sigilarea sunt adesea operaţii manuale sau semi-automate, care prezintă mari probleme pentru sterilitate, de aceea trebuie acordată o atenţie sporită instruirii operatorului şi validării tehnicii aseptice a fiecărui operator.

Principii aplicabile medicamentului de referinţă

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 referinţă în ambalajul său original poate să nu fie aplicabilă medicamentului, când acesta a fost reambalat într-un recipient diferit, care poate să nu ofere protecţie echivalentă sau să nu fie compatibil cu medicamentul. Ţinând cont de natura medicamentului, de caracteristicile recipientului şi de condiţiile 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 şi să nu fie mai îndepărtată decât data de expirare a ambalajului original. Trebuie să existe compatibilitate între data de expirare şi durata studiului clinic.

Operaţii de codificare

21. Când medicamentele sunt codificate, trebuie să existe sisteme care să asigure realizarea şi menţinerea codificării, care să permită identificarea corectă a medicamentelor codificate, când este necesar, incluzând numerele de serie ale medicamentelor dinainte de operaţia de codificare. Trebuie să fie posibilă, de asemenea, identificarea rapidă a medicamentului, în caz de urgenţă.

Codul de randomizare

22. Procedurile trebuie să descrie emiterea, securizarea, distribuţia, manipularea şi păstrarea oricărui cod de randomizare folosit pentru ambalarea medicamentelor pentru investigaţie clinică şi a mecanismelor de decodificare. Trebuie păstrate înregistrări corespunzătoare.

Ambalare

23. În timpul ambalării medicamentelor pentru investigaţie clinică poate fi necesară manipularea mai multor medicamente pe aceeaşi linie de ambalare, în acelaşi timp. Riscul de amestecare a medicamentului trebuie să fie redus la minim prin folosirea de proceduri corespunzătoare şi/sau de echipamente specializate, după caz şi instruirea relevantă a personalului.
24. Ambalarea şi etichetarea medicamentelor pentru investigaţie clinică este probabil mai complexă şi mai expusă la erori (care sunt, de asemenea, greu de detectat) decât pentru medicamentele autorizate de punere pe piaţă, în special când sunt folosite medicamente codificate cu aspect similar. Precauţiile împotriva etichetării greşite, 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 investigaţie clinică rămâne în condiţii bune în timpul transportului şi depozitării la destinaţiile intermediare. Orice deschidere sau violare a sigiliului ambalajului exterior în timpul transportului trebuie să fie rapid observată.

Etichetare

26. Tabelul 1 rezumă conţinutul punctelor 26-30 care urmează. Etichetarea trebuie să respecte cerinţele OMSP nr. 905/2006. Următoarele informaţii trebuie să fie incluse pe etichete, cu excepţia cazului când absenţa lor este justificată, de ex. prin folosirea sistemului electronic centralizat de randomizare:
    a) numele, adresa şi numărul de telefon al sponsorului, organizaţiei de cercetare prin contract sau al investigatorului (persoana principală de contact pentru informaţii privind medicamentul, studiul clinic şi decodificarea de urgenţă);
    b) forma farmaceutică dozată, calea de administrare, cantitatea de unităţi dozate şi, în cazul studiului deschis, numele/identitatea medicamentului şi concentraţia/activitatea;
    c) seria şi/sau codul numeric pentru a identifica conţinutul şi operaţia de ambalare;
    d) un cod de referinţă al studiului, care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului şi sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;
    e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului şi, unde este relevant, numărul vizitei;
    f) numele investigatorului [dacă nu a fost inclus la a) sau d)];

g) instrucţiuni 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) condiţiile de depozitare;
j) perioada de folosire (data limită de folosire, data de expirare sau data de re-testare, după caz) în format lună/an şi într-un mod care evită orice ambiguitate;
k) „a nu se lăsa la îndemâna copiilor”, cu excepţia situaţiei când medicamentul este destinat a se folosi în studii în care nu este luat acasă de către subiecţi.

27. Adresa şi numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informaţii privind medicamentul, studiul clinic şi decodificarea de urgenţă nu este necesar să apară pe eticheta, când subiectului i s-a dat un prospect sau o fişă care oferă aceste detalii şi când a fost instruit să îl/o păstreze cu sine tot timpul.
28. Detaliile trebuie să apară în limba/limbile oficială/oficiale ale ţării în care medicamentul pentru investigaţie clinică va fi folosit. Detaliile enumerate la punctul 26 trebuie să apară pe ambalajul primar şi pe ambalajul secundar (cu excepţia ambalajelor primare din cazurile descrise la punctele 29 şi 30). Cerinţele privind conţinutul etichetei de pe ambalajul primar şi de pe ambalajul secundar sunt rezumate în Tabelul 1. Pot fi incluse şi alte limbi.
29. Când medicamentul va fi furnizat subiectului studiului sau persoanei care administrează medicaţia, cu un ambalaj primar şi cu ambalajul secundar care se intenţionează a se păstra împreună, iar ambalajul exterior are detaliile enumerate la punctul 26, următoarele informaţii trebuie să fie incluse pe eticheta ambalajului primar (sau pe orice dispozitiv dozator sigilat care conţine ambalajul primar):
a) numele sponsorului, al organizaţiei de cercetare prin contract sau al investigatorului;
b) forma farmaceutică dozată, calea de administrare (poate lipsi pentru formele dozate solide orale), cantitatea de unităţi dozate şi, în cazul studiului deschis, numele/identitatea medicamentului şi concentraţia/activitatea;
c) seria şi/sau codul numeric pentru a identifica conţinutul şi operaţia de ambalare;
d) un cod de referinţă al studiului care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului şi sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;
e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului şi, unde este relevant, numărul vizitei.
30. Când ambalajul primar este sub formă de blister sau de unităţi mici, cum sunt fiolele, pe care nu pot fi afişate detaliile cerute la punctul 26, ambalajul secundar trebuie să aibă o etichetă cu acele detalii. Totuşi, ambalajul primar trebuie să conţină următoarele:
a) numele sponsorului, al organizaţiei de cercetare prin contract sau al investigatorului;
b) calea de administrare (poate lipsi în cazul formelor dozate solide orale) şi, în cazul studiului deschis, numele/identitatea medicamentului şi concentraţia/activitatea;
c) seria şi/sau codul numeric pentru a identifica conţinutul şi operaţia de ambalare;
d) un cod de referinţă al studiului, care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului şi sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;
e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului şi, unde este relevant, numărul vizitei.
31. Pot fi incluse simboluri sau pictograme, pentru a clarifica anumite informaţii menţionate mai sus. Pot să fie menţionate informaţii suplimentare, avertizări şi/sau instrucţiuni de manipulare.
32. Pentru studiile clinice cu caracteristicile identificate în capitolul XV din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006, trebuie să fie adăugate ambalajului original următoarele detalii, care nu trebuie să acopere eticheta originală:
i) numele sponsorului, al organizaţiei de cercetare prin contract sau al investigatorului;

ii) codul de referinţă al studiului, care să permită identificarea locului, studiului, a investigatorului şi a subiectului studiului.

33. Dacă este necesar să se schimbe data limită de folosire, trebuie aplicată medicamentului pentru investigaţie clinică o etichetă suplimentară. Această etichetă suplimentară trebuie să declare noua dată limită de folosire şi să repete numărul seriei; poate să acopere vechea dată limită de folosire, dar, din motive de control al calităţii, nu şi numărul de serie original. Această operaţie trebuie să fie efectuată la un loc de fabricaţie autorizat în mod corespunzător. Totuşi, când se justifică, se poate efectua la locul de investigaţie de către sau sub supravegherea farmacistului de la locul studiului sau a altui profesionist din domeniul sănătăţii, în acord cu reglementările naţionale. Când nu este posibil acest lucru, poate fi efectuată de către monitorul/monitorii studiului clinic, care trebuie să fie instruit/instruiţi corespunzător. Operaţia trebuie efectuată în acord cu principiile BPF, cu procedurile standard de operare specifice şi pe bază de contract, dacă este cazul, şi trebuie să fie verificată de o a doua persoană. Această etichetare suplimentară trebuie documentată adecvat atât în documentaţia studiului, cât şi în înregistrările seriei.

Controlul Calităţii

34. Deoarece procesele pot să nu fie standardizate sau în întregime validate, testarea capătă mai mare importanţă pentru a asigura că fiecare serie îşi respectă specificaţia.
35. Controlul calităţii trebuie să se efectueze în acord cu specificaţiile medicamentului şi cu informaţiile notificate ca urmare a art. 37 din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006. Trebuie să se efectueze şi să se înregistreze verificarea eficacităţii codificării.
36. Trebuie păstrate probe cu 2 scopuri: în primul rând pentru a furniza o probă pentru testarea analitică şi în al doilea rând pentru a furniza un specimen al produsului finit. În acest sens, probele se încadrează în două categorii:
Probă de referinţă: 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 referinţă din etapele intermediare critice (de ex. cele care necesită testare analitică şi eliberare) sau din produsul intermediar care este transportat în exterior, ieşind 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 informaţii pentru pacient, numărul seriei, data de expirare dacă această necesitate apare în perioada de valabilitate a seriei respective.

În multe cazuri, proba de referinţă şi contraproba sunt identice, adică unităţi ambalate în ambalajul final. În asemenea situaţii, proba de referinţă şi contraproba pot fi considerate interschimbabile. Proba de referinţă şi contraproba pentru medicamentul de investigaţie clinică, inclusiv produsele codificate, trebuie păstrate cel puţin doi an 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 identităţii medicamentului în eventualitatea rezultatelor inconsecvente ale studiului şi ca parte a unei investigaţii a acestora.
37. Locul de depozitare al probelor de referinţă şi al contraprobelor trebuie definit într-un Acord Tehnic între sponsor şi fabricant(fabricanţi) şi trebuie să permită Autorităţilor Competente accesul rapid la acestea.
Probele de referinţă ale produselor finite trebuie depozitate în cadrul SEE sau într-o ţară terţă în cazul în care au fost făcute aranjamente de către Comunitate cu ţara exportatoare

pentru a asigura că fabricarea medicamentului de investigaţie clinică se face conform unor standarde de bună practică de fabricaţie cel puţin echivalente cu cele Comunitare. În cazuri excepţionale, probele de referinţă ale produsului finit pot fi depozitate de către fabricant într-o altă ţară terţă, caz care trebuie justificat şi documentat într-un acord tehnic între sponsor, importatorul din SEE şi fabricantul din ţara terţă.
Probele de referinţă trebuie să fie în cantitate suficientă pentru a permite cel puţin efectuare a două analize complete ale seriei în acord cu dosarul medicamentului de investigaţie clinică depus pentru autorizarea efectuării studiului clinic.
În cazul *contraprobelor*, este acceptabil ca informaţia referitoare la ambalajul final să fie depozitată în formă scrisă sau electronică, dacă aceste înregistrări furnizează suficiente informaţii. În acest din urmă caz, sistemul trebuie să fie în acord cu cerinţele Anexei 11.

Eliberarea seriilor

38. Eliberarea seriilor de medicamente pentru investigaţie 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 sănătăţii publice nr. 904/2006 au fost respectate (de văzut punctul 39). Persoana calificată trebuie să ţină cont de elementele enumerate la punctul 40, după caz.
39. Îndatoririle persoanei calificate în legătură cu medicamentele pentru investigaţie clinică sunt influenţate de diferite circumstanţe care pot surveni şi la care se face referire mai jos. Tabelul 2 rezumă elementele care trebuie luate în considerare în cele mai obişnuite circumstanţe:
    a) i) Medicament fabricat în UE, dar care nu face obiectul unei autorizaţii de punere pe piaţă în UE: îndatoririle sunt stabilite în art. 50 alin. (1) lit. a) din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006.
    b) ii) Medicament provenit de pe piaţa deschisă din UE, în acord cu art. 791 lit. b) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul şi care face obiectul unei autorizaţii de punere pe piaţă în UE, indiferent de originea fabricaţiei: îndatoririle sunt cele descrise mai sus, totuşi domeniul certificării poate fi limitat la asigurarea că medicamentele sunt în acord cu notificarea/cererea pentru autorizarea de efectuare a studiului şi a oricărei procesări ulterioare cu scopul codificării, ambalării specifice studiului şi etichetării. Specificaţiile medicamentului vor fi limitate ca domeniu, în mod similar (de văzut punctul 9).
    c) Medicament importat direct dintr-o ţară terţă: îndatoririle sunt stabilite în art 50 alin. (1) lit. b) din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006. Când medicamentele pentru investigaţie clinică sunt importate dintr-o ţară terţă şi fac obiectul acordurilor încheiate între Comunitate şi acea ţară, precum Acordul de Recunoaştere Mutuală (ARM), se aplică standarde de BPF echivalente, cu condiţia ca orice astfel de acord să fie relevant pentru medicamentul în cauză. În absenţa unui ARM, persoana calificată trebuie să stabilească, prin cunoaşterea sistemului calităţii folosit de fabricant, faptul că se aplică standarde de BPF echivalente. Această cunoaştere se dobândeşte, în mod normal, prin participarea la auditul sistemului calităţii fabricantului. În oricare din cazuri, persoana calificată poate apoi să certifice, pe baza documentaţiei furnizate de fabricantul din ţara terţă (de văzut punctul 40).
    d) Pentru medicamentele de referinţă importate pentru care nu se poate obţine o asigurare potrivită pentru a certifica faptul că fiecare serie a fost fabricată conform standardelor de BPF echivalente, obligaţia persoanei calificate este definită în art. 50 alin. (1) lit.c) din Ordinul ministrului sănătăţii 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 şi rapoarte de eliberare care demonstrează conformitatea cu specificaţiile medicamentului, comanda, protocolul şi codul de randomizare. Aceste înregistrări trebuie să includă toate deviaţiile sau schimbările planificate şi orice verificări şi teste suplimentare ulterioare, trebuie să fie completate şi aprobate de personalul autorizat pentru aceasta, conform sistemului calităţii;

- condiţiile de fabricaţie;

- starea validării facilităţilor, proceselor şi metodelor;

- examinarea ambalajelor finite;

- când este cazul, rezultatele oricăror analize sau teste efectuate după import;

- rapoartele de stabilitate;

- provenienţa şi verificarea condiţiilor de depozitare şi transport;

- rapoartele de audit privind sistemul calităţii fabricantului;

- documentele care certifică faptul că fabricantul este autorizat de autorităţile competente din ţara de export să fabrice medicamente pentru investigaţie clinică sau medicamente de referinţă, pentru export;

- când este relevant, cerinţele de reglementare pentru autorizarea de punere pe piaţă, standardele BPF aplicabile şi orice verificare oficială a respectării BPF;
- toţi ceilalţi factori de care persoana calificată are cunoştinţă că sunt relevanţi pentru calitatea seriei.

Relevanţa elementelor de mai sus este influenţată de ţara de origine a medicamentului, de fabricant şi de statutul pe piaţă al medicamentului (cu sau fără o autorizaţie de punere pe piaţă, în UE sau într-o ţară terţă) şi de etapa sa de dezvoltare.

Sponsorul trebuie să se asigure că elementele avute în vedere de persoana calificată la certificarea seriei sunt consecvente cu informaţiile notificate în acord cu art. 37 din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006. (de văzut, de asemenea, punctul 44).

41. Când medicamentele pentru investigaţie clinică sunt fabricate şi ambalate în locuri de fabricaţie 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 naţionale, ambalarea sau etichetarea sunt efectuate la locul de investigaţie clinică de către sau sub supravegherea unui farmacist pentru studii clinice sau a altui profesionist în domeniul sănătăţii, după cum permit acele reglementări, nu e necesar ca persoana calificată să certifice activitatea în cauză. Totuşi, sponsorul este responsabil să asigure că activitatea este documentată şi efectuată corespunzător, în conformitate cu principiile BPF şi trebuie să obţină avizul persoanei calificate în această privinţă.

Transportul

43. Medicamentele pentru investigaţie clinică trebuie să rămână sub controlul sponsorului până la încheierea unei proceduri de eliberare în două etape: certificarea de către persoana calificată; şi eliberarea de către sponsor, după îndeplinirea cerinţelor capitolului XI (Începerea unui studiu clinic) din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006. Ambele etape trebuie înregistrate[3] şi 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 şi trebuie considerate de persoana calificată ca fiind consistente cu ceea ce a fost acceptat de către Autoritatea Competentă. Pentru

[3] Un format armonizat pentru certificarea seriei cu scopul facilităţii circulaţiei între Statele Membre este ataşat în anexa 3.

îndeplinirea acestor cerinţă trebuie stabilite aranjamente adecvate. Din punct de vedere practic, acest lucru poate fi cel mai bine obţinut printr-un proces de control al schimbării pentru Specificaţia medicamentului şi definit într-un acord tehnic între persoana calificată şi sponsor.

44. Transportul medicamentelor pentru investigaţie clinică trebuie să se realizeze în conformitate cu instrucţiunile date de sponsor sau în numele acestuia, în comanda de transport.

45. Acordurile privind decodificarea trebuie să fie la dispoziţia personalului responsabil potrivit, înainte ca medicamentele pentru investigaţie clinică să fie transportate la locul de investigaţie.

46. Trebuie păstrat un inventar detaliat al transporturilor făcute de fabricant sau importator. Acesta trebuie să menţioneze, în mod deosebit, identitatea destinatarului.

47. Transferurile medicamentelor pentru investigaţie clinică de la un loc al studiului la altul, trebuie să rămână o excepţie. 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 şi înregistrări ale condiţiilor de depozitare la locul original al studiului) ca parte a evaluării conformităţii pentru transfer a medicamentului şi trebuie să se obţină avizul persoanei calificate. Dacă este necesar, medicamentul trebuie returnat la fabricant sau la un alt fabricant autorizat pentru re-etichetare şi certificare de către o persoană calificată. Trebuie păstrate înregistrări şi trebuie asigurată trasabilitatea completă.

Reclamaţii

48. Concluziile oricărei investigaţii efectuate în legătură cu o reclamaţie care poate surveni în legătură cu calitatea medicamentului trebuie discutate între fabricant sau importator şi sponsor (dacă sunt diferiţi). Această discuţie trebuie să implice persoana calificată şi pe cei responsabili de studiul clinic respectiv, pentru a evalua orice posibil impact asupra studiului, asupra dezvoltării medicamentului şi asupra subiecţilor.

Retrageri şi returnări

Retrageri

49. Trebuie să fie stabilite de către sponsor, în colaborare cu fabricantul sau importatorul, dacă sunt diferiţi, proceduri privind recuperarea medicamentelor pentru investigaţie clinică şi documentarea acestei recuperări. Este necesar ca investigatorul şi monitorul să înţeleagă obligaţiile care le revin conform procedurii de recuperare.

50. Sponsorul trebuie să asigure că furnizorul oricărui medicament de referinţă sau al altei medicaţii 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 investigaţie clinică trebuie să fie returnate în condiţiile stabilite, definite de sponsor, specificate în proceduri scrise aprobate.

52. Medicamentele pentru investigaţie clinică returnate trebuie să fie identificate în mod clar şi păstrate într-o zonă dedicată, controlată corespunzător. Trebuie păstrate înregistrările de inventar ale medicamentelor returnate.

Distrugere

53. Sponsorul este responsabil de distrugerea medicamentelor pentru investigaţie clinică nefolosite şi/sau returnate. Prin urmare, medicamentele pentru investigaţie clinică nu trebuie distruse fără aprobarea scrisă prealabilă a sponsorului.
54. Cantităţile de medicament pentru investigaţie clinică furnizate, folosite şi recuperate trebuie să fie înregistrate, reconciliate şi verificate de către sponsor sau în numele său, pentru fiecare loc al studiului şi pentru fiecare perioadă de studiu. Distrugerea medicamentelor pentru investigaţie clinică nefolosite trebuie să se realizeze pentru un loc al studiului dat sau pentru o perioadă de studiu dată, numai după ce orice neconcordanţe au fost investigate şi explicate mulţumitor, iar reconcilierea a fost acceptată. Înregistrarea operaţiilor de distrugere trebuie efectuată astfel încât toate operaţiile să poată fi dovedite. Înregistrările trebuie păstrate de sponsor.
55. Când are loc distrugerea medicamentelor pentru investigaţie clinică, trebuie să fie predat/predată sponsorului un certificat datat sau o chitanţă de distrugere. Aceste documente trebuie să identifice clar seriile şi/sau numărul pacienţilor implicaţi şi cantităţile exacte distruse sau să permită trasabilitatea seriilor şi pacienţilor implicaţi şi a cantităţilor exacte distruse.

TABELUL 1. REZUMATUL DETALIILOR DE ETICHETARE (pct. 26-30)

a) numele, adresa şi numărul de telefon al sponsorului, organizaţiei de cercetare prin contract sau al investigatorului (persoana principală de contact pentru informaţii privind medicamentul, studiul clinic şi decodificarea de urgenţă);

b) forma farmaceutică dozată, calea de administrare, numărul unităţilor dozate şi, în studiilor deschise, numele/identitatea medicamentului şi concentraţia/activitatea;

c) seria şi/sau codul numeric pentru a identifica conţinutul şi operaţia de ambalare;

d) un cod de referinţă al studiului care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului şi sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;

e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului şi, unde este relevant, numărul vizitei;

f) numele investigatorului [dacă nu a fost inclus la a) sau d)]

g) instrucţiuni 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) condiţiile de depozitare;

j) perioada de folosire (data limită de folosire, data de expirare sau data de re-testare, după caz) în format lună/an şi într-un mod care evită orice ambiguitate;

k) „a nu se lăsa la îndemâna copiilor” cu excepţia situaţiei când medicamentul este

CAZ GENERAL

Atât pentru ambalajul cazul secundar, cât şi pentru ambalajul primar (pct. 26)

Detalii
a[4] la k

AMBALAJUL PRIMAR

Când ambalajul primar şi cel secundar rămân împreună tot timpul (pct. 29)[5]

a[6] b[7] c d e

AMBALAJUL PRIMAR

Blistere sau mici unităţi de ambalare (pct. 30)[5]

a[6] b[7,8] c d e

destinat a se folosi în studii în care nu este luat acasă de către subiecţi.

[4] Adresa şi numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informaţiile privind medicamentul, studiul clinic şi decodificarea de urgenţă nu este necesar să apară pe eticheta, când subiectului i s-a dat un prospect sau o fişă care oferă aceste detalii şi când a fost instruit să îl/o păstreze cu sine tot timpul (pct. 27)

[5] Când ambalajul secundar conţine detaliile enumerate la pct. 26.

[6] Adresa şi numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informaţiile privind medicamentul, studiul clinic şi decodificarea de urgenţă nu este necesar să fie incluse.

[7] Calea de administrare poate fi exclusă, pentru formele dozate solide orale.

[8] Forma farmaceutică dozată şi cantitatea unităţilor dozate pot fi omise.

TABELUL 2: ELIBERAREA SERIILOR DE MEDICAMENTE PENTRU INVESTIGAŢIE CLINICĂ

ELEMENTE DE LUAT ÎN CONSIDERARE (3)	MEDICAMENT DISPONIBIL ÎN UE		MEDICAMENT IMPORTAT DINTR-O ŢARĂ TERŢĂ		
	Medicament fabricat în UE fără APP	Medicament cu APP şi disponibil pe piaţa UE	Medicament fără nici o APP în UE	Medicament cu APP în UE	Medicament de referinţă pentru care nu poate fi obţinută documentaţia care certifică faptul că fiecare serie a fost fabricată în condiţii cel puţin echivalente cu cele stabilite în Legea nr. 95/2006, Titlul XVII, Medicamentul.
ÎNAINTE DE EFECTUAREA STUDIULUI CLINIC					
a) Condiţii de transport şi depozitare	Da				
b) Toţi factorii relevanţi[1] care demonstrează că fiecare serie a fost fabricată şi eliberată în acord cu Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul sau cu standarde BPF cel puţin egale cu cele stabilite în Legea nr. 95/2006, Titlul XVII – Medicamentul	Da -		(2) Da		
c) documentaţie care demonstrează că fiecare serie a fost eliberată în UE conform cerinţelor BPF (de văzut Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul, art. 760) sau documentaţie care demonstrează că medicamentul este disponibil pe piaţa UE şi că a fost achiziţionat conform art. 791 lit. b) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVII- Medicamentul		Da			
d) Documentaţie care demonstrează că medicamentul este disponibil pe piaţa					Da

naţională şi documentaţie care dovedeşte că cerinţele de reglementare naţionale privind autorizarea de punere pe piaţă şi eliberarea pentru folosire pe plan naţional sunt adecvate.				
e) Rezultatele tuturor analizelor, testelor şi verificărilor efectuate pentru a evalua calitatea seriei importate, conform: cerinţelor APP [de văzut Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul, art. 760 alin. (1) lit. b)], sau conform specificaţiilor medicamentului, comenzii, articolului 37 (depunerea la autorităţile de reglementare) din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006 Când aceste analize şi teste nu sunt efectuate în UE, trebuie să se justifice şi persoana calificată trebuie să certifice că acestea au fost efectuate în conformitate cu standarde BPF cel puţin echivalente cu cele stabilite de Legea nr. 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul.		- Da Da -	Da - Da	- Da Da
DUPĂ EFECTUAREA STUDIULUI CLINIC				
f) În plus faţă de evaluarea dinaintea efectuării studiului clinic, toţi factorii ulteriori relevanţi (1) care demonstrează că fiecare serie a fost procesată cu scopul codificării, ambalării specifice studiului, etichetării şi testării conform Legii nr. 95/2006, Titlul XVII -				

Medicamentul sau cu standarde BPF cel puţin echivalente cu cele stabilite în Legea nr. 95/2006, Titlul XVII – Medicamentul	Da -	(2) Da

(1) Aceşti factori sunt rezumaţi la punctul 40.
(2) Când există un acord de recunoaştere reciprocă sau un alt acord similar, cuprinzând medicamentele în discuţie, se aplică standarde echivalente cu BPF.
(3) În toate cazurile, informaţiile notificate ca urmare a art. 37 din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006 trebuie să fie consecvente cu elementele de care ţine cont persoana calificată care certifică seria înainte de eliberare.

Anexa 3
[ANTETUL FABRICANTULUI]
Conţinutul Certificatului Seriei

La care se face referire în art. art. 50 alin. (1) din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006

(1) Numele produsului(produselor)/ identificarea(identificările) produsului aşa cum sunt ele îndosarul studiului clinic, unde este cazul
(2) Numărul(numerele) EudraCT şi numărul de cod al protocolului sponsorului, când este cazul
(3) Concentraţie
Identitatea(numele) şi cantitatea pe unitate dozată a tuturor substanţelor active pentru toate medicamentele de investigaţie clinică (inclusiv placebo). Modul în care sunt acestea furnizate nu trebuie să decodifice studiul.
(4) Forma dozată (forma farmaceutică)
(5) Mărimea ambalajului (conţinutul recipientului) şi tipul (de ex. flacon, blister etc.).
(6) Numărul seriei/lotului
(7) Data de expirare/retestare/utilizare
(8) Numele şi adresa fabricantului care deţine persoana calificată care emite certificatul
(9) Autorizaţia de fabricaţie pentru locul menţionat la punctul 8.
(10) Comentarii/remarci
(11) Orice informaţii suplimentare considerate relevante de către persoana calificată.
(12) Concluzia certificatului
(13) "Certific că această serie este în conformitate cu cerinţele art. 50 alin. (1) din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006"
(14) Numele persoanei calificate care semnează certificatul
(15) Semnătura
(16) Data semnării

Notă explicativă

Medicamentele de investigaţie clinică nu pot fi utilizate într-un studiu clinic efectuat într-un stat membru al Spaţiului 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 sănătăţii publice nr. 904/2006 şi documentată în acord cu art. 52 al aceluiaşi Ordin. Conform Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 904/2006 o serie de medicament de investigaţie clinică nu trebuie să mai fie suspusă unor controale suplimentare în raport cu prevederile art. 50 (a), (b), (c) din acelaşi Ordin atunci când este transferată între Statele Membre însoţită de certificarea seriei semnată de persoana calificată. Pentru a uşura transferul între Statele Membre a medicamentelor de investigaţie clinică, conţinutul acestor certificate trebuie să fie în acord cu formatul de mai sus armonizat. Acest format poate fi utilizat şi pentru certificarea seriilor destinate a fi utilizate în Statele Membre ale fabricantului sau importatorului.

ANEXA 14

FABRICAŢIA 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 şi procesat, fie pentru transfuzie, fie pentru fabricaţie 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 şi plachete) care poate fi obţinut 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 şi testarea sângelui sau componentelor din sânge uman, oricare ar fi scopul căruia îi sunt destinate, precum şi pentru fabricaţia, depozitarea şi distribuţia lor, când acestea sunt destinate transfuziei. Deşi definiţia nu include băncile de sânge din spitale, se înţelege 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.

Fracţionare, centru de fracţionare

Procesul de fabricaţie industrial (într-un centru de fracţionare), prin care componentele plasmatice sunt separate/purificate prin diferite metode fizice şi chimice, de ex. precipitare, cromatografie.

Ghiduri de bună practică

Interpretează standardele comunitare şi specificaţiile definite pentru sistemele calităţii din centrele de sânge, prevăzute în Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1132/2007[1].

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 constituenţi din sânge, care sunt obţinute industrial în fabrici publice sau private.

Plasmă pentru fracţionare

Partea lichidă din sângele uman care rămâne după separarea elementelor celulare din sângele recoltat într-un recipient care conţine un anticoagulant, sau separate prin filtrare continuă sau prin centrifugarea sângelui necoagulat, printr-o procedură de afereză; este destinată fabricaţiei medicamentelor derivate din plasmă, în special a albuminei, factorilor de

---

[1] La data publicării acestei Anexe, adoptarea ghidurilor de bună practică de fabricaţie de către Comisia Europeană era în aşteptare

coagulare şi imunoglobulinelor de origine umană şi specificată în monografia „Plasmă umană pentru fracţionare” (0853) din Farmacopeea Europeană.

Dosarul standard al plasmei

Dosarul standard al plasmei, la care face referire Ordinul Ministrului Sănătăţii 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 piaţă. Furnizează toate informaţiile detaliate relevante privind caracteristicile plasmei umane totale folosită ca materie primă şi/sau ca material pentru fabricaţia fracţiilor pre/intermediare, a constituenţilor excipienţilor şi substanţelor active, care sunt parte a medicamentelor derivate din plasmă sau a dispozitivelor medicale.

Procesare

Conform terminologiei din Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1132/2007, procesarea reprezintă „orice etapă în prepararea unui component sanguin care este parcursă între recoltarea sângelui şi livrarea unui component sanguin”, de ex. separarea şi îngheţarea componentelor sângelui. În această Anexă, procesarea se referă în plus şi la acele operaţii efectuate la centrele de sânge care sunt specifice pentru plasma utilizată pentru fracţionare.

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 fracţionare pe bază de contract în ţările terţe

Este o fracţionare pe bază de contract într-o fabrică a fabricantului/celui care face fracţionarea din UE/SEE folosind materie primă din ţări terţe şi care fabrică produse care nu sunt destinate pieţei din UE/SEE.

1. Scop

1.1 Prevederile prezentei anexe se aplică medicamentelor derivate din sânge şi plasmă umane, fracţionate în UE/SEE. De asemenea, această anexă se aplică şi materiilor prime (de ex. plasmă umană) pentru aceste produse. În acord cu cerinţele stabilite în Legea nr. 95/2006 şi în Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 906/2006 cu modificările ulterioare, acestea se aplică şi pentru derivaţi stabili de sânge şi plasmă umane (de ex. albumina) încorporate în dispozitive medicale.

1.2 Această anexă defineşte cerinţe specifice de bună practică de fabricaţie (BPF) pentru procesarea, depozitarea şi transportul plasmei umane utilizată pentru fracţionare şi pentru fabricaţia de medicamente derivate din sânge şi plasmă umane.

1.3 Această anexă se referă la prevederile specifice care se aplică atunci când materia primă este importată din ţări terţe şi pentru programe de fracţionare sub contract pentru ţări terţe.

1.4 Această anexă nu se aplică componentelor din sânge care se intenţionează a fi utilizate pentru transfuzii.

2. Principiu

2.1. Medicamentele derivate din sânge sau plasmă umane (şi substanţele active care sunt utilizate ca materii prime) trebuie să fie conforme cu principiile şi liniile directoare ale bunei practici de fabricaţie (conform Ordinului Ministrului Sănătăţii Publice nr. 905/2006 şi ghidului BPF publicat de Comisia Europeană) şi cu autorizaţia de punere

pe piaţă relevantă (Legea nr. 95/2006, Titlul XVII art. 754, art. 760). Sunt considerate medicamente biologice şi materiile prime, cum ar fi celule sau fluide (inclusiv sânge sau plasmă) de origine umană (Ordinul Ministrului Sănătăţii 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 agenţii etiologici ai unor boli, mai ales virusuri. De aceea, calitatea şi siguranţa acestor produse se bazează atât pe controlul materialelor-sursă şi a originii lor, cât şi pe procedeele de fabricaţie ulterioare, incluzând testarea markerilor infecţioşi, îndepărtarea şi inactivarea virusului.

2.2 În principiu, substanţele active utilizate ca materii prime pentru medicamente trebuie să respecte principiile şi liniile directoare ale bunei practici de fabricaţie (a se vedea 2.1). Pentru materiile prime derivate din sânge sau plasma umane, trebuie respectate cerinţele privind colectarea şi testarea definite în Legea nr. 282/2005. Colectarea şi testarea trebuie efectuate în acord cu un sistem de calitate adecvat ale cărui cerinţe sunt definite în Anexa Ordinului Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1132/2007 şi interpretate în ghidul de bună practică la care se face referire în acelaşi Ordin. În plus, se aplică cerinţele Ordinului Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1228/2006 privind trasabilitatea şi reacţiile adverse severe şi notificarea incidentelor adverse severe de la donator la primitor. În plus, trebuie ţinut cont şi de monografiile din Farmacopeea Europeană (Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 906/2006, Partea III 1.1b).

2.3 Materiile prime pentru fabricaţia medicamentelor derivate din sânge sau plasmă umane importate din ţări terţe şi care se intenţionează a fi utilizate sau distribuite în UE/SEE trebuie să îndeplinească standarde echivalente cu cele comunitare şi specificaţii referitoare la sistemul calităţii pentru centre de sânge aşa cum sunt stabilite în Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1132/2007, cerinţele privind trasabilitatea şi notificarea reacţiilor adverse severe şi a evenimentelor adverse severe stabilite în Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1228/2006 şi cerinţele tehnice pentru sânge şi componente din sânge aşa 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 fracţionare din ţări terţe, materiile prime importate din ţări terţe trebuie să fie în conformitate cu cerinţele de calitate şi siguranţă aşa cum sunt ele stabilite în Legea nr. 282/2005 şi în Anexa V a Directivei 2004/33/EC. Activităţile efectuate în UE/SEE trebuie să fie în conformitate cu BPF. Trebuie să se ia în considerare şi standardele comunitare şi specificaţiile referitoare la sistemul de calitate pentru centrele de sânge stabilite în Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1132/2007, cerinţele privind trasabilitatea şi notificarea reacţiilor adverse severe şi a evenimentelor stabilite în Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1228/2006 şi în ghidurile relevante ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii şi în recomandările listate în anexă.

2.5 Pentru toate etapele ulterioare după colectare şi testare (de ex. procesarea-inclusiv separarea, îngheţarea, depozitarea şi transportul la fabricant) trebuie aplicate cerinţele Legii nr. 95/2006 Titlul XVII şi deci, în consecinţă trebuie să se efectueze în acord cu principiile şi ghidurile de bună practică de fabricaţie. În mod normal, aceste activităţi trebuie efectuate sub responsabilitatea unei Persoane Calificate într-un loc care deţine autorizaţie de fabricaţie. Atunci când etape specifice de procesare ale plasmei pentru fracţionare au loc într-un centru de sânge, sarcinile specifice ale unei Persoane Calificate pot să nu fie totuşi proporţionale ţinând cont de prezenţa şi responsabilităţile unei Persoane Responsabile. Pentru a ţine cont de această situaţie particulară şi pentru a asigura că responsabilităţile Persoanei Calificate sunt în mod corect asumate, fabrica/fabricantul de fracţionare trebuie să stabilească un contract în acord cu Capitolul 7 al ghidului BPF cu centrul de sânge care să definească responsabilităţile respective şi să detalieze cerinţele de asigurare a conformităţii. Persoana Responsabilă a centrului de sânge şi Persoana Calificată a unităţii de fracţionare/fabricaţie (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 Cerinţele specifice privind documentaţia şi alte aranjamente referitoare la materiile prime pentru medicamente derivate din plasmă sunt definite în Dosarul Standard al Plasmei.

3. Managementul calităţii

3.1 Managementul calităţii trebuie să acopere toate etapele, de la selecţia donatorului până la livrarea produsului finit. Trebuie să se facă referinţă la Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1228/2006 pentru trasabilitate până la şi incluzând livrarea plasmei la fabrica de fracţionare şi la Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1132/2007 pentru toate etapele referitoare la colectarea şi testarea sângelui şi plasmei umane pentru a fi utilizate la fabricarea medicamentelor.

3.2 Sângele sau plasma folosite ca material-sursă pentru fabricaţia medicamentelor trebuie colectate în centre şi testate în laboratoare care aplică sisteme de calitate în acord cu Ordinul Ministrului Sănătăţii 1132/2007 care sunt autorizate de autoritatea naţională competentă şi sunt supuse inspecţiilor regulate aşa cum se face referire în Legea nr. 282/2005. Programele de fracţionare pe bază de contract în ţări terţe trebuie notificate autorităţii competente din UE de către fabricant aşa cum se face referire în Legea nr. 95/2006 Titlul XVII.

3.3. Dacă plasma este importată din ţări terţe trebuie să fie achiziţionată doar de la furnizori aprobaţi (de ex. centre de sânge, inclusiv depozite externe). Trebuie să fie nominalizate în specificaţiile pentru materiile prime aşa cum sunt acestea definite de fabrica de fracţionare/fabricant şi trebuie să fie acceptată de către o autoritate competentă din UE/SEE (de ex. în urma unei inspecţii) şi de către Persoana Calificată a fabricii de fracţionare din UE/SEE. Certificarea şi eliberarea plasmei (plasma pentru fracţionare) ca materie primă sunt menţionate în secţiunea 6.8.

3.4 Calificarea furnizorului, inclusiv auditurile, trebuie efectuate de către fabrica de fracţionare/fabricantul de produs finit în acord cu proceduri scrise. Recalificarea furnizorului trebuie efectuată la intervale regulate ţinând cont de abordarea pe bază de risc.

3.5 Fabrica de fracţionare/fabricantul de produs finit trebuie să stabilească contracte scrise cu centre de furnizare sânge. Cel puţin următoarele aspecte cheie trebuie să fie incluse:
- definirea sarcinilor şi a responsabilităţilor respective;
- cerinţele privind sistemul calităţii şi documentaţia;
- criteriile de selectare a donatorilor şi testarea;
- cerinţe pentru separarea sângelui în componente de sânge/plasmă;
- îngheţarea plasmei;
- depozitarea şi transportul plasmei;
- trasabilitatea şi informaţii post donare/colectare (inclusiv evenimente adverse).

Rezultatele testării tuturor unităţilor furnizate de către centrul de sânge trebuie să fie disponibile fabricii de fracţionare/fabricantului de medicamente. În plus, orice etapă de fracţionare subcontractată trebuie definită într-un acord scris.

3.6 Trebuie să existe un sistem oficial de control al schimbărilor pentru a planifica, evalua şi documenta toate schimbările care pot afecta calitatea sau siguranţa produselor, sau trasabilitatea, Trebuie evaluat potenţialul impact al schimbărilor propuse, Trebuie determinată nevoia de teste adiţionale şi validare, în special inactivare virală şi etape de îndepărtare.

3.7 Trebuie să existe o strategie adecvată pentru siguranţă pentru a micşora riscul de la agenţii infecţioşi şi agenţi infecţioşi 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 unităţilor anterioare[2]
- să ia în considerare toate aspectele referitoare la reducerea virală şi/sau testarea pentru agenţi infecţioşi sau surogate;
- să ia în considerare capabilităţile de reducere virală, mărimea probei şi alte aspecte relevante ale procesului de fabricaţie.

4. Trasabilitatea şi măsuri post colectare

4.1 Trebuie să existe un sistem care să permită trasabilitatea fiecărei donaţii, de la donator şi donaţie prin intermediul centrului de sânge până la seria de medicament finit şi vice-versa.

4.2 Responsabilităţile privind trasabilitatea produsului trebuie definite (nu trebuie să existe goluri):
- de la donator şi colectarea la centrul de sânge până la fabrica de fracţionare (aceasta este responsabilitatea Persoanei Responsabile de la centrul de sânge),
- de la fabrica de fracţionare la fabricantul medicamentului şi 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 puţin 30 de ani, în acord cu art. 12 al Ordinului Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1228/2006 şi art. 37 din Legea nr. 282/2005.[3]

4.4 Contractele (menţionate la 3.5) între centrele de sânge (inclusiv laboratoarele de testare) şi fabrica de fracţionare/fabricant trebuie să asigure că trasabilitatea şi măsurile post colectare acoperă întregul lanţ de la colectarea plasmei până la toţi fabricanţii responsabili de eliberarea produselor finite.

4.5 Centrele de sânge trebuie să notifice fabrica de fracţionare/fabricantul despre orice eveniment care poate afecta calitatea sau siguranţa produsului inclusiv evenimentele listate în Anexa nr. 2 partea A şi Anexa nr. 3 Partea A la Normele din Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1228/2006 şi alte informaţii relevante găsite după acceptarea donatorului sau eliberarea plasmei, de ex. informaţii ulterioare[4] (informaţii post colectare). Atunci când fabrica de fracţionare/fabricantul este localizat într-o ţară terţă, informaţia 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 siguranţa produsului finit, această informaţie trebuie transmisă autorităţii responsabile[5] pentru fabrica de fracţionare/fabricant.

4.6 Procedura de notificare descrisă la punctul 4.5 se aplică de asemenea şi când o inspecţie a unui centru de sânge efectuată de către o autoritate competentă conduce la retragerea unei autorizaţii/certificat/aprobare existente.

4.7 Managementul informaţiilor post colectare trebuie descris în proceduri standard de operare şi trebuie să ţină cont de obligaţiile şi procedurile de informare a autorităţilor competente.

---

[2]Unităţile de plasmă colectate de la donatori pentru o perioadă definită (aşa cum este definită la nivel naţional 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).

[3]Ambele acte legislative sunt legate de art. 821 al Legii nr. 95/2006 Titlul XVII care defineşte regulile specifice pentru medicamente derivate din sânge sau plasmă umane.

[4] Informaţii care apar dacă o donare succesivă de la un donator care anterior a fostă găsit negativ pentru markeri virali este găsit pozitivă pentru orice marker viral sau orice alt factor de risc care poate provoca o infecţie virală

[5]aşa cum se face referire în Legea nr. 95/2006 Titlul XVII

Măsurile post colectare trebuie să fie disponibile aşa cum sunt definite în „Note for guidance on Plasma Derived Medicinal Products", versiunea curentă adoptată de Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (CHMP) şi publicată de Agenţia Europeană a Medicamentului[6].

5. ***Localuri şi echipamente***

5.1 Pentru a micşora contaminarea microbiologică sau introducerea unui material străin în amestecul de plasmă, dezgheţarea şi amestecarea unităţilor de plasmă trebuie să se facă într-o zonă conformă cu cerinţele cel puţin de clasă D definite în Anexa 1 a ghidului BPF. Trebuie purtat echipament adecvat care să includă măşti de faţă şi mănuşi. Orice altă manipulare în sistem deschis în timpul fabricaţiei trebuie să fie efectuată în condiţii 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 şi în timpul proceselor ulterioare de dezgheţare şi 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 şi trebuie să se ia măsuri pentru a preveni contaminarea încrucişată a produselor tratate cu cele netratate. După tratamentul de inactivare virală, pentru etapele de fabricaţie ulterioare trebuie utilizate localuri şi echipamente dedicate.

5.4 Pentru a evita riscul contaminării cu virusuri în timpul fabricaţiei de rutină, validarea metodelor de reducere a virusurilor nu trebuie să se efectueze în localurile de fabricaţie. 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) şi publicată de Agenţia Europeană a Medicamentului[7].

6. Fabricaţie

Materia primă

6.1 Materia primă trebuie să fie conformă cerinţelor monografiilor relevante din Farmacopeea Europeană şi condiţiilor stabilite în dosarul respectiv de autorizare de punere pe piaţă inclusiv în Dosarul Standard al Plasmei. Aceste cerinţe trebuie definite în contractul scris (a se vedea 3.5) dintre centrul de sânge şi fabrica de fracţionare/fabricant şi trebuie controlate printr-un sistem de calitate.

6.2 Materia primă pentru programele de fracţionare din ţări terţe trebuie să fie conformă cu cerinţele specificate la 2.4.

6.3 În funcţie 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 şi/sau separare, prelevare, etichetare, îngheţare) trebuie definite în proceduri scrise.

6.4 Trebuie evitată orice amestecare de unităţi şi de probe, în special în timpul etichetării, ca şi orice contaminare de ex. la tăierea segmentelor de tub/sigilarea containerelor.

6.5 Îngheţarea este o etapă critică pentru recuperarea de proteine care sunt labile în plasmă, de ex. factori de coagulare. De aceea, îngheţarea trebuie efectuată cât mai curând posibil după colectare (a se vedea din Farmacopeea Europeană monografia 0853 *„Human Plasma for Fractionation*" şi dacă este relevant monografia 1646 "*Human Plasma pooled and treated for virus inactivation*"), utilizând o metodă validată.

6.6 Trebuie definite şi înregistrate depozitarea şi transportul de sânge sau plasmă în orice etapă din lanţul de transport până la fabrica de fracţionare. Orice deviaţie de la

[6] Versiunea curentă la data publicării: CPMP/BWP/269/95

[7] Versiunea curentă la data publicării: CHMP/BWP/268/95

temperatura definită trebuie notificată fabricii de fracţionare. Trebuie utilizate echipamente calificate şi proceduri validate.

Certificarea/eliberarea plasmei pentru fracţionare ca materie primă

6.7 Plasma pentru fracţionare trebuie eliberată din carantină numai prin intermediul unui sistem şi pe baza unor proceduri care asigură calitatea necesară pentru fabricarea produsului finit. Trebuie distribuit fabricii de fracţionare a plasmei/fabricantului numai după ce a fost documentată de Persoana Responsabilă (sau în cazul colectării de sânge/plasmă în ţări terţe, de către o persoană cu responsabilităţi şi calificare echivalente) că plasma pentru fracţionare îndeplineşte cerinţele şi specificaţiile definite în respectivele contracte scrise şi că toate etapele au fost efectuate în acord cu Buna Practică şi ghidul BPF, după caz.

6.8 La intrarea în fabrica de fracţionare, unitatea de plasmă trebuie eliberată pentru fracţionare sub responsabilitatea Persoanei Calificate. Persoana Calificată trebuie să confirme că plasma este conformă cu cerinţele tuturor monografiilor relevante şi cu condiţiile din dosarele respective de autorizare de punere pe piaţă inclusiv în Dosarul Standard al Plasmei sau, în cazul plasmei utilizate pentru programele de contracte de fracţionare pentru ţări terţe, cu cerinţele specificate la 2.4.

Procesarea plasmei pentru fracţionare

6.9 Etapele utilizate în procesul de fracţionare variază în funcţie de produs şi fabricant şi includ de obicei câteva proceduri de fracţionare/purificare, dintre care unele pot contribui la inactivarea şi/sau îndepărtarea posibilei contaminări.

6.10 Cerinţele pentru procesele de amestecare, prelevare şi fracţionare/purificare şi inactivare virus/îndepărtare trebuie definite şi urmate întocmai.

6.11 Metodele utilizate în procesul de inactivare virală trebuie să respecte cu stricteţe procedurile validate şi trebuie să fie în conformitate cu metodele utilizate în studiile de validare. Trebuie efectuate investigaţii detaliate în caz de eşecuri ale procedurilor de inactivare virală. În cazul procedurilor de reducere virală, respectarea proceselor de producţie validate este în mod special importantă deoarece orice deviaţie poate conduce la riscuri privind siguranţa produsului finit. Trebuie să existe proceduri care iau în considerare acest risc.

6.12 Orice reprocesare sau reprelucrare poate fi efectuată doar după ce s-a efectuat un exerciţiu de management al riscului referitor la calitate şi utilizând etape de procesare aşa cum sunt definite în autorizaţia de punere pe piaţă relevantă.

6.13 Trebuie să existe un sistem pentru segregarea clară/distingerea între produse sau intermediari care au fost supuşi unui proces de reducere virală faţă de cei care nu au fost.

6.14 În funcţie de rezultatul procesului de management al riscului (ţinând cont de posibilele diferenţe în epidemiologie), trebuie să se adopte fabricaţia în campanie incluzând separarea clară şi proceduri de curăţare validate atunci când în aceeaşi fabrică se procesează plasmă/intermediari de origini diferite. Cerinţele privind aceste măsuri trebuie să se bazeze pe Ghidul referitor la Date Epidemiologice privind Infecţiile Transmisibile prin Sânge[8]. Procesul de management al riscului trebuie să ia în considerare necesitatea utilizării de echipamente dedicate în cazul programelor de contracte de fracţionare din ţări terţe.

6.15 Pe baza datelor din studiile de stabilitate trebuie stabilită o perioadă de valabilitate pentru produsele intermediare care se intenţionează a fi depozitate.

[8]EMEA/CPMP/BWP/125/04

6.16 În orice etapă a lanţului de transport trebuie specificate şi înregistrate depozitarea şi transportul produselor intermediare şi a celor finite. Trebuie utilizate echipamente calificate şi proceduri validate.

7 Controlul calităţii

7.1 Cerinţele privind testarea virusurilor sau altor agenţi infecţioşi trebuie luate în considerare ţinând cont de cunoştinţele dobândite cu privire la agenţii infecţioşi şi de disponibilitatea unor metode de testare validate şi 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 şi specificitate adecvate, în acord cu monografiile Farmacopeii Europene (de ex. nr. 0853).

8. Eliberarea produselor intermediare şi finite

8.1 Trebuie eliberate numai serii derivate din amestecuri de plasmă testate şi găsite negative pentru markeri virali/anticorpi şi găsite în conformitate cu monografiile relevante din Farmacopeea Europeană, incluzând limite fixe virale specifice şi cu specificaţiile aprobate (de ex. Dosarul Standard al Plasmei).

8.2 Eliberarea intermediarilor care vor fi procesaţi ulterior la fabricant sau livraţi la un alt loc de fabricaţie şi eliberarea produselor finite trebuie efectuate de către Persoana Calificată şi în acord cu autorizaţia de punere pe piaţă aprobată.

8.3 Eliberarea intermediarilor şi produselor finite utilizate în programe de fracţionare sub contract pentru ţări terţe trebuie efectuată de Persoana Calificată pe baza standardelor agreate cu furnizorul de contract şi a conformităţii cu standardele BPF. Se poate ca să nu fie aplicabilă conformitatea cu monografiile Farmacopeii Europene deoarece aceste produs nu se intenţionează a fi comercializate pe piaţa europeană.

9 Păstrarea contraprobelor de amestec de plasmă

Un amestec de plasmă poate fi utilizat pentru fabricarea mai multor serii şi/sau mai multor produse. Trebuie păstrate contraprobe şi înregistrări din fiecare amestec pentru cel puţin un an după data de expirare a produsului cu cea mai lungă valabilitate care provine din acel amestec.

10 Distrugerea deşeurilor

Trebuie să existe proceduri scrise şi înregistrări pentru depozitarea şi distrugerea în siguranţă a deşeurilor a articolelor de distrus şi a celor respinse (de ex. unităţi contaminate, unităţi de la donatori infectaţi, sânge, plasmă, intermediari, produse finite expirate),

Anexă

A) România a implementat următoarele legi şi ordine de ministru
1. pentru colectarea şi testarea sângelui şi componentelor din sânge:

Lege/Ordin	**Titlu**	**Scop**
Legea nr. 282/2005	privind organizarea activităţii de transfuzie sanguină, donarea de sânge şi componente sanguine de origine umană, precum şi asigurarea calităţii şi securităţii sanitare, în vederea utilizării lor terapeutice	**Art. 3** (1) Prezenta lege se aplică colectei, controlului biologic al sângelui şi componentelor sanguine umane, preparării, stocării, distribuţiei şi administrării acestora.
Directiva Comisiei 2004/33/EC	Implementarea Directivei 2002/98/EC A Parlamentului European şi a Consiliului cu privire la anumite cerinţe tehnice privind sângele şi componentele din sânge	Defineşte prevederile privind informaţiile pentru donatorii prospectivi şi informaţiile cerute de la donatori (Partea A şi B, Anexa II), eligibilitatea donatorilor (Anexa III), condiţiile de depozitare, transport şi distribuţie pentru sânge şi componente din sânge (Anexa IV), precum şi cerinţele privind calitatea şi siguranţa pentru sânge şi componente din sânge (Anexa V).
Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1228/2006	pentru aprobarea Normelor privind organizarea sistemului de hemovigilenţă, de asigurare a trasabilităţii, precum şi a Regulamentului privind sistemul de înregistrare şi raportare în cazul apariţiei de incidente şi reacţii adverse severe legate de colecta şi administrarea de sânge şi de componente sanguine umane	Defineşte cerinţele privind trasabilitatea pentru centrele de sânge, donatori, sânge şi componente din sânge şi pentru destinaţia finală a fiecărei unităţi, indiferent de scopul propus. În plus, defineşte cerinţele privind raportarea de incidente şi reacţii adverse severe.
Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 1132/2007	pentru aprobarea Normelor privind standardele şi specificaţiile referitoare la sistemul de calitate pentru instituţiile medicale care desfăşoară activităţi în domeniul transfuziei sanguine	Defineşte implementarea standardelor şi specificaţiilor de calitate la care se face referire în articolul 756 din Legea nr. 95/2006 Titlul XVII - Medicamentul.

2. pentru colectarea şi transmiterea la autoritatea de reglementare a datelor/informaţiilor despre plasma pentru fracţionare:

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 piaţă în România, fabricate industrial sau produse printr-o metodă implicând un proces industrial.
Ordinul Ministrului Sănătăţii Publice nr. 906/2006	pentru aprobarea Normelor şi protocoalelor analitice, farmacotoxicologice şi clinice referitoare la testarea medicamentelor	
Ordinului Ministrului Sănătăţii Publice nr. 905/2006	Principiile şi liniile directoare de bună practică de fabricaţie pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigaţie clinică	Principiile şi liniile directoare de bună practică de fabricaţie pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigaţie clinică
Ghidul de bună practică de fabricaţie	Interpretarea principiilor şi liniilor directoare privind buna practică de fabricaţie	
EMEA/CHMP/BWP/3794/03 Rev.1, 15. Nov. 2006	Ghid privind cerinţele datelor ştiinţifice 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 şi asigurarea calităţii componentelor de sânge	
OMS Recomandări pentru producţia, controlul şi reglementarea plasmei umane pentru fracţionare. Anexa 4 în: Comitetul Experţilor OMS privind Standardizarea Biologică. Raportul 56, Geneva, Organizaţia Mondială a Sănătăţii 2007 (OMS Seria de Rapoarte Tehnice nr. 941)	Recomandările OMS pentru fabricaţia, controlul şi reglementarea plasmei umane pentru fracţionare	Ghid privind producţia, controlul şi reglementarea plasmei umane pentru fracţionare
Ghidul OMS de bună practică de fabricaţie pentru centre de sânge		

Trebuie să se facă referire la ultima versiune a acestor documente.

ANEXA 15

CALIFICAREA ŞI VALIDAREA

Principiu

1. Prezenta Anexă descrie principiile calificării şi validării, care se aplică în fabricaţia medicamentelor. Este o cerinţă a BPF ca fabricanţii să identifice activităţile de validare care sunt necesare pentru a menţine sub control aspectele critice ale operaţiilor lor specifice. Schimbările semnificative privind facilităţile, echipamentul şi procesele, care pot afecta calitatea produsului, trebuie validate. Trebuie folosit un studiu de evaluare a riscului, pentru a determina scopul şi extinderea validării.

Planificarea validării

2. Toate activităţile de validare trebuie planificate. Elementele cheie ale programului de validare trebuie clar definite şi documentate într-un plan standard de validare (PSV) sau în documente echivalente.

3. PSV trebuie să fie un document – rezumat scurt, concis şi clar.

4. PSV trebuie să conţină date despre cel puţin următoarele:
   a) politica de validare;
   b) structura organizatorică a activităţilor de validare;
   c) o prezentare concisă a facilităţilor, sistemelor, echipamentelor şi proceselor care vor fi validate;
   d) tipizate pentru documente: tipizatul folosit pentru protocoale şi rapoarte;
   e) planificări şi 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 şi validarea. Protocolul trebuie să fie verificat şi aprobat. Protocolul trebuie să menţioneze etapele critice şi criteriile de acceptabilitate.
7. Trebuie pregătit un raport care face referire la protocolul de calificare şi/sau validare, care să prezinte pe scurt rezultatele obţinute, comentarii asupra deviaţiilor observate, concluziile rezultate, incluzând recomandările pentru schimbările care se impun pentru a corecta deficienţele. Orice schimbare faţă de planul definit în protocol trebuie documentată şi justificată corespunzător.
8. După finalizarea satisfăcătoare a unei calificări, aprobarea oficială pentru următoarea etapă în calificare şi validare trebuie făcută sub forma unei autorizaţii scrise.

Calificarea

Calificarea proiectului

9. Primul element în validarea noilor facilităţi, sisteme sau echipamente, poate fi calificarea proiectului (CPr).
10. Trebuie demonstrată şi documentată, conformitatea proiectului cu BPF.

Calificarea instalării

11. Calificarea instalării (CI) trebuie efectuată atât pentru facilităţile, sistemele sau echipamentele noi cât şi pentru cele modificate.
12. CI trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:
    a) instalarea echipamentului, a tubulaturii, a utilităţilor şi instrumentelor prevăzute în proiectele şi specificaţiile curente;
    b) colectarea şi verificarea instrucţiunilor de operare şi utilizare de la furnizor şi a cerinţelor privind întreţinerea;
    c) cerinţele privind calibrarea;
    d) verificarea materialelor de construcţie.

Calificarea operaţională

13. Calificarea operaţională (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 cunoaşterea proceselor, sistemelor şi a echipamentelor;
    b) teste care să includă o condiţie sau un set de condiţii care să cuprindă limitele de operate inferioare şi superioare, denumite uneori condiţiile „celui mai rău caz”.
15. Efectuarea cu succes a calificării operaţionale trebuie să permită finalizarea procedurilor de calibrare, de operare şi curăţare, a instruirii operatorilor şi a cerinţelor de întreţinere preventivă.
    Aceasta trebuie să permită o aprobare oficială a facilităţilor, sistemelor şi a echipamentelor.

Calificarea performanţei

16. Calificarea performanţei (CP) trebuie să urmeze după finalizarea reuşită a CI şi CO.
17. CP trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:
    a) teste, folosind materiale din fabricaţie, substituenţi calificaţi sau produse simulate, care au rezultat din cunoaşterea procesului şi a facilităţilor, sistemelor sau echipamentelor;
    b) teste care să includă o condiţie, sau un set de condiţii, care să cuprindă limitele de operare superioare şi inferioare.
18. Deşi CP este descrisă ca operaţie separată, aceasta, în unele cazuri, se poate desfăşura împreună cu CO.

Calificarea facilităţilor, sistemelor şi echipamentelor aflate în uz

19. Trebuie să existe dovezi disponibile pentru a susţine şi verifica parametrii de funcţionare şi limitele parametrilor critici ai echipamentului. În plus, trebuie să existe proceduri referitoare la calibrare, curăţare, întreţinere preventivă, operare şi de instruire a operatorilor, iar înregistrările trebuie să fie documentate.

Validarea procesului

Generalităţi

20. Cerinţele şi principiile conturate în acest capitol se referă la fabricarea formelor farmaceutice dozate. Ele cuprind validarea iniţială a proceselor noi, validarea ulterioară a proceselor modificate şi revalidarea.
21. În mod normal, validarea procesului trebuie să fie terminată înaintea distribuţiei şi vânzării medicamentului (validare prospectivă). În cazuri excepţionale, când acest lucru nu este posibil, poate fi necesar să se valideze procesele în timpul fabricaţiei de rutină (validare concurentă). Procesele folosite de un anume timp trebuie de asemenea validate (validare retrospectivă).
22. Facilităţile, sistemele şi 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. Facilităţile, sistemele, echipamentele şi procesele trebuie să fie evaluate periodic, pentru a verifica dacă ele funcţionează 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/facilităţilor care trebuie să fie utilizate (incluzând echipamentul de măsurare/monitorizare/înregistrare), împreună cu statutul lor referitor la calibrare;
    d) specificaţiile 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 criterii de acceptabilitate şi validarea analitică, după cum este cazul;
    h) planul de prelevare;
    i) metode pentru înregistrarea şi evaluarea rezultatelor;
    j) funcţii şi responsabilităţi;
    k) calendarul propus.

25. Folosind acest proces definit (incluzând componentele specificate), pot fi produse în condiţii de rutină, un număr de serii ale unui produs finit. Teoretic, numărul de cicluri de procese realizate şi observaţiile făcute ar trebui să fie suficiente pentru a permite stabilirea extinderii normale a variaţiei şi stabilirea tendinţelor şi pentru a furniza suficiente date pentru evaluare. În general, pentru validarea unui proces este considerată acceptabilă situaţia în care trei serii/cicluri consecutive s-au finalizat, în parametrii aprobaţi.
26. Seriile fabricate pentru validarea procesului trebuie să fie identice ca mărime cu seriile care vor fi produse la scară industrială.
27. Dacă se intenţionează vânzarea sau distribuirea seriilor fabricate pentru validare, condiţiile în care au fost produse trebuie să corespundă, în totalitate, cu cerinţele BPF, incluzând rezultatul satisfăcător al procesului de validare şi cu autorizaţia de punere pe piaţă.

Validarea concurentă

28. În situaţii excepţionale, se poate accepta ca fabricaţia de rutină să înceapă înainte ca programul de validare să se termine.
29. Decizia privind efectuarea unei validări concurente trebuie justificată, documentată şi aprobată de personal autorizat.
30. Documentaţia necesară pentru validarea concurentă este aceeaşi cu cea specificată pentru validarea prospectivă.

Validarea retrospectivă

31. Validarea retrospectivă este acceptată numai în cazul proceselor bine stabilite şi este nepotrivită atunci când au avut loc schimbări recente în compoziţia produsului, în procedurile de operare sau echipamente.
32. Validarea unor astfel de procese trebuie să se bazeze pe date istorice. Paşii urmaţi necesită pregătirea unui protocol specific şi raportarea rezultatelor verificării datelor, care trebuie să conducă la o concluzie şi o recomandare.
33. Sursa datelor necesare pentru această validare trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, înregistrările de fabricaţie şi de ambalare ale seriei, graficele de control ale procesului, registrele de întreţinere a echipamentelor, înregistrările schimbărilor de personal, studii privind eficienţa procesului, datele referitoare la produsul finit, incluzând evidenţele tendinţelor şi rezultatele stabilităţii 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 specificaţiile şi trebuie să fie suficiente ca număr pentru a demonstra consecvenţa procesului. Pot fi necesare teste suplimentare pe contraprobe, pentru a obţine cantitatea necesară sau categoria de informaţii 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 consecvenţa procesului, dar, dacă se justifică, se pot examina şi mai puţine serii.

Validarea curăţării

36. Validarea curăţării trebuie făcută pentru a confirma eficacitatea procedurii de curăţare. Argumentaţia în alegerea limitelor urmelor de produs, de agenţi de curăţare şi de contaminare microbiană trebuie să se bazeze în mod logic pe materialele folosite. Limitele trebuie să poată fi realizabile şi verificabile.
37. Trebuie să se folosească metode analitice validate a căror sensibilitate să permită detectarea reziduurilor sau contaminanţilor. Limita de detecţie 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 curăţare pentru suprafeţele echipamentelor care vin în contact cu produsul. Trebuie luate în considerare şi părţile echipamentului, care nu vin în contact cu produsul. Trebuie validate atât intervalele între utilizare şi curăţare, cât şi cele dintre curăţare şi reutilizare. Trebuie determinate intervalele şi metodele de curăţare.
39. În cazul produselor şi proceselor similare, pentru procedurile de curăţare se acceptă selectarea unei game de produse şi procese similare.
    Se va face un singur studiu de validare folosind situaţia „celui mai rău caz”, care să ţină cont de punctele critice.

40. În mod normal, trebuie efectuate şi dovedite a fi reuşite trei aplicări consecutive ale procedurii de curăţare, pentru a dovedi că metoda este validată.
41. Testarea „până este curat” nu se consideră o alternativă corespunzătoare pentru validarea curăţării.
42. Se pot utiliza, în mod excepţional, produse care simulează proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor care trebuie îndepărtate, în locul substanţelor 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 fabricaţie), metoda de fabricaţie 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 obţinerea unui produs de calitatea dorită, conform cu specificaţiile aprobate.
44. Toate schimbările care pot afecta calitatea produsului sau reproductibilitatea procesului trebuie oficial solicitate, documentate şi acceptate. Trebuie evaluat impactul posibil al schimbării facilităţilor, sistemelor şi echipamentelor asupra produsului, incluzând analiza riscului. Trebuie determinată necesitatea de recalificare şi revalidare precum şi extinderea acestora.

Revalidare

45. Periodic, facilităţile, sistemele, echipamentele şi procesele, inclusiv curăţarea, trebuie evaluate pentru a se confirma că acestea rămân validate. Acolo unde nu s-au făcut modificări semnificative faţă de statutul validat, este suficientă pentru revalidare o verificare a evidenţelor, pentru a se stabili dacă facilităţile, sistemele, echipamentele şi procesele îndeplinesc cerinţele pentru a fi revalidate.

Glosar

În cele ce urmează sunt definiţi termenii utilizaţi în prezenta anexă, referitori la calificare şi validare, care nu apar în glosarul ghidului curent BPF.

Analiza riscului

Metodă de evaluare şi caracterizare a parametrilor critici în funcţionarea unui echipament sau proces.

Calificarea instalării

Verificarea, pe bază de documente, care atestă că facilităţile, sistemele şi echipamentele instalate sau modificate, sunt conforme cu proiectul aprobat şi cu recomandările fabricantului.

Calificarea performanţelor

Verificarea, pe bază de documente, care atestă că facilităţile sistemele şi echipamentele conectate împreună, pot funcţiona eficient şi reproductibil, conform metodelor aprobate pentru proces şi a specificaţiilor produsului.

Calificarea operaţională

Verificarea, pe bază de documente, care atestă că facilităţile sistemele şi echipamentele instalate sau modificate, operează în limitele stabilite anticipat.

Calificarea proiectării

Verificarea, pe bază de documente, care atestă că proiectul propus pentru facilităţi, sisteme şi echipamente este corespunzător scopului propus.

„Cazul cel mai rău”

O condiţie, sau un set de condiţii care include limitele superioare şi inferioare şi circumstanţele procesării, prevăzute în procedurile standard de operare, care asigură cea mai mare şansă de eşec a procesului sau a produsului, în comparaţie cu condiţiile ideale. Astfel de condiţii nu induc neapărat un eşec de proces sau produs.

Controlul schimbării

Un sistem oficial prin care reprezentanţi calificaţi aparţinând unor discipline corespunzătoare verifică schimbările propuse sau pe cele actuale, care pot afecta statutul validat al facilităţilor, sistemelor, echipamentelor sau proceselor. Scopul este de a determina necesitatea unei acţiuni care să asigure şi să documenteze că sistemul este menţinut în starea validată.

Produs simulat

Un material care aproximează îndeaproape caracteristicile fizice şi, unde este practic, pe cele chimice (de ex. viscozitate, 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 şi calitatea produsului.

Validarea concurentă

Validarea realizată în timpul fabricaţiei de rutină a produselor care se intenţionează a fi comercializate.

Validarea curăţării

Dovada, pe bază de documente, a faptului că o procedură de curăţenie aprobată va furniza echipament corespunzător pentru procesarea medicamentului.

Validarea procesului

Evidenţa, pe bază de documente care atestă că procesul, condus la parametrii stabiliţi, se desfăşoară eficient şi reproductibil pentru a fabrica medicamente care să se încadreze în specificaţiile şi caracteristicile de calitate prestabilite.

Validarea prospectivă

Validarea desfăşurată înaintea începerii activităţii de fabricaţie de rutină a produselor care se intenţionează a fi comercializate.

Validarea retrospectivă

Validarea unui proces al unui produs care a fost deja comercializat, pe baza datelor acumulate referitoare la fabricaţia, testarea şi controlul seriei.

ANEXA 16

CERTIFICAREA DE CĂTRE O PERSOANĂ CALIFICATĂ ŞI ELIBERAREA SERIEI

1. Scop

1.1. Prezenta anexă la Ghidul BPF pentru medicamente oferă îndrumări privind certificarea de către o persoană calificată şi eliberarea seriei în cadrul comunităţii europene (CE) sau Spaţiului Economic European (SEE) a medicamentelor care deţin o autorizaţie de punere pe piaţă sau sunt destinate exportului. Cerinţele legislative relevante sunt incluse în Articolul 760 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul.

1.2. Prezenta anexă se referă în special la acele cazuri în care o serie are diferite etape de fabricaţie sau testare efectuate în locuri diferite sau de către fabricanţi diferiţi şi în cazul în care o serie de produs intermediar sau vrac este divizată în mai multe serii de produs finit. De asemenea, se referă şi la eliberarea seriilor importate în CE/SEE din ţări terţe, indiferent dacă există sau nu un acord de recunoaştere mutuală între Statele membre ale UE şi ţara terţă. Prezentul ghid se poate aplica de asemenea şi medicamentelor pentru investigaţie clinică pentru care pot exista prevederi legale specifice şi, 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 şi imunologice în acord cu Art. 821 şi 822 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul.

1.4. Prevederile de bază referitoare la eliberarea seriei unui produs sunt definite de către autorizaţia sa de punere pe piaţă. Aceste prevederi nu pot fi substituite de prezenta anexă.

2. Principiu

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 şi verificată în acord cu cerinţele autorizaţiei sale de punere pe piaţă, principiilor şi liniilor directoare ale BPF din România sau ale BPF dintr-o ţară terţă recunoscut ca fiind echivalent de către un acord de recunoaştere mutuală şi oricăror alte cerinţe legale, înainte de a fi comercializată şi,
- în cazul în care o deficienţă trebuie să fie investigată sau o serie să fie retrasă, de a asigura că persoana calificată care a certificat seria şi înregistrările relevante sunt uşor de identificat.

3. Introducere

3.1 Fabricaţia, incluzând testarea calităţii unei serii de medicament are loc în etape care pot fi efectuate în locuri diferite şi de către fabricanţi diferiţi. Fiecare etapă trebuie efectuată în acord cu respectiva autorizaţie de punere pe piaţă, cu BPF şi cu legislaţia naţională în vigoare şi trebuie luată în considerare de către persoana calificată care certifică seria de produs finit înainte de eliberarea pe piaţă.

3.2 Totuşi, în industrie nu este totdeauna posibil ca o singură persoană calificată să fie implicată îndeaproape în fiecare etapă de fabricaţie. În consecinţă, poate fi necesar ca persoana calificată care certifică o serie de produs finit să se bazeze parţial pe sfatul şi deciziile altora. Înainte de a face acest lucru trebuie să se asigure că încrederea sa este bine fundamentată, fie prin cunoaşterea personală fie prin confirmarea de către o altă persoană calificată din cadrul unui sistem al calităţii care a fost acceptat.

3.3 Atunci când anumite etape de fabricaţie au loc într-o ţară terţă este totuşi o cerinţă ca fabricaţia şi controlul să fie în acord cu autorizaţia de punere pe piaţă, fabricantul să fie autorizat în acord cu legile statului respectiv şi fabricaţia să se facă în conformitate cu BPF, cel puţin echivalentă cu cea din CE.

3.4 Anumite cuvinte folosite în prezenta anexă au anumite sensuri atribuite, aşa cum sunt definite în glosar.

4. Generalităţi

4.1 O serie de produs finit poate avea diferite etape de fabricaţie, import, testare şi depozitare înainte de eliberare, efectuate în locuri diferite. Fiecare loc trebuie să fie aprobat prin una sau mai multe autorizaţii de fabricaţie şi trebuie să aibă la dispoziţia sa cel puţin o persoană calificată. Totuşi, indiferent de numărul de locuri implicate, corecta fabricaţie 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 şi eliberate în locuri diferite din CE/SEE. De exemplu, o autorizaţie de punere pe piaţă comunitară poate nominaliza locuri de eliberare a seriei în mai mult de un stat membru, iar o autorizaţie naţională poate de asemenea, să nominalizeze mai multe locuri pentru eliberare. În acest caz, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi al fiecărui loc autorizat să elibereze seriile de produs trebuie să fie capabili să identifice locul în care orice serie particulară a fost eliberată şi 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 cunoştinţe privind toate facilităţile şi procedurile folosite, a experienţei persoanelor implicate şi a sistemului calităţii în cadrul căruia operează acestea. Alternativ, persoana calificată se poate baza pe confirmarea de către una sau mai multe persoane calificate a conformităţii diferitelor etape intermediare de fabricaţie din cadrul sistemului calităţii acceptat.

Această confirmare de către o altă persoană calificată trebuie să fie documentată şi trebuie să identifice clar aspectele care au fost confirmate. Trebuie să existe un acord scris care să definească aceste prevederi sistematice.

4.4 Acordul menţionat mai sus este necesar ori de câte ori o persoană calificată doreşte 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 relaţiei dintre părţi; de exemplu o procedură standard de operare în cadrul unei companii sau un contract oficial între companii diferite chiar dacă acestea fac parte din acelaşi grup.

4.5 Acordul trebuie să includă obligaţia furnizorului unui produs vrac sau intermediar de a anunţa beneficiarul/beneficiarii asupra oricăror deviaţii, rezultate în afara specificaţiilor, neconformităţi privind BPF, investigaţii, reclamaţii, 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 şi pentru eliberarea seriei se foloseşte un sistem computerizat, trebuie ţinut cont de anexa 11 a prezentului ghid.

4.7 Certificarea unei serii de produs finit în ceea ce priveşte conformitatea cu o autorizaţie de punere pe piaţă 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 şi eliberarea seriilor, trebuie întotdeauna să fie posibilă identificarea şi retragerea fără întârzieri a tuturor produselor care pot deveni periculoase printr-o neconformitate de calitate a seriei.

5. Testarea seriei şi eliberarea medicamentelor fabricate în CE/SEE

5.1 Toată fabricaţia se desfăşoară într-un singur loc autorizat

Atunci când toată fabricaţia şi controlul se desfăşoară într-un singur loc, efectuarea anumitor verificări şi 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 calităţii definit. Alternativ, totuşi 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 fabricaţie se desfăşoară în locuri diferite din cadrul aceleiaşi companii*

Atunci când diferite etape de fabricaţie a unei serii se desfăşoară în locuri diferite din cadrul aceleiaşi companii (care pot face sau nu obiectul aceleiaşi autorizaţii de fabricaţie), o persoană calificată trebuie să fie responsabilă pentru fiecare etapă. Certificarea seriei de produs finit trebuie făcută de o persoană calificată a deţinătorului autorizaţiei de fabricaţie responsabil pentru eliberarea seriei pe piaţă, care îşi 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 fabricaţie şi control pot fi contractate unui deţinător de autorizaţie de fabricaţie 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 deţinătorului autorizaţiei de fabricaţie responsabil cu eliberarea seriei pe piaţă.

5.4 *Dintr-o serie de produs vrac se obţin în locuri diferite mai multe serii de produs finit care sunt eliberate conform unei singure autorizaţii de punere pe piaţă. Acest lucru se poate întâmpla, de exemplu pentru o autorizaţie de punere pe piaţă naţională, când totalitatea locurilor sunt într-un stat membru sau, pentru o autorizaţie de punere pe piaţă comunitară când locurile sunt în mai mult de un stat membru.*

5.4.1 O alternativă este ca o persoană calificată a deţinătorului autorizaţiei de fabricaţie a seriei de produs vrac să certifice toate seriile de produs finit înainte de eliberare lor pe piaţă. Făcând acest lucru, poate, fie să-şi asume responsabilitatea pentru toate etapele de fabricaţie, fie să ia în considerare confirmarea obţinerii produselor finite de către o persoană calificată de la locul de obţinere a acestora.

5.4.2 O altă alternativă este ca certificarea fiecărei serii de produs finit înainte de eliberarea pe piaţă să fie efectuată de o persoană calificată a fabricantului care a efectuat operaţia finală de obţinere a produsului finit. Făcând acest lucru, persoana calificată poate fie să-şi asume personal responsabilitatea pentru toate etapele de fabricaţie, fie să ia în considerare confirmarea seriei de produs vrac de către o persoană calificată a fabricantului seriei vrac.

5.4.3 În toate situaţiile de obţinere a produselor finite în locuri diferite sub o singură autorizaţie de punere pe piaţă, 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 şi să coordoneze orice acţiuni necesare ivite ca urmare a unor probleme legate de seria de produs vrac.

Deoarece numerele de serie ale produsului vrac şi ale produsului finit nu sunt în mod necesar aceleaşi, 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 obţin în locuri diferite mai multe serii de produs finit care sunt eliberate conform unor autorizaţii de punere pe piaţă diferite. Acest lucru se poate întâmpla de exemplu, atunci când o organizaţie multinaţională deţine autorizaţii de punere pe piaţă naţionale pentru un produs în mai multe state membre sau când un fabricant de generice achiziţionează produse vrac pe care le ambalează şi eliberează pentru vânzare sub propria sa autorizaţie de punere pe piaţă.*

5.5.1 O persoană calificată a fabricantului care face ambalarea şi care certifică seria de produs finit poate, fie să-şi asume personal responsabilitatea pentru toate etapele de fabricaţie, 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 achiziţionată şi eliberată pe piaţă de către un deţinător de autorizaţie de fabricaţie în acord cu propria sa autorizaţie de punere pe piaţă. Acest lucru se poate întâmpla, de exemplu, atunci când o companie care furnizează produse generice şi deţine o autorizaţie de punere pe piaţă pentru produse fabricate de altă companie, achiziţionează produse finite care nu au fost certificate conform autorizaţiei sale de punere pe piaţă şi le eliberează sub propria sa autorizaţie de fabricaţie, în acord cu propria sa autorizaţie de punere pe piaţă.*

În această situaţie o persoană calificată a cumpărătorului trebuie să certifice seria de produs finit înainte de eliberare. Făcând acest lucru poate, fie să-şi asume responsabilitatea pentru toate etapele de fabricaţie, fie să ia în considerare confirmarea seriei de către o persoană calificată a vânzătorului fabricant.

5.7 *Laboratorul de control al calităţii şi locul de fabricaţie deţin autorizaţii de fabricaţie diferite*

O persoană calificată care certifică o serie de produs finit poate, fie să-şi asume responsabilitatea pentru testarea de laborator, fie să ia în considerare confirmarea de către o altă persoană calificată a testelor şi rezultatelor. Nu este necesar ca celălalt laborator şi persoana calificată să fie în acelaşi stat membru cu deţinătorul de autorizaţie de fabricaţie care eliberează seria. În absenţa unei astfel de confirmări, persoana calificată trebuie să deţină cunoştinţe solide referitoare la controlul de laborator şi la procedurile relevante ale produsului finit pe care îl certifică.

6. Testarea şi eliberarea seriei medicamentelor importate dintr-o ţară terţă

6.1 *Generalităţi*

6.1.1 Importul produselor finite trebuie efectuat de către un importator aşa 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 excepţia cazurilor când un acord de recunoaştere mutuală între CE şi ţara terţă (de văzut secţiunea 7) este operaţional. Importul şi testarea nu este obligatoriu să se realizeze în acelaşi stat membru.

6.1.4 Îndrumările din prezenta secţiune trebuie de asemenea să se aplice unde este cazul şi importului produselor parţial fabricate.

6.2 *O serie întreagă sau o parte a unei serii dintr-un medicament este importată*

Seria întreagă 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 deţinător de autorizaţie de fabricaţie (de ex. din CE/SEE).

6.3 *O parte a seriei de produs finit este importată după ce o altă parte a aceleiaşi serii a fost importată anterior la acelaşi sau într-un loc diferit.*

6.3.1 O persoană calificată a importatorului care primeşte o parte ulterioară a seriei poate lua în considerare testarea şi certificarea de către o persoană calificată care a eliberat prima parte a seriei. În această situaţie, persoana calificată trebuie să se asigure, cu dovezi, că cele două părţi provin într-adevăr din aceeaşi serie, că cea de-a doua parte a fost transportată în aceleaşi condiţii cu prima şi că probele care au fost testate sunt reprezentative pentru întreaga serie.

6.3.2 Condiţiile de la punctul 6.3.1 sunt cel mai probabil întâlnite atunci când fabricantul dintr-o ţară terţă şi importatorul/importatorii din CE/SEE aparţin aceleiaşi organizaţii care operează în cadrul unui sistem de asigurare a calităţii al corporaţiei. Dacă persoana calificată nu poate asigura respectarea condiţiilor de la punctul 6.3.1, fiecare parte a seriei trebuie tratată ca o serie separată.

6.3.3 Când sunt eliberate părţi diferite ale unei serii pe baza aceleiaşi autorizaţii de punere pe piaţă, o persoană, în mod normal persoana calificată a importatorului primei părţi a seriei, trebuie să-şi asume întreaga responsabilitate de a asigura că sunt păstrate înregistrări referitoare la importul tuturor părţilor din acea serie şi că distribuţia tuturor părţilor seriei poate fi urmărită în CE/SEE. Persoana calificată trebuie să cunoască orice probleme de calitate raportate în legătură cu orice parte a seriei şi trebuie să coordoneze orice acţiuni necesare referitoare la aceste probleme şi la rezolvarea lor.

Acest aspect trebuie reglementat printr-un acord scris între toţi importatorii implicaţi.

6.4 Locul de prelevare pentru testare este în CE/SEE.

6.4.1 Probele trebuie să fie reprezentative pentru serie şi trebuie să fie testate în CE/SEE. Pentru a reprezenta seria, este de preferat ca prelevarea să fie făcută în timpul procesării din ţara terţă. De exemplu, probe pentru testarea sterilităţii pot fi prelevate cel mai bine în timpul operaţiei de umplere. Totuşi pentru a reprezenta o serie după depozitare şi transport, trebuie luate unele probe şi după primirea seriei în CE/SEE.

6.4.2 Atunci când orice probe se prelevează în ţara terţă, acestea trebuie să fie transmise în aceleaşi condiţii ca şi 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 şi monitorizarea condiţiilor de depozitare şi transport. Atunci când persoana calificată doreşte să se bazeze pe testarea probelor prelevate în ţara terţă, acest lucru trebuie justificat pe baze tehnice.

7. Testarea seriei şi eliberarea medicamentelor importate dintr-o ţară terţă cu care CE are un acord de recunoaştere mutuală (ARM)

7.1 Cu excepţia cazului în care se specifică în acord, un ARM nu anulează cerinţa ca o persoană calificată din CE/SEE să certifice a serie înainte de eliberarea sa spre vânzare sau distribuţie în CE/SEE. Totuşi, în funcţie de detaliile particulare ale acelui acord, persoana calificată a importatorului se poate baza pe confirmarea fabricantului că seria a fost produsă şi testată în acord cu autorizaţia sa de punere pe piaţă şi cu BPF din ţara terţă, nemaifiind necesară repetarea testării. Persoana calificată poate certifica seria pentru eliberare atunci când este mulţumit cu această confirmare şi când seria a fost transportată în condiţiile cerute şi a fost recepţionată şi depozitată în CE/SEE de către un importator aşa cum este definit în secţiunea 8.

7.2 Alte proceduri, inclusiv cele pentru recepţia şi certificare a unor părţi diferite de serie la momente diferite şi/sau la locuri diferite, trebuie să fie la fel cu cele descrise în secţiunea 6.

8. Sarcinile de rutină ale persoanei calificate

8.1 Înainte de certificarea unei serii în vederea eliberării, persoana calificată trebuie să se asigure, ţinând cont de îndrumările anterioare, că cel puţin următoarele cerinţe au fost întrunite:

a. seria şi fabricaţia sa sunt în conformitate cu prevederile autorizaţiei de punere pe piaţă(inclusiv autorizaţia necesară pentru import unde este cazul);

b. fabricaţia s-a efectuat în acord cu BPF sau, în cazul unei serii importate dintr-o ţară terţă, în acord cu standarde BPF cel puţin echivalente cu BPF din CE.

c. principalele procese de fabricaţie şi de testare au fost validate; s-au luat în considerare condiţiile actuale de fabricaţie şi înregistrările fabricaţiei;

d. orice deviaţii sau schimbări planificate în fabricaţie sau controlul calităţii au fost autorizate de persoane responsabile în acord cu un sistem definit. Orice schimbări care necesită variaţii ale autorizaţiilor de punere pe piaţă sau de fabricaţie au fost anunţate şi autorizate de autoritatea competentă;

e. toate verificările şi testările necesare au fost efectuate, incluzând orice prelevări, inspecţie, teste şi verificări suplimentare iniţiate din cauza deviaţiilor sau schimbărilor planificate;

f. toată documentaţia de fabricaţie şi control necesară a fost completată şi aprobată de persoanele autorizate pentru acest scop;

g. toate auditurile au fost efectuate conform sistemului de asigurare a calităţii;

h. în plus, persoana calificată trebuie să ţină seama şi de alţi factori pe care îi cunoaşte şi care sunt relevanţi pentru calitatea seriei.

O persoană calificată poate avea şi alte sarcini suplimentare, în acord cu legislaţia naţională sau procedurile administrative.

8.2 O persoană calificată care confirmă respectarea unei etape intermediare de fabricaţie, aşa cum se descrie în punctul 4.3, are aceleaşi obligaţii ca cele menţionate mai sus referitor la acea etapă, cu excepţia cazului în care există alte prevederi în acordul dintre persoanele calificate.

8.3 O persoană calificată trebuie să fie la curent cu toate noutăţile privind progresul tehnic şi ştiinţific şi cu schimbările în managementul calităţii 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 cunoştinţele şi experienţa relevante pentru a îndeplini această sarcină.

9. Glosar

Anumite cuvinte sau expresii din prezenta anexă sunt folosite cu un anumit înţeles, definit mai jos. De asemenea, trebuie să se facă referire şi la glosarul din partea generală a ghidului.

Acord de recunoaştere mutuală (ARM)

„Aranjamentele adecvate" între CE şi ţara exportatoare menţionate în art. 760 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, 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 sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul, înainte ca o serie să fie eliberată pentru vânzare sau distribuţie.

Confirmare

O declaraţie scrisă care atestă că un proces sau o testare au fost efectuate în acord cu BPF şi cu autorizaţia de punere pe piaţă relevantă, aşa cum se menţionează în acordul scris cu persoana calificată responsabilă cu certificarea seriei de produs finit înainte de eliberare.

Importator

Deţinătorul autorizaţiei definită în art. 748 alin. (3) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul pentru importul medicamentelor din ţări terţe.

Persoană Calificată

Persoana definită conform art. 757 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul.

Serie de produs finit

De văzut definiţia din glosarul ghidului BPF. În contextul prezentei anexe, termenul defineşte, în particular, seria de produs în ambalajul său final pentru eliberarea pe piaţă.

Serie de produs vrac

O serie de produs, cu mărimea descrisă în dosarul de autorizare de punere pe piaţă, fie gata pentru ambalare în recipientele 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 Definiţia eliberării parametrice utilizată în prezenta anexă, se bazează pe cea propusă de Organizaţia Europeană pentru Calitate: „Un sistem de eliberare care conferă siguranţa că produsul este de calitatea intenţionată, pe baza informaţiilor colectate pe parcursul procesului de fabricaţie şi a conformităţii cu cerinţele BPF specifice referitoare la eliberarea parametrică “.

1.2 Eliberarea parametrică trebuie să se conformeze cerinţelor de bază ale BPF, anexelor aplicabile şi următoarelor linii directoare.

2. Eliberarea parametrică

2.1 Este recunoscut faptul că un set cuprinzător de teste şi controale în proces poate furniza o siguranţă mai mare că produsul finit îndeplineşte specificaţia, decât testarea produsului finit.

2.2 Eliberarea parametrică poate fi autorizată pentru anumiţi parametri specifici ca o metodă alternativă la testarea de rutină a produselor finite. Autorizarea pentru eliberarea parametrică trebuie acordată, refuzată sau retrasă în comun de către cei responsabili cu evaluarea produselor şi inspectorii BPF.

3. Eliberarea parametrică pentru medicamente sterile

3.1 Această secţiune se referă numai la eliberarea parametrică 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 condiţii de sterilizare predeterminate, validate.

3.2 Un test de sterilitate oferă numai prilejul detectării unui eşec major al sistemului de asigurare a sterilităţii provocat de limitările statistice ale metodei.

3.3 Eliberarea parametrică poate fi autorizată dacă datele care demonstrează procesarea corectă a seriei furnizează suficientă siguranţă prin ele însele că procesul proiectat şi validat să asigure sterilitatea produsului a fost realizat.

3.4. În prezent, eliberarea parametrică poate fi aprobată numai pentru produse sterilizate în recipientul final.

3.5 Metodele de sterilizare care utilizează abur, căldură uscată şi radiaţii ionizante, în acord cu cerinţele Farmacopeii Europene, pot fi luate în considerare pentru eliberarea parametrică.

3.6 Este puţin probabil ca un produs complet nou să fie considerat corespunzător pentru eliberarea parametrică 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 variaţie minoră, din punct de vedere al asigurării sterilităţii şi 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 sterilităţii, orientată pe o evaluare a eliberării produselor nesterilizate.

3.8 Fabricantul trebuie să aibă un istoric al conformităţii cu BPF.

3.9 Istoria non-sterilităţii produselor şi al rezultatelor testelor de sterilitate realizate pe produsul în cauză, împreună cu produse procesate prin acelaşi sistem de asigurare a sterilităţii sau unul similar trebuie luate în considerare când se evaluează conformitatea cu BPF.

3.10 Un inginer calificat, cu experienţă în asigurarea sterilităţii şi un microbiolog calificat trebuie în mod normal să fie prezenţi în locul de producţie şi sterilizare.

3.11 Proiectarea şi validarea iniţială a produsului trebuie să asigure că integritatea poate fi menţinută în toate condiţiile 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 şi cele nesterilizate. Bariere fizice sau sisteme electronice validate pot furniza o astfel de siguranţă.

3.15 Înregistrările sterilizării trebuie verificate în ceea ce priveşte conformitatea cu specificaţia, de către cel puţin două sisteme independente. Aceste sisteme pot fi constituite din două persoane sau dintr-un sistem computerizat validat şi o persoană.

3.16 Următoarele aspecte adiţionale trebuie confirmate înainte de eliberarea fiecărei serii de produs:

- Toate întreţinerile planificate şi verificările de rutină au fost finalizate în sterilizatorul utilizat.
- Toate reparaţiile şi modificările au fost aprobate de către inginerul de asigurare a sterilităţii şi 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 specificaţii aprobate. Neconformitatea cu specificaţia pentru eliberarea parametrică nu poate fi anulată de un test de sterilitate acceptabil.

4. Glosar

Eliberare parametrică

Un sistem de eliberare care oferă siguranţa că produsul este de calitatea intenţionată, pe baza informaţiilor colectate pe parcursul procesului de fabricaţie şi a conformităţii cu cerinţele BPF specifice referitoare la eliberarea parametrică.

Sistem de asigurare a sterilităţii

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) cunoaşterea şi, dacă este posibil, controlul contaminării microbiologice a materiilor prime şi a adjuvanţilor (de exemplu gaze şi lubrifianţi);
c) controlul contaminării procesului de fabricaţie pentru a evita pătrunderea şi multiplicarea microorganismelor în produs. Aceasta se realizează de obicei prin curăţarea şi igienizarea suprafeţelor de contact cu produsul, prin prevenirea contaminării purtate de aer prin manipulare în camere curate, prin includerea limitelor de timp pentru controlul procesului şi, dacă este aplicabil, prin etape de filtrare;
d) prevenirea intersectării dintre fluxurile de produse sterile şi ne-sterile;
e) menţinerea integrităţii produsului;

f) procesul de sterilizare;

g) ansamblul sistemului calităţii care conţine sistemul de asigurare a sterilităţii, de exemplu controlul schimbării, instruire, proceduri scrise, verificări ale eliberării, întreţinere preventivă planificată, modul de analiză a eşecului, prevenirea erorii umane, validarea, calibrarea etc.

ANEXA 19

PROBE DE REFERINŢĂ ŞI CONTRAPROBE

1. Scop

1.1 Prezenta anexă la ghidul BPF pentru medicamente oferă îndrumări privind luarea şi păstrarea probelor de referinţă de materii prime, materiale de ambalare sau produse finite şi de contraprobe de produs finit.

1.2 Cerinţe specifice pentru medicamentele pentru investigaţie 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 şi, în al doilea rând, pentru a furniza o mostră din produsul finit. Probele se pot încadra astfel în 2 categorii:

Probă de referinţă: 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 referinţă din etapele intermediare critice (de ex. cele care necesită testare analitică şi eliberare) sau din produsul intermediar care este transportat în exterior, ieşind 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 informaţii pentru pacient, numărul seriei, data de expirare dacă această necesitate apare în perioada de valabilitate a seriei respective. Pot exista circumstanţe excepţionale, când această cerinţă poate fi îndeplinită fără păstrarea de probe duble, de exemplu atunci când cantităţi mici dintr-o serie sunt ambalate pentru pieţe diferite sau când se fabrică medicamente foarte scumpe.

Pentru produsele finite, în multe cazuri probele de referinţă şi contraprobele vor fi prezentate în mod identic cu unitatea ambalată complet. În asemenea situaţii, probele de referinţă şi contraprobele pot fi considerate a fi interschimbabile.

2.2 Este necesar ca fabricantul, importatorul sau locul de eliberare a seriei, aşa cum se precizează în secţiunile 7 şi 8, să păstreze probe de referinţă şi/sau contraprobe din fiecare serie de produs finit şi fabricantul să păstreze o probă de referinţă dintr-o serie de materie primă (cu unele excepţii – de văzut punctul 3.2 de mai jos) şi/sau de produs intermediar. Fiecare loc de ambalare trebuie să păstreze probe de referinţă din fiecare serie de materiale de ambalare primară şi materiale de ambalare inscripţionate. Materialele inscripţionate care sunt disponibile ca parte componentă a contraprobei şi/sau probei de referinţă a produsului finit pot fi acceptate.

2.3 Probele de referinţă şi/sau contraprobele servesc ca înregistrare a seriei de produs finit sau materie primă şi pot fi evaluate în cazul, de exemplu, al unei reclamaţii privind calitatea unei forme dozate, al unei probleme referitoare la conformitatea cu autorizaţia de punere pe piaţă, al unei probleme privind etichetarea/ambalarea sau al unui raport de farmacovigilenţă.

2.4 Înregistrări privind trasabilitatea probelor trebuie păstrate şi puse la dispoziţia autorităţii competente pentru verificare.

3. Durata de păstrare

3.1 Probele de referinţă şi contraprobele din fiecare serie de produs finit trebuie păstrate cel puţin un an după data de expirare. Proba de referinţă trebuie păstrată în ambalajul său primar sau în ambalaj compus din acelaşi material ca recipientul primar în care produsul este pus pe piaţă.

3.2 Probele de materii prime (altele decât solvenţii, gazele sau apa folosită în procesul de fabricaţie) trebuie păstrate cel puţin doi ani după data de eliberare a produsului. Această perioadă poate fi scurtată dacă perioada de stabilitate a materialului, aşa cum este indicată în specificaţia relevantă, este mai scurtă. Materialele de ambalare trebuie păstrate pe perioada de valabilitate a produsului finit respectiv.

4. Cantitatea probelor de referinţă şi a contraprobelor

4.1 Probele de referinţă trebuie să fie în cantitate suficientă pentru a permite efectuarea, în cel puţin două ocazii, a controalelor analitice complete ale seriei, în conformitate cu dosarul de autorizare de punere pe piaţă care a fost evaluat şi aprobat de către autoritatea/autorităţile competente relevante. În cazul în care acest lucru este necesar, trebuie folosite ambalaje nedeschise atunci când se efectuează fiecare set de controale analitice. Orice excepţie propusă de la aceasta trebuie justificată şi agreată de autoritatea competentă relevantă.

4.2 Dacă este cazul, trebuie urmate cerinţele naţionale referitoare la mărimea probelor de referinţă şi dacă este necesar, a contraprobelor.

4.3 Probele de referinţă 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 sfârşitul unui proces). În cazul în care o serie este ambalată în două sau mai multe operaţii de ambalare distincte, cel puţin o contraprobă trebuie luată din fiecare operaţie de ambalare individuală. Orice excepţie propusă de la aceasta trebuie justificată şi agreată de autoritatea competentă relevantă.

4.4 Trebuie să se asigure că toate materialele şi echipamentele analitice necesare sunt încă disponibile, sau pot fi uşor obţinute, pentru a efectua toate testele din specificaţie un an după data de expirare a ultimei serii fabricate.

5. Condiţii de depozitare

5.1 Depozitarea probelor de referinţă ale produselor finite şi ale substanţelor active trebuie făcută în acord cu Ghidul privind Declararea condiţiilor de depozitare a medicamentelor şi substanţelor active.

5.2 Condiţiile de depozitare trebuie să fie în acord cu autorizaţia de punere pe piaţă (de ex. depozitare în frigider când este relevant).

6. Acorduri scrise

6.1 Atunci când deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă nu este aceeaşi entitate legală cu locul/locurile responsabil/responsabile de eliberarea seriei în cadrul SEE, responsabilitatea pentru luarea şi păstrarea probelor de referinţă/contraprobelor trebuie definită într-un acord scris între cele 2 părţi, în conformitate cu prevederile Capitolului

7 al ghidului de Bună Practică de Fabricaţie. Aceasta se aplică, de asemenea, atunci când orice activitate de fabricaţie sau eliberare a seriei se efectuează într-un alt loc faţă de cel care are întreaga responsabilitate a seriei pe piaţa din SEE, iar înţelegerile dintre diferitele locuri pentru luarea şi păstrarea de probe de referinţă şi 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 referinţă şi 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 fabricaţie este implicat în fabricaţia produsului finit, existenţa acordurilor scrise este esenţială pentru a controla luarea şi localizarea probelor de referinţă şi contraprobelor.

7. Probe de referinţă – aspecte generale

7.1 Probele de referinţă sunt destinate analizelor şi, deci, trebuie să fie în mod convenabil disponibile pentru un laborator cu metodologie validată. Pentru materiile prime folosite la fabricaţia medicamentelor în SEE, acesta este locul original de fabricaţie a produsului finit. Pentru produsele finite fabricate în SEE, acesta este locul original de fabricaţie.

7.2 Pentru produsele finite fabricate de un fabricant dintr-o ţară din afara SEE:

7.2.1 Atunci când există un ARM operaţional, probele de referinţă pot fi luate şi depozitate la locul de fabricaţie. Acest lucru trebuie inclus într-un acord scris (aşa cum se face referire în secţiunea 6 de mai sus) între importator/locul de eliberare a seriei şi fabricantul situat în afara SEE.

7.2.2 Atunci când nu există un ARM operaţional, probele de referinţă de medicament finit trebuie luate şi depozitate la un fabricant autorizat localizat în SEE. Aceste probe trebuie luate în conformitate cu un acord scris între toate părţile implicate. Probele trebuie, de preferat, să fie depozitate în locaţia unde s-a efectuat testarea importului.

7.2.3 Probe de referinţă pentru materii prime şi materiale de ambalare trebuie păstrate la locul de fabricaţie original unde au fost folosite la fabricarea medicamentului.

8. Contraprobe – aspecte generale

8.1 O contraprobă trebuie să reprezinte o serie de produs finit aşa cum este distribuită în SEE şi poate fi necesar să fie examinată pentru a confirma caracteristici ne-tehnice privind conformitatea cu autorizaţia de punere pe piaţă sau cu legislaţia UE. În consecinţă, contraprobele trebuie în toate situaţiile 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 operaţional şi probele de referinţă sunt păstrate la un fabricant dintr-o ţară 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 uşor accesibile autorităţii competente.

8.4 Atunci când mai mult de un loc de fabricaţie din SEE este implicat în fabricaţia/importul/ambalarea/testarea/eliberarea seriei, responsabilitatea pentru luarea şi depozitarea contraprobelor trebuie definită într-un acord scris între părţile implicate, în funcţie de fiecare produs.

9. Probe de referinţă şi 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 informaţii pentru pacient, trebuie luată o contraprobă de produs pentru fiecare operaţie de ambalare, deoarece există un risc de amestecare a produsului în timpul procesului respectiv. Este important să se poată identifica uşor responsabilul în cazul unei amestecări (fabricantul original sau ambalatorul importului paralel), deoarece acest lucru va influenţa extinderea oricărei retrageri ulterioare.

10. Probe de referinţă şi contraprobe în cazul închiderii fabricantului

10.1 Atunci când un fabricant se închide şi autorizaţia 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 piaţă. Pentru ca aceste serii să rămână pe piaţă, fabricantul trebuie să aibă acorduri detaliate pentru transferul probelor de referinţă şi al contraprobelor (şi a documentaţiei BPF relevante) către un loc de depozitare autorizat. Fabricantul trebuie să dovedească autorităţii competente că acordurile privind depozitarea sunt mulţumitoare şi că probele pot, dacă este cazul, să fie uşor accesibile şi analizate.

10.2 Dacă nu poate să facă toate acordurile necesare, fabricantul poate delega aceasta unui alt fabricant. Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă este responsabil de această delegare şi de furnizarea tuturor informaţiilor necesare autorităţii competente. În plus, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie, în conexiune cu conformitatea acordurilor propuse pentru depozitarea probelor de referinţă şi a contraprobelor, să se consulte cu autoritatea competentă din fiecare Stat Membru al UE în care orice serie încă neexpirată a fost pusă pe piaţă.

Aceste cerinţe se aplică, de asemenea, şi în eventualitatea închiderii unui fabricant localizat în afara SEE. În asemenea situaţii, importatorul are, în particular, responsabilitatea să se asigure că există acorduri mulţumitoare şi că autoritatea/autorităţile competente este/sunt consultată/consultate.

GLOSAR

În înţelesul prezentului ghid, termenii şi noţiunile folosite au semnificaţiile de mai jos. În alt context ei pot avea semnificaţii diferite.

Agenţi biologici

Microorganisme, inclusiv cele obţinute prin inginerie genetică, culturi de celule şi endoparaziţi, patogene sau nepatogene.

Ambalare

Toate operaţiile, incluzând umplerea şi 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 aceeaşi bancă de celule „mamă”. Pentru obţinerea unei bănci de celule „de lucru” se foloseşte 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 populaţie superior celui obţinut în timpul producţiei curente.

Banca de celule „mamă”: O cultură de celule (caracterizată complet) divizată în flacoane în cursul unei singure operaţii, procesate împreună astfel încât să se asigure omogenitatea şi păstrate în condiţii 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 obţinută din banca de celule „mamă” şi destinată pregătirii producţiei de culturi de celule. De obicei, banca de celule „de lucru” se păstrează la temperatura de -70°C sau mai scăzută.

Biogenerator

Un sistem închis, cum ar fi un fermentator, în care se introduc agenţi biologici împreună cu alte materiale pentru a permite multiplicarea sau producerea de alte substanţe, prin reacţie cu alte materiale. Biogeneratoarele au în general sisteme de reglare, control, conectare, adăugare şi îndepărtare de materiale.

Calibrare

Set de operaţii care stabileşte, în condiţii specifice, relaţia dintre valorile indicate de către un instrument sau sistem de măsură sau valorile reprezentate printr-o măsură materială şi valorile corespunzătoare cunoscute ale unui standard de referinţă.

Calificare

Acţiunea prin care se demonstrează că orice echipament funcţionează corect şi conduce în mod real la rezultatele aşteptate. Conceptul de validare este uneori extins pentru a cuprinde şi conceptul de calificare.

Carantină

Statutul materiilor prime sau materialelor de ambalare, produselor intermediare, vrac sau finite, separate fizic sau prin alte mijloace eficiente, în aşteptarea unei decizii asupra eliberării sau respingerii lor.

Contaminare încrucişată

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

Control al calităţii

De văzut Capitolul 1.

Control în proces

Verificări efectuate în timpul fabricaţiei în vederea monitorizării şi, dacă este necesar, a adaptării procesului, pentru a se asigura că produsul este conform specificaţiilor sale. Controlul mediului sau echipamentului poate fi considerat, de asemenea, un element al controlului în proces.

Cultură de celule

Rezultă din creşterea „*in vitro*" a celulelor izolate din organisme pluricelulare.

Fabricant

Posesorul unei autorizaţii de fabricaţie aşa cum este descris în Art. 748 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul.

Fabricaţie

Toate operaţiile privind achiziţionarea de materiale şi produse, producţia, controlul calităţii, eliberarea, depozitarea, distribuţia medicamentelor, precum şi controalele asociate.

Infectat

Contaminat cu agenţi biologici externi şi deci, capabil să răspândească o infecţie.

Izolare

Acţiunea de izolare a unui agent biologic sau a altei entităţi într-un spaţiu 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, existenţa de sas-uri şi/sau sterilizatoare pentru scoaterea materialelor şi proceduri de operare sigure. În multe situaţii acest sistem poate contribui la creşterea eficienţei izolării primare.

Înregistrare

De văzut Capitolul 4.

Lot de sămânţă

Sistem de lot de sămânţă: Un sistem prin care serii succesive de produs derivă din acelaşi lot de sămânţă „mamă”, aflat la un anumit nivel de pasaj. În producţia curentă, lotul de sămânţă „de lucru“ se prepară din lotul de sămânţă „mamă“. Produsul final este provenit din lotul de sămânţă „de lucru“ şi nu a trecut printr-un număr mai mare de pasaje din lotul de sămânţă „mamă” decât vaccinul care, în studiile clinice, s-a dovedit satisfăcător din punct de vedere al eficacităţii şi al siguranţei. Originea şi istoricul pasajului lotului de sămânţă „mamă” şi al lotului de sămânţă „de lucru” sunt înregistrate.

Lot de sămânţă „mamă”: O cultură de microorganisme distribuită dintr-un singur vrac în recipiente, în cadrul unei singure operaţiuni, astfel încât să se asigure uniformitatea, să se prevină contaminarea şi să se asigure stabilitatea. Un lot de sămânţă „mamă” în formă lichidă este păstrat de obicei la temperaturi de -70°C sau mai scăzute. Lotul de sămânţă „mamă” liofilizat se păstrează la temperatura cunoscută care să-i asigure stabilitatea.

Lot de sămânţă „de lucru“: O cultură de microorganisme obţinută din lotul de sămânţă „mamă” destinată utilizării în producţie. Loturile de sămânţă „de lucru“ sunt divizate în recipiente şi păstrate aşa cum s-a descris mai sus, la loturile de sămânţă „mamă”.

Material de ambalare

Orice material utilizat la ambalarea unui medicament, excluzând ambalajul exterior destinat transportului sau expediţiei. Materialele de ambalare sunt primare sau secundare după cum intră sau nu în contact direct cu medicamentul.

Materie primă

Orice substanţă utilizată la fabricaţia unui medicament, excluzând materialele de ambalare.

Materie primă vegetală

Plantă medicinală proaspătă sau uscată sau părţi din aceasta.

Medicament

Orice substanţă sau combinaţie de substanţe prezentate ca având proprietăţi pentru tratarea sau prevenirea bolilor la om.

Orice substanţă sau combinaţie de substanţe care poate fi folosită sau administrată la om, fie pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcţiilor fiziologice prin exercitarea unei acţiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, fie pentru stabilirea unui diagnostic medical (art. 695, pct. 1 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII – Medicamentul).

Medicament de origine vegetală

Un medicament care conţine ca ingrediente active material exclusiv vegetal şi/ sau preparate vegetale.

Medicament radiofarmaceutic

Orice medicament care, atunci când este gata de folosire, conţine încorporaţi, în scopuri medicale unul sau mai mulţi radionuclizi (izotopi radioactivi) - art. 695 pct. (5) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Titlul XVII - Medicamentul.

Număr de serie (lot)

O combinaţie caracteristică de cifre şi/sau litere care identifică în mod specific o serie.

Organism exotic

Un agent biologic generator al unei boli inexistente într-o ţară sau zonă geografică sau al unei boli pentru care s-au iniţiat măsuri profilactice sau un program de eradicare în acea ţară sau zonă geografică.

Plantă medicinală

Plantă întreagă sau părţi ale acesteia care sunt utilizate în scopuri farmaceutice.

Proceduri

Descrierea operaţiilor care trebuie efectuate, a precauţiilor care trebuie luate şi a măsurilor care trebuie aplicate şi care sunt direct sau indirect legate de fabricaţia unui medicament.

Producţie

Toate operaţiile implicate în prepararea unui medicament de la recepţia materialelor trecând prin procesare şi ambalare până la obţinerea produsului finit.

Produs finit

Un medicament care a trecut prin toate etapele de producţie incluzând ambalarea în recipientul său final.

Produs intermediar

Un material parţial procesat care trebuie să treacă prin alte etape de fabricaţie înainte de a deveni un produs vrac.

Produs vrac

Orice produs care a trecut prin toate etapele de fabricaţie cu excepţia ambalării finale.

Reconciliere

O comparaţie făcută, ţinând cont de variaţiile normale, între cantitatea de produs sau materiale teoretică şi cea produsă sau utilizată în mod real.

Recuperare

Introducerea, într-o altă serie şi la un stadiu definit al fabricaţiei, a unei serii precedente, în totalitate sau în parte, de calitatea cerută.

Reprocesare

Reprocesarea unei serii de produs întreagă sau parţială, de o calitate necorespunzătoare de la o anumită etapă de producţie, prin una sau mai multe operaţii 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 spaţiu închis, cu două sau mai multe uşi, care este interpus între două sau mai multe camere, de exemplu de diferite clase de curăţenie, cu scopul de a controla fluxul de aer între acele camere când trebuie să se intre.

Un sas este proiectat şi 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 fabricaţie, 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 fabricaţii continui, seria trebuie să corespundă unei fracţiuni definite din producţie, caracterizată prin omogenitatea ei scontată.

Serie în contextul controlului medicamentului finit: o entitate care cuprinde toate unităţile unei forme farmaceutice, care sunt fabricate din aceeaşi cantitate iniţială de material şi care au suferit aceleaşi serii de operaţii de fabricaţie şi/sau sterilizare sau, în cazul unui proces de fabricaţie continuu, toate unităţile fabricate într-o perioadă de timp dată (pct. 3.2.2.5 din Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 906/2006 privind Normele şi protocoalele analitice, farmacotoxicologice şi clinice referitoare la testarea medicamentelor, care transpune prevederile Directivei 2003/63/CE, care modifică Directiva 2001/83/CE).

Sistem

Un model reglementat de activităţi şi tehnici care interacţionează şi care sunt unite pentru a forma un întreg organizat.

Sistem computerizat

Un sistem care include introducerea de date, procesarea electronică şi furnizarea informaţiei destinată a fi utilizată fie pentru raportare, fie pentru control automat.

Specificaţie

De văzut Capitolul 4.

Sterilitate

Stare caracterizată prin absenţa organismelor vii. Condiţiile testului de sterilitate sunt prevăzute în Farmacopeea europeană.

Validare

Acţiunea prin care se dovedeşte, în concordanţă cu principiile de Bună practică de fabricaţie, că orice procedură, proces, echipament, material, activitate sau sistem conduce în mod real la rezultatele aşteptate (de văzut, de asemenea, calificarea).

Zonă controlată

O zonă construită şi utilizată astfel încât să permită controlul introducerii unei posibile contaminări (poate fi adecvată o alimentare cu aer din clasă aproximativ D), şi al consecinţelor unei eliberări accidentale a unor organisme vii. Nivelul controlului exercitat trebuie să reflecte natura organismului utilizat în proces. O condiţie minimă este că o astfel de zonă trebuie să fie menţinută la o presiune negativă faţă de cea a mediului extern imediat şi să permită o îndepărtare eficientă a cantităţilor mici de contaminanţi purtaţi de aer.

Zonă curată

O zonă cu control definit al mediului sub aspectul numărului de particule şi al contaminării microbiene, construită şi utilizată astfel încât să reducă introducerea, generarea şi reţinerea contaminanţilor în interiorul zonei.

Notă: Gradele diferite de control al mediului sunt definite în Anexa privind fabricaţia medicamentelor sterile.

Zonă curată/ izolată

O zonă construită şi utilizată astfel încât să îndeplinească, în acelaşi timp, condiţiile de zonă curată şi izolată.

Zonă izolată

O zonă construită şi utilizată astfel încât (echipată cu sistem adecvat de tratare şi filtrare a aerului) să prevină contaminarea mediului extern cu agenţi biologici din interiorul zonei.

HOTĂRÂREA

Nr. 11/26.02.2015

referitoare la aprobarea formularului *Fişa pacientului pentru raportarea spontana a reacţiilor adverse la medicamente*

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se aprobă formularul *Fişa pacientului pentru raportarea spontana a reacţiilor adverse la medicamente/vaccinuri*, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXA
la HCS nr.11/26.02.2015

Informaţii pentru pacienţi privind raportarea reacţiilor adverse la medicamente

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) încurajează pacienţii, reprezentanţii legali ai pacienţilor, persoanele care asigură îngrijirea pacienţilor, profesioniştii din domeniul sănătăţii (medici, farmacişti, asistenţi) să raporteze reacţiile adverse suspectate la medicamente şi la vaccinuri. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa medicamentelor şi vaccinurilor şi astfel la protejarea sănătăţii dumneavoastră şi a altor persoane.
Orice pacient, persoană care asigură îngrijirea pacientului, părinte sau reprezentant legal poate raporta o reacţie adversă suspectată la medicamente sau vaccinuri, utilizând **Fişa pacientului pentru raportarea spontană a reacţiilor adverse la medicamente**, disponibilă pe website-ul ANMDM, la secţiunea *Medicamente de uz uman/Raportează o reacţie adversă* (http://www.anm.ro/anmdm/med.html) - secţiunea corespunzătoare.
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse la medicamente, inclusiv vaccinuri, trebuie să vă adresaţi medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse care sunt menţionate sau nu în Prospect. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va sfătui dacă aveţi nevoie de tratament medical sau dacă este necesar să opriţi sau să schimbaţi tratamentul.
În cazul în care sunteţi însărcinată sau planificaţi o sarcină şi urmaţi un tratament medicamentos, trebuie să vă sfătuiţi cu medicul dumneavoastră dacă este necesar să opriţi sau să schimbaţi tratamentul.

Ce este o reacţie adversă?
O reacţie adversă se defineşte ca „un răspuns nociv şi nedorit, determinat de un medicament”. Aceasta înseamnă că apare un efect nedorit sau neintenţionat după ce aţi luat un medicament. Sunt considerate reacţii adverse şi efectele nedorite care apar după supradozarea medicamentului, utilizarea greşită, abuzul şi erorile de medicaţie sau efectele nedorite apărute în urma expunerii profesionale.

Cum puteţi raporta o reacţie adversă la medicamente/vaccinuri?
Puteţi raporta o reacţie adversă suspectată la un medicament (inclusiv vaccin) în următoarele moduri:

- Puteţi comunica medicului dumneavoastră sau farmacistului, care va transmite reacţia adversă suspectată fie către ANMDM, Centrul Naţional de Farmacovigilenţă, fie către compania farmaceutică care deţine autorizaţia de punere pe piaţă pentru medicamentul respectiv.

- Puteţi descărca **Fişa pacientului pentru raportarea spontană a reacţiilor adverse la medicamente,** de pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro). Acest formular se tipăreşte, se completează cu informaţii cât mai complete şi se trimite fie către ANMDM utilizând datele de contact indicate mai jos, fie către către compania farmaceutică care deţine autorizaţia de punere pe piaţă pentru medicamentul respectiv, utilizând datele de contact menţionate în Prospect.

- Formularul completat se poate trimite către ANMDM utilizând următoarele date de contact:

  - ✓ **adresa poştală**: Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti;

- ✓ **fax**: 021 316 34 97
- ✓ **e-mail**: adr@anm.ro.
- ✓ pentru orice întrebări, nelămuriri sau informaţii suplimentare referitoare la **raportarea reacţiilor adverse suspectate** vă puteţi adresa la următorul număr de telefon dedicat raportării de reacţii adverse: +40757117259.

Unde găsiţi informaţii despre reacţiile adverse?
În Prospectul care însoţeşte medicamentul sunt prezentate informaţiile pentru utilizator. La **punctul 4, REACŢII ADVERSE POSIBILE**, găsiţi informaţii despre reacţiile adverse posibile asociate cu administrarea medicamentului. **Dacă observaţi orice reacţie adversă nemenţionată în acest prospect, vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

Trebuie să citiţi cu atenţie şi în întregime Prospectul înainte de a începe să utilizaţi un medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

În Prospectul unor medicamente apare simbolul ▼. Ce reprezintă simbolul ▼?
Uniunea Europeană (UE) a introdus o nouă metodă de identificare a medicamentelor monitorizate deosebit de atent. Aceste medicamente se identifică printr-un triunghi negru cu vârful în jos prezent în Prospect şi printr-o propoziţie scurtă ce explică semnificaţia triunghiului respectiv:

▼„Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare."

Lista actualizată a medicamentelor supuse unei monitorizări suplimentare este revizuită lunar şi este disponibilă pe site-ul ANMDM la secţiunea „Medicamente supuse unei monitorizări suplimentare▼" şi pe site-ul Agenţiei Europene a Medicamentului (Human Regulatory/Pharmacovigilance/Medicines under additional monitoring http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf .
Toate medicamentele sunt monitorizate cu atenţie după ce sunt lansate pe piaţa Uniunii Europene. Cu toate acestea, medicamentele marcate cu un triunghi negru sunt supuse unei monitorizări mult mai atente decât restul medicamentelor.
Pentru informaţii suplimentare referitoare la medicamentele care fac obiectul unei monitorizări suplimentare puteţi accesa website-ul ANMDM la secţiunea „Medicamente supuse unei monitorizări suplimentare▼" (http://www.anm.ro/anmdm/med_farmaco_monitorizate.html).

AGENŢIA NAŢIONALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1
011478 - Bucureşti
Tel.: 021.317.11.01/0757 117 259
Fax: 021.316.34.97
Email: adr@anm.ro

Această fişă nu este o simplă hârtie. Aceasta ar putea salva vieţi.
Vă rugăm introduceţi informaţii cât mai complete în formular.
Câmpurile marcate cu * sunt obligatorii.
Va rugăm să completaţi cu majuscule

FIŞA PACIENTULUI

PENTRU RAPORTAREA SPONTANĂ A REACŢIILOR ADVERSE LA MEDICAMENTE

CONFIDENŢIAL

I.* PACIENT

Nume/Prenume (iniţiale) | | Sex M ☐ F ☐ Vârsta (ani/luni): ___

Data naşterii (zi/lună/an): ___/___/___ Greutate (kg): _____ Înălţime (cm): ___

II.* REACŢIA ADVERSĂ SUSPECTATĂ

1. Descrierea reacţiei adverse suspectate

	Data apariţiei reacţiei
	Data încetării reacţiei
	Durata reacţiei (min/ore/zile)

2. Gravitatea reacţiei adverse (bifaţi căsuţa care descrie cel mai bine simptomele prezentate)

Neplăcută fără să afecteze activităţile zilnice obişnuite ☐
Neplăcută dar care a afectat activităţile zilnice obişnuite ☐
A necesitat consult medical ☐
A necesitat spitalizare/prelungirea spitalizării ☐
A provocat un handicap sau incapacitate importantă/durabilă ☐
A dus la o anomalie congenitală ☐
A pus viaţa în pericol ☐
A survenit decesul ☐
Alte situaţii ☐

3. A fost necesar tratamentul reacţiei adverse?

DA ☐ NU ☐ Daca da, care a fost acesta _____

4. S-a redus doza?

DA ☐ NU ☐ Comentaţi _____

5. S-a întrerupt administrarea medicamentului suspectat?

DA ☐ NU ☐ Comentaţi _____

6. S-a reluat administrarea medicamentului suspectat?

DA ☐ NU ☐ Comentaţi _____

7. Care a fost evoluţia reacţiei adverse?

Recuperat ☐
În curs de recuperare ☐
Nerecuperat la momentul raportării ☐
Recuperat cu sechele (urmări) ☐
Necunoscut ☐

8. Alte comentarii pe care le consideraţi necesare

9. Aţi comunicat reacţia adversă unui profesionist din domeniul sănătăţii (medic, farmacist, asistent)?

DA ☐ NU ☐

12. Avem permisiunea dvs. de a contacta medicul în cazul în care avem nevoie de informații suplimentare sau de confirmarea medicală a acestui caz (precum rezultate ale investigațiilor medicale)?

DA ☐ NU ☐

Dacă raspunsul dvs. este DA, precizaţi numele medicului și adresa:

Numele, prenumele medicului: _____

Adresa unităţii medicale,oraş, judeţ, cod poştal: _____

Tel/fax/email: _____

III.* 1. Medicamentul suspectat (inclusiv vaccinuri) (denumire comercială, concentrație, forma farmaceutică, deţinătorul autorizației de punere pe piață):

	Doza zilnică:	Calea de administrare:
	Lot (pt. vaccin)	Seria (pt. medicament)
	Data începerii administrării	Data opririi adminstrării

2. Pentru ce a fost administrat medicamentul suspectat:

3. Alte medicamente administrate concomitent (inclusiv vaccinuri, medicamente eliberate fără prescripție medicală, suplimente alimentare)

Alte medicamente	Doza zilnică	Calea de adm.	De la data	Până la data:	Pentru ce a fost utilizat

4. Medicamentul suspectat a fost utilizat în conformitate cu informaţiile din Prospect?

DA ☐ NU ☐

5. Simbolul ▼ apare în Prospectul medicamentului suspectat?

DA ☐ NU ☐

6. Alte informaţii importante (alte afecțiuni, alergii, dacă ați mai utilizat în trecut acest medicament)

IV.* Informaţii despre dumneavoastră, persoana care completează această fișă de reacţie adversă (pot raporta reacții adverse pacienții, persoanele care asigură îngrijirea pacienților, reprezentanții legali):

Nume, prenume: _____

Adresa: _____ Cod postal: _____

Nr. de telefon: _____ Adresa email: _____

Precizați care este relația dumneavoastră cu pacientul

*** Vă rugăm semnaţi şi dataţi acest formular (Sunt de acord ca Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale să mă contacteze în vederea obţinerii de informaţii suplimentare despre reacţia adversă suspectată, dacă este necesar)**

DATA		**SEMNĂTURA**	

HOTĂRÂREA

Nr. 12/26.02.2015

referitoare la adoptarea Ghidului de bună practică de farmacovigilenţă, Modulul II – Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se adoptă Ghidul de bună practică de farmacovigilenţă, Modulul II – Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXA
la HCS nr. 12/26.02.2015

GHID DE BUNĂ PRACTICĂ DE FARMACOVIGILENŢĂ (GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICE - GVP)

Modulul II – DOSARUL STANDARD AL SISTEMULUI DE FARMACOVIGILENŢĂ (Rev 1)

Data intrării in vigoare: 12 aprilie 2013

Prezentul ghid reprezintă o traducere adaptată a Ghidului EMA/816573/2011 Rev 1, referitor la buna practică de farmacovigilenţă (GVP), Modulul II – Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă.

Cuprins

Abrevieri …… 3
II.A. Introducere……...……..... 4
II.B. Structuri şi procese……...…… 5
II.B.1. Obiective……..……5
II.B.2. Autorizare şi menţinere……... 6
II.B.2.1. Rezumatul sistemului de farmacovigilenţă al solicitantului 6
II.B.2.2. Locul unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă…..8
II.B.2.3. Înregistrarea……...…….9
II.B.2.4. Transferul de responsabilităţi referitoare la dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă (DSSF)……...…….. 9
II.B.3. Reprezentarea sistemelor de farmacovigilenţă……10
II.B.4. Informaţii incluse în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă……13
II.B.4.1. Secţiunea DSSF referitoare la persoana calificată responsabilă cu farmacovigilenţa (PCFV)…….……...13
II.B.4.2. Secţiunea DSSF referitoare la structura organizatorică a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă…….…….. 14
II.B.4.3. Secţiunea DSSF cu privire la sursele de date de siguranţă…….…..15
II.B.4.4. Secţiunea DSSF referitoare la sisteme şi baze de date computerizate……. 16
II.B.4.5. Secţiunea DSSF referitoare la procesele de farmacovigilenţă……. 17
II.B.4.6. Secţiunea DSSF referitoare la performanţa sistemului de farmacovigilenţă… 18
II.B.4.7. Secţiunea DSSF referitoare la sistemul de calitate……..…… 19
II.B.4.8. Anexa la DSSF……..……... 21
II.B.5 Controlul modificărilor, registru, versiuni şi arhivare……. 23
II.B.6. Prezentarea dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă……. 25
II.B.6.1. Format şi concepţie grafică……..…… 25
II.C. Funcţionarea reţelei UE……...…….. 28
II.C.1. Responsabilităţi……..…… 28
II.C.1.1. Deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă şi solicitanţii……... 28
II.C.1.2. Autorităţile naţionale competente……. 29
II.C.1.3. Agenţia Europeană a Medicamentului (EMA)……. 30
II.C.2. Accesibilitatea dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă……...…..31
II.C.3. Transparenţă……...……31

Abrevieri

ANMDM = Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale
CE = Comisia Europeană
DAPP = Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
DSSF = Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă
EMA = Agenţia Europeană a Medicamentului
PCFV = Persoana calificată responsabilă cu farmacovigilenţa
REG = Regulamentului (CE) nr. 726/2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea şi supravegherea medicamentelor de uz uman
şi veterinar şi de instituire a unei Agenţii Europene pentru Medicamente, cu modificările şi completările ulterioare
RI = Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 privind desfăşurarea activităţilor de farmacovigilenţă prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 şi în Directiva 2001/83/CE
RICS = Raportul individual al cazului privind siguranţa
RCP = Rezumatul caracteristicilor produsului
RPAS = Raportul periodic actualizat referitor la siguranţă
SEE = Spaţiul Economic European
UE = Uniunea Europeană

II.A. Introducere

Obligaţia legală a deţinătorilor de autorizaţie de punere pe piaţă referitoare la menţinerea unui dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă (DSSF) şi de punere a acestuia la dispoziţie, la cerere, a fost introdusă prin Directiva 84/2010/UE de modificare a Directivei 83/2001/CE [considerentele (7) şi (35), articolul 23(4), articolul 104(3) litera(b)] şi Regulamentul (UE) nr. 1235/2010 de modificare a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 [considerentele (22) şi (25), articolul 16(4), în vederea armonizării şi consolidării activităţilor de farmacovigilenţă la nivelul UE].
Definiţia dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă este prevăzută la articolul 695, (28[1]d) din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, iar cerinţele minime privind conţinutul şi menţinerea acestuia sunt stabilite prin prevederile Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 privind desfăşurarea activităţilor de farmacovigilenţă prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 şi în Directiva 2001/83/CE (referirea la Regulamentul de punere în aplicare este notată ca RI). Cerinţele detaliate prevăzute prin Regulamentul de punere în aplicare al Comisiei sunt sprijinite în continuare de recomandările formulate în acest modul de bună practică de farmacovigilenţă.

Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să se găsească fie la locul din UE în care se desfăşoară activităţile principale de farmacovigilenţă ale deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, fie la locul din UE în care persoana calificată responsabilă cu farmacovigilenţa îşi desfăşoară activitatea [RI, art. 7(1)].
Una dintre cerinţele incluse în cererea de autorizaţie de punere pe piaţă se referă la prezentarea către autorităţile competente a unui rezumat al informaţiilor referitoare la sistemul de farmacovigilenţă. Acest rezumat include informaţii cu privire la locul în care este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă (vezi II.B.2.1).

Nu există nicio cerinţă referitoare la modificările care privesc schimbările operate în conţinutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă.

Acest modul oferă recomandări detaliate privind cerinţele referitoare la dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, inclusiv menţinerea şi conţinutul acestuia, precum şi documentele asociate care trebuie înaintate către autorităţile competente, prevederi aplicabile începând cu luna iulie 2012, în timpul perioadei de tranziţie [conform prevederilor articolului 2 din Directiva 84/2010 (Dispoziţii tranzitorii) şi articolului 3 din Regulamentul (UE) nr. 1235/2010], şi ulterior anului 2015.

II.B. Structuri şi procese

Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă constituie o obligaţie legală în UE. Prezentul ghid priveşte cerinţele referitoare la dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă şi se aplică tuturor medicamentelor autorizate în UE, indiferent de procedura de autorizare pentru punerea pe piaţă. Prevederile referitoare la conţinutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă şi la gestionarea acestuia se aplică indiferent de structura organizatorică a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, inclusiv oricărei subcontractări sau delegări de activităţi, oricare ar fi locul de desfăşurare. Indiferent de locul în care se desfăşoară alte activităţi, reşedinţa persoanei calificate responsabile cu farmacovigilenţa (PCFV), locul în care îşi îndeplineşte sarcinile, precum şi locul în care se găseşte dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să se afle pe teritoriul UE. Ca urmare a acordurilor referitoare la Spaţiul Economic European (SEE), PCFV poate avea reşedinţa şi îşi poate desfăşura activitatea şi în Norvegia, Islanda sau Liechtenstein. Conţinutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să reflecte

disponibilitatea la nivel global a informaţiilor de siguranţă referitoare la medicamentele autorizate în UE, cu date despre sistemul de farmacovigilenţă care să nu se limiteze numai la activităţi desfăşurate la nivel local sau regional.

II.B.1. Obiective

Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să descrie sistemul de farmacovigilenţă şi să susţină/să documenteze conformitatea acestuia cu cerinţele. Pe lângă îndeplinirea cerinţelor referitoare la dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă prevăzute în legislaţie şi în recomandările pe această temă, DSSF contribuie totodată şi la planificarea şi efectuarea corespunzătoare de audituri de către solicitantul de autorizaţie de punere pe piaţă, la îndeplinirea responsabilităţilor de supraveghere care revin PCFV, precum şi la realizarea de inspecţii sau alte verificări ale complianţei de către autorităţile naţionale competente. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă oferă o imagine de ansamblu asupra sistemului de farmacovigilenţă, acesta putând fi solicitat şi evaluat de către autorităţile naţionale competente în cadrul procesului de autorizare de punere pe piaţă sau în perioada post-autorizare.
Prin crearea şi menţinerea dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi PCFV au posibilitatea să:

- se asigure de implementarea unui sistem de farmacovigilenţă, în conformitate cu cerinţele;
- confirme aspectele privind conformitatea în raport cu sistemul;
- obţină informaţii cu privire la deficienţele din sistem sau la nerespectarea cerinţelor;
- obţină informaţii cu privire la riscurile sau eşecul efectiv în desfăşurarea unor aspecte specifice ale activităţii de farmacovigilenţă.

Utilizarea acestor informaţii contribuie la gestionarea adecvată a sistemului de farmacovigilenţă şi la optimizarea acestuia.

Cerinţele referitoare la depunerea la autoritatea competentă/autorităţile competente a unui rezumat al sistemului de farmacovigilenţă al deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, alcătuirea conţinutului dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă şi istoricul modificărilor, permit coordonarea, în mod corespunzător, a inspecţiilor efectuate de către Agenţia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency=EMA), precum şi planificarea şi desfăşurarea eficace a inspecţiilor de către autorităţile naţionale competente, printr-o metodă de abordare bazată pe evaluarea riscurilor.

Responsabilităţile care revin deţinătorului şi solicitantului de autorizaţie de punere pe piaţă, autorităţilor naţionale competente şi EMA în ceea ce priveşte dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă sunt prezentate în detaliu în secţiunea C (vezi II.C.1.).

II.B.2. Autorizare şi menţinere

II.B.2.1. Rezumatul sistemului de farmacovigilenţă al solicitantului

Articolul 702(4)(k) din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, prevede includerea în modulul 1.8.1 al dosarului de cerere de autorizare de punere pe piaţă a unui rezumat al sistemului de farmacovigilenţă al solicitantului, care să cuprindă următoarele elemente:
- dovada că solicitantul dispune de serviciile unei persoane calificate responsabile cu farmacovigilenţa;
- statele membre în care persoana calificată îşi are reşedinţa şi îşi desfăşoară activitatea;
- datele de contact ale persoanei calificate;

- declaraţie pe propria răspundere care să arate că solicitantul dispune de mijloacele necesare pentru îndeplinirea sarcinilor şi responsabilităţilor enumerate la capitolul IX;
- indicarea adresei unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă pentru medicamentul în cauză.

S-a renunţat la obligaţia ca fiecare cerere de autorizare pentru punere pe piaţă depusă să fie însoţită de descrierea detaliată a sistemului de farmacovigilenţă. Pentru noile solicitări, în cerere trebuie inclus rezumatul sistemului de farmacovigilenţă.

În conformitate cu prevederile articolului 16 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 şi ale articolului 728 din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, modificările aduse informaţiilor sau documentelor menţionate în rezumatul sistemului de farmacovigilenţă al solicitantului se depun în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 şi ghidurile asociate.

Solicitanţii şi deţinătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă emise în baza procedurilor simplificate pentru medicamentele din plante cu utilizare tradiţională nu sunt obligaţi să prezinte un rezumat al sistemului de farmacovigilenţă, acestora revenindu-le însă obligaţia punerii în aplicare a unui sistem de farmacovigilenţă şi a elaborării, menţinerii şi prezentării, la cerere, a unui dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă.

În ceea ce priveşte alte medicamente din plante, care nu intră în domeniul de aplicare a autorizării pentru utilizare tradiţională, există obligaţia de punere în aplicare a unui sistem de farmacovigilenţă, precum şi de elaborare, menţinere şi prezentare la cerere a unui dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă, precum şi de prezentare a unui rezumat al sistemului de farmacovigilenţă.

Medicamentelor homeopate autorizate prin procedură simplificată nu li se aplică obligaţia de punere în aplicare a unui sistem de farmacovigilenţă, de menţinere şi prezentare, la cerere, a unui dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă, precum şi de prezentare a unui rezumat al sistemului de farmacovigilenţă.

Altor medicamente homeopate, care nu intră în domeniul de aplicare a autorizării simplificate, li se aplică obligaţia de punere în aplicare a unui sistem de farmacovigilenţă, de elaborare, menţinere şi prezentare, la cerere, a unui dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă, precum şi de prezentare a unui rezumat al sistemului de farmacovigilenţă.

II.B.2.2. Locul unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă

Indiferent de formatul în care este elaborat (pe hârtie sau pe suport electronic), dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să se afle pe teritoriul UE, fie la locul de desfăşurare a activităţilor principale de farmacovigilenţă, fie la locul în care îşi desfăşoară activitatea persoana calificată responsabilă cu farmacovigilenţa [RI, art. 7(1)]. Ca urmare a acordurilor referitoare la Spaţiul Economic European (SEE), DSSF se poate afla şi în Norvegia, Islanda sau Liechtenstein.

Detaliile referitoare la locul unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie introduse în dicţionarul extins de medicamente EudraVigilance (Extended Eudravigilance Medicinal Product Dictionary –XEVMPD), iar orice modificare a locului de păstrare se anunţă imediat la EMA, în vederea introducerii informaţiei respective în XEVMPD şi pe portalul web european pentru medicamente, menţionat la articolul 26(1) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, cu modificările şi completările ulterioare [RI, art. 4(4), REG

art. 57(2)(c)] (referitor la recomandările de transmitere electronică a informaţiilor despre medicamente, vezi ghidul Eudravigilance şi website-ul EMA). Informaţiile despre localizarea DSSF constau dintr-o adresă a unui birou al deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă sau al unui terţ aflat sub contract. În cazul în care dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă este păstrat în format electronic, acesta trebuie să se afle într-un loc care să permită accesul direct la datele stocate, pentru îndeplinirea acestei obligaţii fiind suficiente din punct de vedere practic stabilirea şi furnizarea unei adrese electronice [RI, art. 7(3)].
La stabilirea locului principal de desfăşurare a activităţii de farmacovigilenţă, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie să aibă în vedere locul cel mai relevant din UE pentru sistemul de farmacovigilenţă ca întreg, deoarece importanţa relativă a activităţilor specifice poate varia în funcţie de medicamente şi poate fluctua pe termen scurt. Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie să deţină o justificare corespunzătoare pentru decizia referitoare la alegerea locului unde este păstrat DSSF. În situaţia în care principalele activităţi se desfăşoară în afara UE, sau în cazul în care nu se poate stabili un loc principal, locaţia o constituie implicit locul în care funcţionează PCFV.

II.B.2.3. Înregistrarea

Toate dosarele standard ale sistemelor de farmacovigilenţă trebuie înregistrate în XEVMPD. Dat fiind faptul că în XEVMPD trebuie să figureze datele corecte referitoare la locul de păstrare a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă [RI, art. 4 (4)], DAPP are obligaţia să actualizeze baza de date în ceea ce priveşte locul în care se găseşte dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă pentru fiecare medicament în parte, imediat după modificarea informaţiilor.
La momentul depunerii cererii de autorizare pentru punerea pe piaţă, solicitantul trebuie să transmită electronic informaţiile privind localizarea dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă, în formatul convenit, conform prevederilor capitolului IV, articolul 26, paragraful 1(a) din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012, şi ulterior să includă în cerere numărul de referinţă al dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă, care constituie codul unic atribuit dosarului standard de către sistemul Eudravigilance (EV) în momentul prelucrării în cadrul XEVPRM (recomandările privind transmiterea electronică de informaţii despre medicamente sunt publicate pe website-ul EMA). La acordarea autorizaţiei, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă realizează legătura dintre dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă şi codul/codurile din dicţionarul EVMPD a/ale medicamentului.

Transmiterea de informaţii referitoare la locul unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă în alt moment decât cel de depunere a unei cereri de autorizare pentru punere pe piaţă sau de reînnoire a autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie să se realizeze conform prevederilor Regulamentului (CE) nr. 1234/2008 şi ale ghidurilor asociate. Pentru facilitarea transmiterii de informaţii referitoare la amplasamentul dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă pentru mai multe medicamente în cadrul aceluiaşi sistem de farmacovigilenţă (prevăzute, prin urmare, cu un dosar standard comun al sistemului de farmacovigilenţă), variaţiile respective se pot grupa.

II.B.2.4. Transferul de responsabilităţi referitoare la dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă

Sistemul de farmacovigilenţă se poate modifica în timp. Transferul sau delegarea de responsabilităţi şi activităţi referitoare la dosarul standard trebuie susţinute cu documente justificative (vezi secţiunile II.B.4.2. şi II.B.4.8.) şi gestionate astfel încât să asigure îndeplinirea de către deţinătorul respectiv de autorizaţie de punere pe piaţă a tuturor responsabilităţilor care îi revin. Dat fiind faptul că o anumită PCFV poartă responsabilitatea pentru sistemul de farmacovigilenţă, modificările operate în dosarul standard al sistemului de

farmacovigilenţă trebuie anunţate şi PCFV, astfel încât să sprijine exercitarea autorităţii acesteia în ceea ce priveşte optimizarea sistemului.
PCFV trebuie anunţată prompt cu privire la următoarele tipuri de modificări:
• actualizarea dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă sau a locului de păstrare a acestuia, informaţii transmise şi autorităţilor competente;
• adăugarea de acţiuni corective şi/sau preventive în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă (de exemplu, ca urmare a unor audituri şi inspecţii). Totodată, PCFV trebuie să aibă posibilitatea să acceseze informaţii referitoare la eventuale abateri de la procesele definite în sistemul de management al calităţii sistemului de farmacovigilenţă;
• modificări de conţinut care îndeplinesc criteriile pentru supervizarea adecvată a sistemului de farmacovigilenţă (în ceea ce priveşte capacitatea, funcţionarea şi conformitatea acestuia);
• modificări ale modalităţilor de punere a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă la dispoziţia autorităţilor competente;
• transferul de servicii importante de farmacovigilenţă către un terţ (de exemplu, externalizarea elaborării rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa - RPAS);
• includerea unor medicamente în sistemul de farmacovigilenţă de care este responsabilă PCFV;
• modificări în ceea ce priveşte medicamentele existente, care ar putea necesita o schimbare sau creşterea volumului de muncă în legătură cu activitatea de farmacovigilenţă, ca de exemplu noi indicaţii, studii sau adăugarea de noi teritorii de piaţă.
Orice PCFV trebuie să-şi exprime în scris şi în mod explicit acceptul pentru următoarele modificări:
• Transferul de responsabilitate pentru un sistem de farmacovigilenţă către o altă PCFV. PCFV trebuie să aibă posibilitatea să se asigure şi să verifice faptul că informaţiile conţinute în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă constituie o reflectare corectă şi la zi a sistemului de farmacovigilenţă de care răspunde (vezi Modulul I).

II.B.3. Reprezentarea sistemelor de farmacovigilenţă
Conform definiţiei de la articolul art. 695(28d) din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să descrie sistemul de farmacovigilenţă specific unuia sau mai multor medicamente ale unui deţinător de autorizaţie de punere pe piaţă. Dacă este cazul, pentru diferite categorii de medicamente, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă poate aplica sisteme de farmacovigilenţă separate. Fiecare astfel de sistem trebuie descris într-un dosar standard separat al sistemului de farmacovigilenţă. Dosarele respective se referă cumulativ la toate medicamentele pentru care deţinătorul posedă autorizaţie de punere pe piaţă eliberată în conformitate cu prevederile Legii 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare sau cu dispoziţiile Regulamentului (CE) nr. 726/2004.
• Se anticipează existenţa situaţiei în care un singur deţinător de autorizaţie de punere pe piaţă poate deţine mai multe sisteme de farmacovigilenţă, ca de exemplu, sisteme specifice pentru diferite tipuri de produse (vaccinuri, produse medicale de îngrijire etc.), precum şi posibilitatea ca sistemul de farmacovigilenţă să includă produse aparţinând mai multor deţinători de autorizaţie de punere pe piaţă. În oricare dintre aceste cazuri, trebuie să existe un dosar standard unic şi specific al sistemului de farmacovigilenţă, permiţându-se astfel descrierea fiecărui sistem.
• În conformitate cu prevederile art. 702 şi art. 815 Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, ca responsabil de crearea şi menţinerea sistemului de farmacovigilenţă descris în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă se desemnează o singură PCFV.
• În cazul în care mai mulţi deţinători de autorizaţii de punere pe piaţă deţin acelaşi sistem de farmacovigilenţă, fiecare dintre aceştia răspunde de asigurarea existenţei unui dosar standard al

sistemului de farmacovigilenţă, care să descrie sistemul de farmacovigilenţă aplicat medicamentelor proprii.
Pentru un medicament specific/medicamente specifice, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă poate delega prin acord scris (de exemplu, către un partener de autorizare sau contractant) o parte sau întreaga activitate de farmacovigilenţă de care răspunde deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă respectiv. În acest caz, dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă al deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă poate face trimitere la totalitatea sau la o parte a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă gestionat de sistemul părţii căreia i s-a delegat activitatea, conform unui acord privind accesul deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă şi al autorităţilor la informaţiile conţinute în sistemul respectiv.
Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie să fie în măsură să asigure conţinutul dosarului/dosarelor de referinţă în ceea ce priveşte sistemul de farmacovigilenţă aplicabil propriului medicament/propriilor medicamente. Activităţile de menţinere a statutului accesibil şi actualizat al dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă pot fi delegate.
• Dacă este cazul, se poate furniza în anexă o listă cu toate dosarele standard ale sistemului de farmacovigilenţă deţinute de acelaşi deţinător de autorizaţie de punere pe piaţă (vezi secţiunea II.B.4.8) [RI, art. 3(7)]; această prevedere se referă şi la localizarea acestora, la detalii cu privire la PCFV responsabilă(e) şi medicamentul relevant/medicamentele relevante.
• În rezumatul informaţiilor transmis autorităţilor competente nu se pot menţiona mai multe adrese pentru un singur dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă. Pentru respectarea prevederii articolului 702(4) din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare (şi ale XEVMPD), trebuie transmisă adresa locului în care este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, care poate fi adresa unui birou din UE în care se efectuează principalele activităţi de farmacovigilenţă ale deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă sau locul în care îşi desfăşoară activitatea persoana calificată responsabilă cu farmacovigilenţa.
Această adresă poate diferi de cea a solicitantului/deţinătorului de autorizaţie de punere pe piaţă, putând reprezenta, de exemplu, un alt birou al deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă sau biroul în care se desfăşoară principalele activităţi ale terţului contractant.
• De asemenea, detaliile introduse în XEVMPD referitoare la PCFV, aferente unui medicament, se pot referi la o PCFV răspunzătoare prin contract de sistemul de farmacovigilenţă pentru un anumit medicament şi nu neapărat la o PCFV angajată direct de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă.
• În cazul delegării activităţilor asociate cu sistemul de farmacovigilenţă şi dosarului standard al acestuia, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă are responsabilitatea finală în ceea ce priveşte sistemul de farmacovigilenţă, transmiterea de informaţii cu privire la locul de păstrare a dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, la menţinerea şi la furnizarea acestuia, la cerere, către autorităţile competente [RI, art. 6]. Trebuie să existe acorduri scrise detaliate, în care să se prezinte rolurile şi responsabilităţile referitor la conţinutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă, la transmiterea şi gestionarea acestuia şi care să dirijeze desfăşurarea activităţii de farmacovigilenţă în conformitate cu cerinţele legale [RI, art. 6].
• În situaţia sistemelor comune de farmacovigilenţă, partenerilor li se recomandă să convină cu privire la modalitatea reciprocă de menţinere a secţiunilor relevante din propriile dosare standard ale sistemului de farmacovigilenţă. Accesul tuturor deţinătorilor de autorizaţie de punere pe piaţă la dosarul standard aplicabil al sistemului de farmacovigilenţă, precum şi punerea acestuia la dispoziţia autorităţilor competente trebuie definite prin acorduri scrise. Este esenţial ca deţinătorul/deţinătorii de autorizaţie de punere pe piaţă să poată obţine asigurarea că sistemul de farmacovigilenţă utilizat pentru propriile medicamente este adecvat şi conform.

II.B.4. Informaţii incluse în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă
Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să conţină cel puţin toate

documentele enumerate la articolul 2 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012.
Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să cuprindă documente care descriu sistemul de farmacovigilenţă. Conţinutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să reflecte disponibilitatea globală a datelor de siguranţă ale medicamentele autorizate în UE. Conţinutul trebuie organizat astfel încât să permită parcurgerea eficientă a documentului şi să respecte sistemul modular descris mai jos şi să conţină secţiunile şi rubricile Anexe descrise la secţiunea. II.B.6.1. Conform principiului de bază al organizării conţinutului dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă, secţiunile principale conţin informaţii esenţiale pentru descrierea sistemului de farmacovigilenţă. Pentru descrierea completă a sistemului, sunt necesare informaţii detaliate, care se pot modifica frecvent, motiv pentru care acestea trebuie menţionate şi incluse în anexe. Secţiunea II.B.5 prezintă controlul modificărilor conţinutului.

Este acceptat faptul că, în situaţia în care nicio autorizaţie de punere pe piaţă (şi în consecinţă, dosar standard) nu a fost acordată anterior în UE, există date care nu se pot furniza iniţial, ca de exemplu, informaţiile de conformitate. În astfel de cazuri, se descrie ceea ce se intenţionează să se pună în practică.

II.B.4.1. Secţiunea DSSF referitoare la persoana calificată responsabilă de farmacovigilenţă
Conform art. 702(4)(k) din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, datele de contact ale PCFV trebuie incluse în cererea de autorizaţie de punere pe piaţă şi/sau în XEVMPD.
Informaţiile referitoare la PCFV prevăzute în DSSF [RI, art. 2(1)] trebuie să facă referire la următoarele:
• descrierea responsabilităţilor care garantează că persoana calificată are suficientă autoritate asupra sistemului de farmacovigilenţă, în scopul promovării, menţinerii şi optimizării conformităţii;
• scurt *curriculum vitae* cu informaţii de bază referitoare la rolul de persoană calificată responsabilă cu farmacovigilenţa, inclusiv dovada de înregistrare în baza de date Eudravigilance;
• detalii de contact;
• detalii referitoare la modalitatea de înlocuire aplicabilă în absenţa persoanei calificate responsabile cu farmacovigilenţa;
• informaţii referitoare la persoana de contact pentru probleme de farmacovigilenţă, în cazul nominalizării unei astfel de persoane la nivel naţional, în conformitate cu articolul 815(5) din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, inclusiv datele de contact.

Anexele trebuie să cuprindă şi o listă de activităţi delegate de către persoana calificată responsabilă cu farmacovigilenţa (vezi II.B.4.8.), care să evidenţieze activităţile delegate şi persoanele cărora le sunt delegate, incluzând accesul la o persoană cu calificare medicală, dacă este cazul [Modulul I şi RI, art.10(1)]. Această listă poate fi furnizată sub formă de copie a unui document de procedură, cu condiţia acoperirii conţinutului necesar.

Detaliile furnizate cu referire la PCFV trebuie să menţioneze şi calificările PCFV, experienţa şi afilierile relevante din punctul de vedere al farmacovigilenţei (inclusiv înscrierea în Eudravigilance). Datele de contact furnizate se referă la nume, adresă poştală, numere de telefon şi fax şi adresă de e-mail; acestea reprezintă adresa obişnuită de la locul de muncă al PCFV, putând fi, prin urmare, alta decât adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă. În cazul în care PCFV este angajata unui terţ, chiar şi în cazul în care adresa obişnuită de la locul

de muncă al PCFV este un birou al deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, se precizează acest lucru, precum şi numele companiei angajatoare a PCFV.

II.B.4.2. Secţiunea DSSF referitoare la structura organizatorică a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Trebuie furnizată o prezentare a structurii organizatorice a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, relevante pentru sistemul de farmacovigilenţă. Prezentarea respectivă trebuie să ofere o privire clară de ansamblu asupra companiei/companiilor implicate, a departamentelor principale de farmacovigilenţă şi a relaţiei/relaţiilor dintre organizaţii şi unităţile operaţionale relevante ale acestora în vederea îndeplinirii obligaţiilor de farmacovigilenţă, cu includerea terţilor.

Concret, dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să prezinte:

• structura organizatorică a deţinătorului/deţinătorilor de autorizaţie de punere pe piaţă, cu menţionarea poziţiei PCFV în organizaţie.

• locul/locurile de realizare a activităţilor de farmacovigilenţă referitoare la: colectarea rapoartelor individuale de caz privind siguranţa, evaluarea acestora, introducerea cazurilor în baza de date de siguranţă, elaborarea rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa, detectarea şi analiza de semnal, gestionarea planului de management al riscului, gestionarea studiilor pre- şi post-autorizare, precum şi gestionarea variaţiilor de siguranţă la termenii autorizaţiei de punere pe piaţă referitoare la aspecte particulare ale medicamentului [RI, art. 2(2)].

Diagramele pot fi deosebit de utile; trebuie să fie precizate numele departamentului sau terţului în cauză.

<u>Activităţi delegate</u>

După caz, dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, trebuie să conţină o descriere a activităţilor şi/sau serviciilor delegate referitor la îndeplinirea obligaţiilor de farmacovigilenţă [RI, art. 2(6)] şi anume: acorduri cu alte părţi indiferent de ţară, la nivel mondial, şi după caz, privind sistemul de farmacovigilenţă aplicat medicamentelor autorizate în UE.

Se evidenţiază legăturile cu alte organizaţii, precum acordurile de punere pe piaţă în parteneriat şi de contractare a activităţilor de farmacovigilenţă. Este necesară o prezentare a naturii contractelor şi acordurilor referitoare la îndeplinirea obligaţiilor de farmacovigilenţă, precum şi a locului de desfăşurare a acestora. Pentru realizarea acestei cerinţe, se poate utiliza un format de listă/tabel din care să reiasă părţile implicate, rolurile asumate şi medicamentul/ medicamentele şi teritoriile în cauză. Lista trebuie structurată în funcţie de: furnizori de servicii (de exemplu, informaţii medicale, auditori, furnizori de programe de sprijin pentru pacienţi, gestionarea datelor din studii etc.), acorduri comerciale (distribuitori, parteneri de autorizare, parteneri de comercializare etc.), precum şi alţi furnizori de servicii tehnice (ca de exemplu, gestionare de sisteme informatice etc.). Acordurile contractuale individuale trebuie puse la dispoziţia autorităţilor naţionale competente şi EMA, la cerere, sau în timpul inspecţiei şi auditului, iar lista respectivă trebuie prevăzută în anexe (vezi secţiunea II.B.4.8.).

II.B.4.3. Secţiunea DSSF cu privire la sursele de date de siguranţă

Descrierea principalelor unităţi de colectare a datelor de siguranţă trebuie să includă toate părţile responsabile, la nivel global, de colectare a rapoartelor de caz solicitate şi spontane referitoare la medicamentele autorizate în UE.

Această prevedere se referă şi la site-urile de informare medicală, precum şi birourile afiliate şi poate fi realizată prin prezentarea unei liste care să menţioneze ţara, natura activităţii şi medicamentul/medicamentele (în cazul în care activitatea este specifică unui anumit medicament) şi să indice un punct de contact (adresă, număr de telefon şi adresă de e-mail) pentru locul respectiv. Lista poate fi inclusă în anexele dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă. Secţiunea referitoare la contracte şi acorduri trebuie să cuprindă şi informaţii

referitoare la terţi (parteneri de autorizare sau acorduri locale cu privire la distribuţie/punere pe piaţă) (vezi secţiunile II.B.4.2. şi II.B.4.8.).

Se pot folosi diagrame de flux care să indice etapele principale, termenele şi părţile implicate. Indiferent de forma de prezentare, din descrierea procesului privind RICS pornind de la colectare şi până la raportarea către autorităţile competente, trebuie să reiasă departamentele şi/sau terţii implicaţi.

În vederea inspecţiei şi auditului sistemului de farmacovigilenţă, printre surse se enumeră datele provenite din studii (studii de orice tip, registre, studii de supraveghere sau programe de sprijin finanţate de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă) prin care ar putea fi raportate RICS-urile. În sprijinul efectuării de inspecţii, audituri şi activităţi de supraveghere a PCFV, DAPP trebuie să fie în măsură să elaboreze şi să pună la dispoziţie o listă de astfel de surse. În scopul armonizării, se recomandă ca lista să fie completă în ceea ce priveşte medicamentele autorizate în UE, indiferent de indicaţie, formă de prezentare sau cale de administrare. Lista trebuie să prezinte, la nivel mondial, informaţiile referitoare la starea fiecărui studiu/program, ţara/ţările în care se aplică, medicamentul/medicamentele şi obiectivul principal. În elaborarea listei, trebuie făcută diferenţa între studiile intervenţionale şi cele non-intervenţionale, iar lista trebuie structurată în funcţie de substanţa activă. Lista trebuie să fie completă, cuprinzând toate studiile/programele şi trebuie să includă studiile/programele aflate în curs de desfăşurare precum şi studiile/programele finalizate în ultimii doi ani; aceasta poate fi prevăzută într-o anexă sau furnizată separat.

II.B.4.4. Secţiunea DSSF referitoare la sisteme şi baze de date computerizate
Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să precizeze locaţia, funcţionalitatea şi responsabilitatea pentru funcţionarea sistemelor şi bazelor de date informatizate utilizate pentru primirea, colectarea, înregistrarea şi raportarea informaţiilor de siguranţă şi să furnizeze o evaluare a capacităţii acestora de a corespunde scopului dorit [RI, art. 2(3)].
În cazul utilizării mai multor sisteme/baze de date informatice, aplicabilitatea acestora în realizarea activităţilor de farmacovigilenţă trebuie descrisă în aşa fel încât să ofere o imagine clară asupra gradului de informatizare a sistemului de farmacovigilenţă. Totodată, trebuie precizată situaţia validării aspectelor cheie ale funcţionalităţii sistemului informatic. Se furnizează în acelaşi timp şi un rezumat al prevederilor referitoare la controlul schimbării, natura testelor, procedurile de înlocuire şi repertoarele de date electronice, cu rol vital în vederea respectării obligaţiilor de farmacovigilenţă şi se descrie natura documentelor disponibile la care se face referire. În cazul sistemelor bazate pe format hârtie (sistemul electronic fiind utilizat numai pentru transmiterea în regim de urgenţă a RICS), trebuie descrisă modalitatea de gestionare a datelor, precum şi mecanismele utilizate pentru asigurarea integrităţii şi accesibilităţii datelor de siguranţă, cu accent special pe modalitatea de colectare a informaţiilor cu privire la reacţiile adverse la medicamente.

II.B.4.5. Secţiunea DSSF referitoare la procesele de farmacovigilenţă
Un element esenţial al oricărui sistem de farmacovigilenţă îl constituie existenţa procedurilor scrise. În Modulul I se prezintă setul minim de proceduri scrise pentru activităţile de farmacovigilenţă. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să furnizeze o descriere a documentaţiei procedurale disponibile (proceduri standard de operare, manuale, la nivel naţional şi/sau global etc.), natura datelor deţinute (de exemplu, tipul de date de caz reţinute pentru RICS), indicând totodată modalitatea de păstrare a evidenţelor (de exemplu, bază de date de siguranţă, fişă de hârtie la locul de primire).
Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să includă o descriere a procesului, a modalităţii de manipulare a datelor şi înregistrărilor în activitatea de farmacovigilenţă, care să facă referire la următoarele aspecte:

• monitorizarea continuă a profilului beneficiu-risc al produsului, rezultatul evaluării şi procesul de luare a deciziilor privind măsurile adecvate care se impun (generarea de semnal, detectare şi evaluare). Activitatea de monitorizare poate include şi instituirea unei serii de proceduri şi instrucţiuni scrise cu privire la rezultatele monitorizării bazei de date de siguranţă, interacţiunile cu departamentele clinice etc.;
• sistemul/sistemele de management al riscului şi monitorizarea rezultatelor măsurilor de reducere la minimum a riscurilor; în acest domeniu pot fi implicate mai multe departamente, interacţiunile dintre acestea trebuind definite prin proceduri sau acorduri scrise;
• colectarea, colaţionarea, urmărirea, evaluarea şi raportarea RICS; procedurile aplicate în acest domeniu trebuie să specifice nivelul realizării activităţilor (la nivel local sau global);
• dacă este cazul, planificarea, elaborarea şi depunerea RPAS (vezi Modulul VII);
• comunicarea problemelor de siguranţă către consumatori, profesioniştii din domeniul sănătăţii şi autorităţile competente;
• implementarea variaţiilor de siguranţă la rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) şi prospect; procedurile trebuie să facă referire atât la comunicarea internă, cât şi la cea externă [RI, art. 2(4)].
În fiecare zonă, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie să fie în măsură să furnizeze dovezi referitoare la existenţa unui sistem de susţinere a unor procese adecvate şi prompte de luare a deciziilor şi de acţiune.
Descrierea respectivă trebuie însoţită de lista proceselor menţionate la articolul 11(1) din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012, secţiunea referitoare la gestionarea conformităţii, precum şi a interfeţelor cu alte funcţii. Interfeţele cu alte funcţii pot include, dar nu sunt limitate la, rolurile şi responsabilităţile PCFV, răspunsul la solicitările de informaţii din partea autorităţilor competente, de cercetare a literaturii, de control al modificării bazei de date de siguranţă, acorduri de schimb de date de siguranţă, arhivarea datelor de siguranţă, auditarea activităţilor de farmacovigilenţă, de control al calităţii şi de instruire. Lista respectivă poate fi prevăzută la anexe şi trebuie să ofere informaţii referitoare la numărul de referinţă al documentului procedural, titlul, data intrării în vigoare şi tipul de document (pentru toate procedurile standard de operare, instrucţiuni de lucru, manuale etc.). Procedurile care aparţin furnizorilor de servicii şi altor terţi trebuie clar indicate. În ciuda faptului că, de obicei, nu este necesară o listă cu documentele referitoare la procedurile specifice locale/naţionale, există state în care aceasta poate fi solicitată totuşi. Utilizarea sau nu a unor proceduri specifice locale în unele ţări trebuie specificată clar (alături de numele ţărilor în care se aplică).

II.B.4.6. Secţiunea DSSF referitoare la performanţa sistemului de farmacovigilenţă
Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să conţină dovezi ale monitorizării permanente a performanţei sistemului de farmacovigilenţă, referitoare inclusiv la conformitatea principalelor rezultate ale activităţii de farmacovigilenţă. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă include o descriere a metodelor de monitorizare aplicate, conţinând minimum următoarele:
• o explicaţie a modalităţii de evaluare a raportării corecte a RICS. În anexă, trebuie furnizate figuri/grafice care să demonstreze respectarea termenului de raportare de 15 zile, respectiv 90 de zile pe parcursul anului precedent;
• o descriere a sistemului de măsurare folosit pentru monitorizarea calităţii documentelor transmise şi activităţii de farmacovigilenţă, inclusiv informaţii de la autorităţile competente privitoare la calitatea activităţii de raportare a RICS, RPAS sau altor documente transmise;
• o prezentare generală a termenelor de raportare a RPAS către autorităţile competente din UE (anexa trebuie să reflecte cele mai recente cifre utilizate de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pentru evaluarea conformităţii);
• o privire de ansamblu asupra metodelor folosite pentru asigurarea respectării termenelor pentru depunerea de cereri de variaţie pe motive de siguranţă, comparativ cu termenele

utilizate la nivel intern şi de autorităţile competente, inclusiv urmărirea variaţiilor de siguranţă identificate ca necesare, dar care urmează să fie transmise;
• dacă este cazul, o imagine de ansamblu referitoare la respectarea angajamentelor conform planului de management al riscului sau a altor obligaţii sau condiţii de autorizare de punere pe piaţă, relevante din punctul de vedere al farmacovigilenţei.

Obiectivele performanţei sistemului de farmacovigilenţă trebuie descrise şi explicate. În anexa dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie furnizată o listă cu indicatorii de performanţă [RI, art. 3(6) şi art. 9], alături de rezultatele măsurătorilor performanţei.

II.B.4.7. Secţiunea DSSF referitoare la sistemul de calitate
Trebuie prevăzută o descriere a sistemului de management al calităţii, care să facă referire la structura organizatorică şi la aplicarea principiilor calităţii în activitatea de farmacovigilenţă, şi anume:

Controlul documentelor şi evidenţelor
Se furnizează o descriere a modalităţilor de arhivare a versiunilor electronice şi/sau pe hârtie ale dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă, precum şi o prezentare generală a procedurilor aplicate altor înregistrări şi documente referitoare la sistemul de calitate şi farmacovigilenţă (vezi şi Modulul I).

Documente de procedură
• O descriere generală a tipurilor de documente folosite în farmacovigilenţă (standarde, proceduri de operare, instrucţiuni de lucru etc.), aplicabilitatea diferitelor documente în cadrul organizaţiei, la nivel global, regional sau local, precum şi controalele aplicate gradului de accesibilitate,implementare şi menţinere al acestora.
• Informaţii cu privire la sistemele de documentare aplicate documentelor de procedură relevante aflate sub controlul unor părţi terţe.
Trebuie oferită şi o listă de proceduri şi procese specifice referitoare la activităţile de farmacovigilenţă şi interfeţele cu alte funcţii, cu detalii privind modul de accesare a procedurilor [IR, art. 2(5)(a)]; secţiunea II.B.4.5 oferă recomandări detaliate referitoare la includerea acesteia.

Instruire
• O descriere a modalităţii de gestionare a resurselor pentru desfăşurarea activităţilor de farmacovigilenţă:
- organigrama cu specificarea numărului de persoane (cu echivalent de normă întreagă) implicate în efectuarea activităţilor de farmacovigilenţă, care poate fi inclusă în secţiunea care descrie structura organizatorică (vezi secţiunea II.B.4.3);
• Informaţii referitoare la locaţia în care este amplasat personalul (aspect descris în secţiunile II.B.4.2 şi II.B.4.3), în funcţie de care se menţionează locaţiile în raport cu organizarea de activităţi specifice de farmacovigilenţă, atât în DSSF cât şi în anexele care cuprind lista de contacte referitoare la locaţiile folosite drept surse de date de siguranţă. Cu toate acestea, trebuie prevăzută o descriere, care să prezinte organizaţia care asigură instruirea în raport cu informaţiile despre personal şi locaţie;
• O descriere sumară a conceptului de instruire, inclusiv o trimitere la dosarele de instruire aflate în locul respectiv.
Personalul trebuie instruit corespunzător în vederea desfăşurării activităţilor conexe domeniului de farmacovigilenţă (prin „personal” înţelegându-se nu numai personalul din cadrul departamentelor de farmacovigilenţă, ci şi orice persoană care poate să primească rapoarte de siguranţă).

Activitatea de audit

Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să cuprindă informaţii referitoare la auditul sistemului calităţii specific activităţilor de farmacovigilenţă. Trebuie prevăzută o descriere a modalităţii de abordare a planificării auditului sistemului de farmacovigilenţă, precum şi a mecanismului de raportare, cu precizarea termenelor, alături de lista actuală a auditurilor programate şi finalizate cu privire la sistemul de farmacovigilenţă, prevăzută în anexa menţionată în secţiunea II.B.4.8. [RI, art. 3(5)]. Această listă trebuie să descrie data/datele (de efectuare a acţiunii şi de raportare), domeniul de aplicare şi gradul de finalizare a auditurilor efectuate asupra furnizorilor de servicii, activităţilor specifice de farmacovigilenţă sau locurilor în care se realizează activităţile de farmacovigilenţă şi interfeţele operaţionale ale acestora, relevante pentru îndeplinirea obligaţiilor prevăzute în Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, pe o perioadă de cinci ani consecutiv.

Totodată, dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să conţină şi o referire la auditurile finalizate cu constatări importante, ceea ce implică menţionarea constatărilor corespunzătoare criteriilor UE de tipul „neconformităţi majore” sau „neconformităţi critice” (vezi Modulul IV).

Raportul de audit trebuie documentat în cadrul sistemului de calitate, pentru dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă fiind suficientă o scurtă descriere a acţiunii/acţiunilor corective şi/sau preventive, asociate cu constatările importante, data identificării şi data/datele de soluţionare anticipată/anticipate, cu referire la raportul de audit şi planul documentat/ planurile documentate de acţiuni corective şi preventive.

În anexă, în lista de audituri efectuate, trebuie indicate cele asociate cu constatări nerezolvate din dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să păstreze documentaţia referitoare la neconformitatea respectivă, precum şi acţiunile corective şi preventive asociate până la implementarea completă a măsurilor corective şi/sau preventive (neconformitatea nu este eliminată decât cu condiţia demonstrării sau verificării independente a aplicării de acţiuni corective şi/sau realizării unei optimizări suficiente [Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, art. 815(2)]. De aceea, adăugarea, modificarea sau eliminarea unor astfel de constatări trebuie consemnată în jurnal.

Ca modalitate de gestionare a sistemului de farmacovigilenţă, şi ca bază de audit sau inspecţie, dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să descrie şi procesul de înregistrare, gestionare şi rezolvare a neconformităţilor de la sistemul de calitate. Totodată, dosarul standard trebuie să justifice cu documente şi abaterile de la aplicarea procedurilor de farmacovigilenţă, impactul şi gestionarea acestora până la soluţionare [RI, art. 4(3)]. Acest lucru poate fi documentat sub forma unei liste, cu referire la un raport de neconformitate, la data acestuia şi la procedura în cauză.

II.B.4.8. Anexa DSSF

Anexa dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să includă următoarele documente:

• O listă a medicamentelor la care face referire dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, inclusiv denumirea medicamentului, denumirea substanţei/substanţelor active şi statul membru/statele membre în care este valabilă autorizaţia de punere pe piaţă [RI, art. 3];

Lista medicamentelor autorizate în UE trebuie să includă şi numărul/ numerele autorizaţiei/autorizaţiilor, precum şi următoarele, pentru fiecare autorizaţie:

- tipul de procedură de autorizare şi numărul de procedură (de exemplu, medicamente autorizate prin procedură centralizată, autorizate prin procedură naţională, inclusiv cele autorizate prin procedurile de recunoaştere mutuală sau descentralizată);
- statul Raportor sau de Statul Membru de Referinţă;

- prezenţa pe piaţa UE;
- alte regiuni (din afara UE) în care medicamentul este autorizat sau se află pe piaţă.

Lista trebuie structurată în funcţie de substanţa activă şi dacă este cazul, trebuie să indice tipul de cerinţe de monitorizare a siguranţei, specifice medicamentului [de exemplu, măsuri de reducere la minimum a riscurilor cuprinse în planul de management al riscurilor sau prevăzute, ca şi condiţii, în autorizaţia de punere pe piaţă, periodicitatea nestandardizată a RPAS, menţionarea procedurii de arbitraj în temeiul articolului 31 al Directivei 83/2001/CE (art. 739 din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare), sau includerea în lista prevăzută la articolul 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004]. Informaţiile rezultate din monitorizare pot fi furnizate sub formă de listă suplimentară.
În ceea ce priveşte autorizaţiile de punere pe piaţă cuprinse în alt sistem de farmacovigilenţă (situaţie determinată, de exemplu, de faptul că DAPP deţine mai multe sisteme de farmacovigilenţă sau de existenţa unor acorduri cu terţi referitoare la delegarea sistemului), în anexe trebuie făcută referire şi la dosarul/dosarele standard suplimentar/suplimentare al/ale sistemului de farmacovigilenţă, sub forma unei liste separate, astfel încât, pentru un sigur DAPP, întregul portofoliul de medicamente să poată fi asociat cu setul de dosare standard ale sistemului de farmacovigilenţă.
În cazul sistemelor comune de farmacovigilenţă, trebuie incluse toate medicamentele care folosesc sistemul respectiv de farmacovigilenţă, astfel încât să fie disponibilă întreaga listă de medicamente intrate sub incidenţa dosarului standard. Listele de medicamente pot fi prezentate separat, organizate în funcţie de DAPP. Alternativ, se poate folosi o singură listă, completată cu numele DAPP pentru fiecare medicament sau se poate prevedea o notă separată care să descrie medicamentul/medicamentele şi DAPP implicat/implicaţi;
• O listă de reguli şi proceduri scrise în scopul respectării prevederilor articolului 11(1) din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 [RI, art. 3];
• O listă a acordurilor contractuale referitoare la activităţile delegate, care să includă medicamentele şi teritoriul/teritoriile în cauză, în conformitate cu prevederile articolului 6(2) din Regulamentul de punere în aplicare nr. 520/2012 (vezi II.B.4.3.) [IR, art. 3];
• O listă de sarcini delegate de PCFV [RI, art. 3];
• O listă a tuturor auditurilor finalizate, pe o perioadă de cinci ani, precum şi o listă a programului de audit [IR, art. 3];
• Dacă este cazul, o listă a indicatorilor de performanţă, în conformitate cu prevederile articolului 9 din Regulamentul de punere în aplicare nr. 520/2012 [RI, art. 3];
• Dacă este cazul, o listă cu alte dosare standard ale sistemului de farmacovigilenţă deţinute de către acelaşi titular de autorizaţie de punere pe piaţă [RI, art. 3];

Această listă cuprinde numărul/numerele dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă, precum şi numele DAPP al PCFV responsabile pentru sistemul de farmacovigilenţă utilizat. În cazul gestionării sistemului de farmacovigilenţă de către un terţ care nu este deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă, trebuie inclus şi numele furnizorului de servicii.
• Un jurnal în conformitate cu prevederile articolului 5(4) din Regulamentul de punere în aplicare nr. 520/2012 [RI, art. 3] precum şi alte documente de control al modificărilor trebuie incluse, după caz.
Modificările justificate cu documente trebuie să specifice cel puţin data, persoana responsabilă pentru operarea modificării respective şi natura modificării [RI, art. 5(4)].

II.B.5 Controlul modificărilor, jurnalul, versiuni şi arhivare
Deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă trebuie să pună în aplicare sisteme de control al modificărilor şi să deţină procese solide care să le asigure permanenta informare cu privire la schimbările relevante, în scopul menţinerii corespunzătoare a dosarului standard al sistemului

de farmacovigilenţă. Autorităţile competente pot solicita informaţii cu privire la modificările importante operate la nivelul sistemului de farmacovigilenţă, precum, dar fără a se limita la:
• modificări operate la nivelul bazei/bazelor de date de siguranţă pentru farmacovigilenţă, printre care se poate enumera modificarea bazei de date ca atare sau a bazelor de date asociate, statutul validării bazei de date, precum şi informaţiile referitoare la datele transferate sau migrate;
• modificarea modalităţii de furnizare a unor servicii de farmacovigilenţă importante, cu referire, în special, la acordurile contractuale majore cu privire la raportarea datelor de siguranţă;
• schimbări organizatorice precum preluări, fuziuni, locurile de desfăşurare a activităţilor de farmacovigilenţă sau delegarea/transferul activităţii de gestionare a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă.
În scopul controlului modificărilor (în jurnal), acestea sunt justificate cu documente în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, iar PCFV trebuie să fie ţinută întotdeauna la curent cu modificările respective.
Modificările operate în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie înregistrate, astfel încât să existe un istoric al modificărilor (cu specificarea datei şi naturii modificării); modificările operate în DSSF trebuie înregistrate în jurnalul menţionat la articolul 5(4) din Regulamentul de punere în aplicare nr. 520/2012. În jurnal trebuie înregistrate modificări descriptive ale conţinutului dosarului standard.

Istoricul modificărilor informaţiilor din anexe poate avea statut de solicitare „la cerere”, caz în care jurnalul ar urma să indice data revizuirii conţinutului DSSF şi/sau a actualizării/actualizărilor anexei, istoricul modificărilor operate în conţinutul anexei fiind şi acesta actualizat. Printre informaţiile cuprinse în anexe şi supuse unei actualizări periodice (ca de exemplu, listele de medicamente sau listele de proceduri standard de operare sau cifrele referitoare la conformitate) se pot enumera rezultatele provenite de la sisteme controlate (precum sistemele de management al documentelor electronice sau bazelor de date de reglementare).
Versiunile mai vechi ale unor astfel de conţinuturi pot fi gestionate în afara conţinutului dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă în sine, cu condiţia menţinerii istoricului modificărilor şi a punerii acestuia la dispoziţia autorităţilor competente şi EMA, la cerere. În cazul în care dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă nu a fost solicitat sau a rămas neschimbat o perioadă de timp (ca de exemplu, în cazul în care modificarea conţinutului anexelor este gestionată în afara dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă), se recomandă efectuarea unei revizuiri periodice.
Deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă trebuie să se asigure de îndeplinirea obligaţiilor privind furnizarea la timp a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă. Trebuie reţinut totodată că PCFV trebuie să aibă acces la informaţiile actuale şi exacte cu privire la sistemul de farmacovigilenţă, ceea ce implică, prin urmare, accesul permanent la dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, inclusiv la informaţiile din anexe (fie prin accesul la dosarul standard de farmacovigilenţă în sine, fie la sistemele utilizate pentru generarea conţinutului anexei).

Deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă trebuie să fie în măsură să justifice modalitatea de abordare şi să dispună de proceduri de control a documentelor, cu scopul de a gestiona dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă. Ca fundament pentru audituri şi inspecţii, dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă oferă o descriere a sistemului de farmacovigilenţă la momentul respectiv; însă poate fi necesară şi înţelegerea modului de funcţionare a acestuia şi a domeniului de aplicare a sistemului de farmacovigilenţă în trecut.
Modificările operate în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să explice şi sistemele de farmacovigilenţă comune şi activităţile delegate. În vederea asigurării punerii

integrale în aplicare a controlului modificărilor, este necesară menţinerea unei evidenţe a datei şi naturii observaţiilor referitoare la modificările operate, care să se afle la dispoziţia autorităţilor competente, PCFV şi terţilor relevanţi.

Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie întreţinut într-o manieră care să asigure lizibilitatea şi accesibilitatea acestuia [RI, art. 5 şi art. 7].

II.B.6. Prezentarea Dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă
PCFV trebuie să aibă acces permanent la dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă [RI, art. 7(2)], iar autorităţile competente trebuie să aibă acces la cerere [REG art. 16(4), Legea 95/2006, art. 728(4), RI, art. 7].
Informaţiile trebuie să fie succinte, corecte şi să reflecte sistemul actual, ceea ce impune, indiferent de formatul dosarului, posibilitatea de actualizare a informaţiilor şi de revizuire a acestora, la nevoie, în vederea reflectării experienţei acumulate, progresului tehnic şi ştiinţific şi a modificărilor cerinţelor legislative [RI, art. 4(1)].
Cu toate că articolul 728(4) din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, prevede obligaţia DAPP de a prezenta documentul în termen de 7 zile de la formularea solicitării de către autoritatea competentă, DAPP trebuie să conştientizeze faptul că autorităţile competente pot solicita şi acces imediat la dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă la locul declarat sau la locul în care se află PCFV (dacă este diferit).

II.B.6.1. Format şi concepţie grafică
Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă poate fi păstrat în format electronic, cu condiţia punerii la dispoziţia autorităţilor competente, la cerere, a unui exemplar tipărit, prezentat într-un mod uşor de consultat [RI, art. 5(3)]. Indiferent de format, dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să fie lizibil, complet, furnizat într-o manieră care să asigure accesibilitatea întregii documentaţii şi să permită trasabilitatea completă a modificărilor operate. Prin urmare, pentru asigurarea controlului adecvat asupra conţinutului şi pentru atribuirea de responsabilităţi specifice referitoare la gestionarea dosarului sistemului de farmacovigilenţă în ceea ce priveşte controlul modificărilor şi arhivarea, poate fi adecvată restricţionarea accesului la dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă.

Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie elaborat în limba engleză (cu excepţia cazului în care deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă deţine autorizaţie într-un singur stat membru, caz în care dosarul poate fi elaborat în limba oficială a UE pentru teritoriul respectiv), ordonat în concordanţă cu capitolele descrise în acest modul [RI, art. 5] şi să permită parcurgerea uşoară a conţinutului. În general, documentele încorporate trebuie evitate. Se recomandă utilizarea semnelor electronice de carte şi a opţiunii de căutare electronică. Documentele precum copiile declaraţiilor sau acordurilor semnate trebuie incluse ca anexe şi descrise în cuprins.
Documentele şi informaţiile specifice din dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie prezentate cu următoarele rubrici, şi în cazul versiunii tipărite, în ordinea prezentată mai jos.
Pagina de însoţire cuprinde:
• numărul unic al dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă, atribuit de sistemul EV la prelucrarea XEVPRM în XEVMPD.
• numele DAPP, numele DAPP angajator al PCFV responsabile de sistemul de farmacovigilenţă (dacă aceasta diferă), precum şi numele companiei terţe angajatoare a PCFV (dacă este cazul).

• Numele altor/altui DAPP implicat/implicaţi (partajarea sistemului de farmacovigilenţă).
• Lista de dosare standard ale sistemului de farmacovigilenţă pentru DAPP (privind medicamentele asociate cu alt sistem de farmacovigilenţă)
• Data pregătirii/ultima actualizare.

Rubricile folosite în secţiunea II.B.4 trebuie utilizate pentru conţinutul principal al dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă. Conţinutul minim necesar al anexelor este prezentat în secţiunea II.B.4.8; în anexe se pot include informaţii suplimentare, cu condiţia respectării cerinţelor referitoare la conţinutul secţiunilor principale (II.B.1 - 7). În continuare, se prezintă amplasarea conţinutului în anexe; marcatorii constituie descrieri de conţinut posibil (şi nu rubricile necesare):

Persoana calificată responsabilă cu farmacovigilenţa, Anexa A
• Lista de sarcini delegate de către PCFV sau documentul de procedură aplicabil;
• Curriculum vitae al PCFV şi documentele asociate;
• Detalii de contact în plus faţă de cele conţinute în XEVMPD, dacă este cazul;

Structura organizatorică a DAPP, Anexa B
• Listele de contracte şi acorduri;

Surse de date de siguranţă, Anexa C
• Listele împreună cu descrierea surselor datelor de siguranţă, ca de exemplu, contacte ale afiliaţilor şi terţilor;

Sisteme şi baze de date computerizate, Anexa D

Procesul de farmacovigilenţă şi proceduri scrise, Anexa E
• Lista documentelor de procedură

Performanţa sistemului de farmacovigilenţă, Anexa F
• Liste de indicatori de performanţă;
• Rezultatele actuale ale evaluării performanţei în raport cu indicatorii.

Sistemul de calitate, Anexa G
• Programe de audit;
• Lista de audituri efectuate şi finalizate.

Medicamente, Anexa H
• Lista/listele de medicamente acoperite de sistemul de farmacovigilenţă;
• Orice observaţii cu privire la DAPP, pentru fiecare medicament în parte.

Controlul documentelor şi evidenţelor, Anexa I
• Jurnalul;
• Documentaţie referitoare la istoricul modificărilor conţinutului din anexă, organizat în conformitate cu anexele A-H şi conţinutul acestora, în cazul în care nu sunt prevăzute în anexa relevantă în sine.
• Documentaţie de sprijin pentru observaţii şi semnături cu privire la dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, după necesitate. În cazul lipsei conţinutului pentru o anumită anexă, nu este necesară includerea unei pagini goale de conţinut şi cu titlul; cu toate acestea, anexele furnizate trebuie să poarte numele indicat în formatul descris. De exemplu, titlul „Anexa E” nu trebuie modificat în „Anexa D” dacă nu s-a constituit o anexă privitoare la sistemele şi bazele informatice de date, la anexa D respectivă făcându-se pur şi simplu

menţiunea „neutilizat” în cuprins, astfel încât destinatarii dosarului sistemului de farmacovigilenţă să se asigure că lipsa conţinutului este intenţionată.

II.C. Funcţionarea reţelei UE

II.C.1. Responsabilităţi

II.C.1.1. Deţinătorii şi solicitanţii de autorizaţii de punere pe piaţă

Deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă trebuie să deţină un sistem de farmacovigilenţă pentru asigurarea monitorizării şi supravegherii unuia sau mai multor medicamente. Totodată, aceştia sunt responsabili şi pentru instituirea şi menţinerea unui dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă, care să funcţioneze ca evidenţă a sistemului de farmacovigilenţă existent cu privire la unul sau mai multe medicamente autorizate [Legea 95/2006 art. 728(4), art. 815(3)(b), REG art. 16(4)]. În conformitate cu prevederile articolelor 702 şi 815 din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, responsabilitatea elaborării şi menţinerii sistemului de farmacovigilenţă descris în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă revine unui PCFV unic desemnat.
La momentul iniţial al cererii pentru autorizarea de punere pe piaţă, solicitanţii trebuie să deţină o descriere a sistemului de farmacovigilenţă, ca evidenţă a sistemului care urmează să fie implementat şi să funcţioneze la momentul acordării autorizaţiei de punere pe piaţă şi al punerii medicamentului pe piaţă. În cursul evaluării unei cereri de autorizare pentru punerea pe piaţă, aplicantului i se poate solicita să prezinte o copie a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă pentru evaluare.

Solicitantul/Deţinătorul de autorizaţie de punere pe piaţă este responsabil de stabilirea dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă într-o ţară din UE (la sediul oricărui deţinător de autorizaţie de punere pe piaţă sau la sediul partenerului contractual al acestuia, inclusiv la sediul unui contractant sau partener de punere pe piaţă) precum şi de înregistrarea locului unde este păstrat dosarul standard în cererea de autorizaţie de punere pe piaţă (după caz) transmisă autorităţilor competente şi înregistrată în XEVMPD. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să descrie sistemul de farmacovigilenţă în vigoare la momentul respectiv. Se pot introduce şi informaţii referitoare la elemente ale sistemului care urmează să fie implementate, însă acestea trebuind descrise clar ca fiind planificate şi nu stabilite sau curente.
Elaborarea dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă, menţinerea sa la zi şi păstrarea accesibilităţii acestuia (permanent disponibil pentru audit şi inspecţie) şi prezentarea acestuia către autorităţile competente, pot fi externalizate către un terţ, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă păstrându-şi însă responsabilitatea finală pentru conformitatea dosarului cu cerinţele legale.
În cazul schimbării PCFV şi a datelor de contact aferente sau a locului unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie să prezinte o cerere/cereri corespunzătoare de variaţie către autorităţile competente naţionale sau EMA, după caz. Totodată, deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă sunt responsabili şi de anunţarea imediată a EMA referitor la modificarea datelor aferente PCFV şi a detaliilor adresei dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă, astfel încât să se permită actualizarea corespunzătoare de către EMA a bazei de date Eudravigilance menţionate la articolul 24(1) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 precum şi în caz de necesitate, a portalului web european pentru medicamente [RI, art. 4(4)].

II.C.1.2. Autorităţile naţionale competente

Autorităţile naţionale competente au obligaţia de a supraveghea sistemele de farmacovigilenţă ale deţinătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă [Directiva 2010/84/UE, considerentul 7]. Această cerinţă presupune evaluarea rezumatului informaţiilor referitoare la sistemul de

farmacovigilenţă, inclus în cererea de autorizare pentru punere pe piaţă. Versiunea completă a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă se poate solicita în orice moment, ca de exemplu, pentru evaluarea descrierii sistemului de farmacovigilenţă al unui solicitant care nu a deţinut anterior autorizaţie de punere pe piaţă în UE, în cazul unor probleme specifice constatate la sistemul de farmacovigilenţă şi/sau la profilul de siguranţă al medicamentelor, precum şi în cadrul pregătirii pentru inspecţie (vezi Modulul III).
Informaţiile referitoare la modificările efectuate în rezumatului informaţiilor sau în conţinutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă sunt utilizate şi ca bază de informare pentru planificarea şi desfăşurarea inspecţiilor.
În cazul medicamentelor autorizate centralizat, autoritatea de supraveghere este statul membru în care se află dosarul standard [Regulamentul (CE) nr. 726/2004, considerentul 22, articolul 18(3)].
În ceea ce priveşte sistemele de farmacovigilenţă care includ medicamente autorizate centralizat, precum şi medicamente autorizate prin procedură naţională, inclusiv cele autorizate prin procedură de recunoaştere mutuală sau procedură descentralizată, sistemul de farmacovigilenţă este supravegheat de autorităţile naţionale competente, în cooperare cu autoritatea de supraveghere şi EMA. În cazul sistemelor de farmacovigilenţă care nu includ medicamente autorizate centralizat, fiecare autoritate competentă naţională rămâne responsabilă pentru supravegherea sistemului de farmacovigilenţă, aceasta trebuind să coopereze cu celelalte autorităţi competente naţionale în vederea reducerii la minimum a posibilităţii de dublare a efortului în realizarea aceluiaşi obiectiv.
Autorităţile naţionale competente fac schimb de informaţii cu privire la sistemele de farmacovigilenţă şi folosesc informaţiile pentru programele naţionale de inspecţii bazate pe risc.
Inspectorii autorităţilor naţionale competente raportează cazurile de nerespectare a cerinţelor legislaţiei şi ghidurilor în vigoare, precum şi nerespectarea cerinţelor referitoare la dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă şi la sistemul de farmacovigilenţă (vezi Modulul III).

II.C.1.3. Agenţia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA)
Pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată, EMA coordonează inspecţiile efectuate la deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă sau la furnizorii de servicii ai acestora. Supravegherea sistemului de farmacovigilenţă se bazează pe locul unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, iar autoritatea de supraveghere este statul membru în care se găseşte dosarul standard [Regulamentul (CE) nr. 726/2004, art. 18(3)]. În scopul îndeplinirii rolului de coordonare care îi revine, EMA poate solicita dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă.
Principala responsabilitate a Agenţiei în ceea ce priveşte dosarele standard ale sistemului de farmacovigilenţă o constituie menţinerea bazelor de date la nivel european, transmiterea de informaţii şi coordonarea activităţilor la nivelul întregii UE.
În acest sens, EMA, în colaborare cu statele membre şi Comisia Europeană, este responsabilă de instituirea şi menţinerea portalului web european privind medicamentele, pentru transmiterea de informaţii privind medicamentele autorizate în Uniunea Europeană [Regulamentul (CE) nr. 726/2004, art. 26]. EMA gestionează lista de medicamente descrisă la articolul 57 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, care oferă un mecanism practic de menţinere a informaţiilor actualizate referitoare la locul unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, la datele de contact ale PCFV şi medicamentele relevante din punctul de vedere al sistemului de farmacovigilenţă, descrise în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă. Lista adreselor dosarelor standard ale sistemului de farmacovigilenţă în UE este publică, prin intermediul portalului web [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 art. 26(1)(e)].

II.C.2. Accesibilitatea dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă
Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie menţinut actualizat şi permanent disponibil PCFV [RI, art. 4(1) şi art7(2)]. De asemenea, trebuie să fie disponibil în permanenţă şi pentru inspecţii, în locul în care se păstrează (locul declarat), indiferent dacă este vorba despre o inspecţie anunţată în avans sau neanunţată [RI, art. 7(3)].
În conformitate cu articolul 815(3) litera(b) din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii cu modificările şi completările ulterioare, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie să păstreze şi să pună la dispoziţie, la cerere, o copie a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă. Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie să prezinte copia în termen de 7 zile de la primirea solicitării din partea unei autorităţi naţionale competente sau a EMA. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă se prezintă în format electronic uşor lizibil sau pe hârtie, structurat clar.
În situaţia utilizării aceluiaşi dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă de către mai mulţi deţinători de autorizaţie de punere pe piaţă (al utilizării unui sistem comun de farmacovigilenţă), dosarul standard respectiv al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să fie accesibil fiecărui deţinător, astfel încât oricare dintre aceştia să poată prezenta dosarul autorităţilor competente, la cerere, în termen de şapte zile [Legea 95/2006, art. 728(4), RI, art. 7(4)].

Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă nu trebuie solicitat, în mod obişnuit, pe durata evaluării cererilor noi de autorizare de punere pe piaţă (în etapa de pre-autorizare, de exemplu) acesta putând însă fi solicitat ad-hoc, în special, în cazul implementării sistemelor noi de farmacovigilenţă sau al identificării unor probleme de siguranţă specifice medicamentului ori a unor probleme de respectare a cerinţelor de farmacovigilenţă.

II.C.3. Transparenţă
În scopul asigurării transparenţei şi comunicării, informaţiile referitoare la locul unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie puse la dispoziţia publicului prin intermediul portalului web al EMA [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 art. 26].

HOTĂRÂREA

Nr. 13/26.02.2015

referitoare la aprobarea versiunii în limba română a Termenilor Standard aprobaţi de Comisia Farmacopeii Europene pentru căi şi metode de administrare şi pentru formele farmaceutice dozate cu administrare auriculară, nazală, oftalmică, bucofaringiană şi orală

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă versiunea în limba română a Termenilor Standard aprobaţi de Comisia Farmacopeii Europene (şi care se regăsesc în *baza de date a Directoratului European pentru Calitatea Medicamentului – EDQM, complet revizuită, versiunea 14 noiembrie 2014*) pentru căi şi metode de administrare şi pentru formele farmaceutice dozate cu administrare auriculară, nazală, oftalmică, bucofaringiană şi orală, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

		CAI SI METODE DE ADMINISTRARE			
Nr. CRT	**Status**	**Termen standard**		**Definitie**	
		Engleza	**Romana**		
1	Curent	***Auricular use***	***Administrare auriculară***	administrarea unui medicament in ureche	
2	Curent	***Buccal use***	***Administrare bucală***	administrarea unui medicament in cavitatea bucală (intre obraz şi gingie), pentru obtinerea unui efect sistemic	
3	Curent	***Cutaneous use***	***Administrare cutanată***	administrarea unui medicament pe piele şi/sau pe plăgile cutanate şi/sau pe unghii şi/sau pe păr, în vederea obţinerii unui efect local	
4	Curent	***Dental use***	***Administrare dentară***	administrarea unui medicament pe şi /sau in interiorul dinţilor, pe si/ sau în jurul nervilor dentari	
5	Curent	***Endocervical use***	***Administrare endocervicală***	administrarea unui medicament la nivelul colului uterin	
6	Curent	***Endosinusial use***	***Administrare endosinusală***	administrarea unui medicament în sinusuri, în vederea obţinerii unui efect local	
7	Curent	***Endotracheopulmonary use***	***Administrare endotraheopulmonară***	administrarea unui medicament în trahee şi/sau bronhii prin instilaţie (sunt excluse preparatele de inhalat; vezi calea inhalatorie).	
8	Curent	***Epidural use***	***Administrare epidurală***	injectarea unui medicament în spaţiul epidural	
9	Curent	***Epilesional use***	***Administrare lezională***	administrarea unui medicament pe o leziune	
10	Curent	***Extraamniotic use***	***Administrare extraamniotică***	injectarea unui medicament între corion şi amnios	

11	Curent - Nou	***Extracorporeal use***	***Administrare extracorporală***	administrarea unui medicament in afara organismului
12	Curent	***Gastric use***	***Administrare gastrică***	administrarea unui medicament in stomac prin utilizarea unui dispozitiv adecvat
13	Curent	***Gastroenteral use***	***Administrare gastrointestinală***	administrarea unui medicament în stomac sau in tractul gastrointestinal, utilizând un dispozitiv adecvat. Se utilizează numai atunci când termenii "administrare gastrică" sau ,, administrare intestinală" nu se aplica
14	Curent	***Gingival use***	***Administrare gingivală***	administrarea unui medicament pe gingie
15	Curent	***Haemodialysis***	***Hemodializă***	epurarea sângelui utilizând o membrană semipermeabilă
16	Curent	***Implantation***	***Implantare***	Insertia unui implant sau a unui tesut viu echivalent intr-un tesut viu
17	Curent	***Infiltration***	***Infiltratie***	metoda de administrare, de obicei prin injectare, prin care un lichid trece intr-un tesut tinta
18	Curent	***Inhalation use***	***Administrare prin inhalare***	administrarea unui medicament la nivelul aparatului respirator prin inhalare, în vederea obţinerii unui efect sistemic sau local în tractul respirator inferior; sunt excluse calea de administrare nazală şi endotraheopulmonară
19	Curent	***Intestinal use***	***Administrare intestinală***	administrarea unui medicament în intestin (duoden, jejun, ileon si colon) cu ajutorul unui dispozitiv adecvat. Calea gastrointestinala este exclusă
20	Curent	***Intraamniotic use***	***Administrare intraamniotică***	injectarea unui medicament în cavitatea amniotică
21	Curent	***Intraarterial use***	***Administrare intraarterială***	injectarea unui medicament într-o arteră
22	Curent	***Intraarticular use***	***Administrare intraarticulară***	injectarea unui medicament într-o cavitate articulară
23	Curent	***Intrabursal use***	***Administrare intrabursală***	injectarea unui medicament în burse şi tendoane

24	Curent	***Intracameral use***	***Administrare intracamerală***	administrarea unui medicament direct in camera anterioară a ochiului
25	Curent	***Intracardiac use***	***Administrare intracardiacă***	injectarea unui medicament în muşchiul cardiac şi/sau în cavitatea cardiacă
26	Curent	***Intracartilaginous use***	***Administrare intracartilaginoasa***	administrarea unui medicament in cartilaj
27	Curent	***Intracavernous use***	***Administrare intracavernoasă***	injectarea unui medicament în corpul cavernos
28	Curent	***Intracerebral use***	***Administrare intracelebrală***	administrarea unui medicament direct în ţesutul cerebral
29	Curent	***Intracervical use***	***Administrare intracervicală***	injectarea unui medicament în colul uterin (cervix)
30	Curent - Nou	***Intracholangiopancreatic use***	***Administrare intracolangiopancreatică***	injectarea unui medicament in canalul biliar, de exemplu in canula introdusa in Ampula lui Vater (deschiderea comuna a celor doua canale), de obicei pentru administrarea unei substante de contrast pentru tehnici precum colangiopancreatografia endoscopica retrograda.
31	Curent	***Intracisternal use***	***Administrare intracisternală***	Administrarea unui medicament in cisterna cerebromedulară (Cisterna Magna).
32	Curent	***Intracoronary use***	***Administrare intracoronariană***	injectarea unui medicament în artera coronară.
33	Curent	***Intradermal use***	***Administrare intradermică***	injectarea unui medicament în derm
34	Curent	***Intradiscal use***	***Administrare intradiscală***	injectarea unui medicament în interiorul discului intervertebral.
35	Curent	***Intraepidermal use***	***Administare intraepidermică***	administrarea unui medicament în epiderm
36	Curent - Nou	***Intraglandular use***	***Administrare intraglandulară***	administrarea unui medicament direct intr-o glanda, de obicei prin injectare. Se va utiliza numai cand termeni mai specifici, precum "administrare intraprostatica" nu se aplica

37	Curent	***Intralesional use***	***Administrare intralezională***	administrarea unui medicament prin injectare sau prin orice alt mijloc direct într-o leziune
38	Curent	***Intralymphatic use***	***Administrare intralimfatică***	injectarea unui medicament într-un vas limfatic
39	Curent	***Intramuscular use***	***Administrare intramusculară***	injectarea unui medicament în ţesutul muscular
40	Curent	***Intraocular use***	***Administrare intraoculară***	administrarea unui medicament în ochi. Termenul "administrare intraoculara" se foloseste numai cand un termen mai specific (de exemplu: "administrare intracamerala" , "administrare intravitroasa") nu se aplica. "Administrarea oftalmica" şi "administrarea subconjunctivală" sunt excluse.
41	Curent	***Intraosseous use***	***Administrare intraosoasă***	administrarea unui medicament în măduva osoasă. Este exclusă "administrarea intrasternală".
42	Curent	***Intrapericardial use***	***Administare intrapericardica***	injectarea unui medicament în pericard
43	Curent	***Intraperitoneal use***	***Administrare intraperitoneală***	injectarea unui medicament în cavitatea peritoneală
44	Curent	***Intrapleural use***	***Administrare intrapleurală***	injectarea unui medicament în cavitatea pleurală
45	Curent - Nou	***Intraportal use***	***Administrare intraportală***	Administrarea prin injectare / perfuzare a unui medicament in vena porta hepatica pentru eliberarea locala in ficat.
46	Curent - Nou	***Intraprostatic use***	***Administrare intraprostatică***	administrarea unui medicament in prostata
47	Curent	***Intrasternal use***	***Administrare intrasternală***	injectarea unui medicament în măduva osoasă a sternului
48	Curent	***Intrathecal use***	***Administrare intratecală***	injectarea unui medicament prin dura mater în cavitatea subarahnoidiană
49	Curent	***Intratumoral use***	***Administrare intratumorală***	**Draft:** injectarea unui medicament intr-o tumora

50	Curent	***Intrauterine use***	***Administrare intrauterină***	administrarea unui medicament în cavitatea uterină
51	Curent	***Intravenous use***	***Administrare intravenoasă***	injectarea unui medicament în venă
52	Curent	***Intravesical use***	***Administrare intravezicală***	administrarea unui medicament în vezica urinară
53	Curent	***Intravitreal use***	***Administrare intravitreana***	administrarea unui medicament în camera vitroasa a ochiului
54	Curent	***Iontophoresis***	***Iontoforeză***	introducerea unei (unor) substante active ionizate prin aplicarea unui Curent electric continuu prin pielea intacta.
55	Curent	***Laryngopharyngeal use***	***Administrare faringolaringiană***	administrarea unui medicament în faringolaringe, în vederea obţinerii unui efect local (anestezicele).
56	Respins	***Nail use***		Termen anulat. Aceasta cale de administrare este acoperita de termenul existent "administrare cutanata". Cand utilizarea este restrictionata la o zona specifica cum ar fi unghiile, acest lucru se va specifica in informatiile despre produs.
57	Curent	***Nasal use***	***Administrare nazală***	administrarea unui medicament în nas, în vederea obţinerii unui efect local sau sistemic; terapia prin inhalare destinata cailor respiratorii inferioare este exclusa; a se vedea calea de administrare prin inhalare
58	Curent	***Ocular use***	***Administrare oftalmică***	administrarea unui medicament pe globul ocular şi/sau conjunctivă
59	Curent	***Oral use***	***Administrare orală***	administrarea unui medicament prin înghiţire
60	Curent	***Oromucosal use***	***Administrare bucofaringiană***	Administrarea unui medicament în cavitatea orală, în vederea obţinerii unui efect local sau sistemic.Termenul "bucofaringian" se foloseste numai cand un termen mai specific (de exemplu: bucal, gingival, sublingual…) nu se aplică; este exclusă administrarea orală (prin inghitire).
61	Curent	***Oropharyngeal use***	***Administrare orofaringiană***	administrarea unui medicament în orofaringe (gât), în vederea obţinerii unui efect local

62	Curent	***Periarticular use***	***Administrare periarticulară***	injectarea unui medicament în jurul articulaţiei
63	Curent	***Perineural use***	***Administrare perineurală***	injectarea unui medicament in imediata vecinatate a unuia sau mai multor nervi
64	Curent	***Periodontal use***	***Administrare periodontală***	administrarea unui medicament in spatiul dintre dinte si gingie
65	Curent	***Periosseous use***	***Administrare periosoasă***	administrarea unui medicament pe sau în jurul osului
66	Curent - Nou	***Peritumoral use***	***Administrare peritumorală***	administrarea unui medicament direct in regiunea care inconjoara o tumora
67	Curent	***Posterior juxtascleral use***	***Administrare juxtascleralăposterioară***	administrarea unui medicament în spaţiul episcleral, adiacent maculei.
68	Curent	***Rectal use***	***Administrare rectală***	administrarea unui medicament în rect, în vederea obţinerii unui efect local sau sistemic
69	Curent - Nou	***Retrobulbar use***	***Administrare retrobulbară***	administrarea uni medicament in spatele globului ocular
70	Curent	***Route of administration not applicable***	***Administrare nespecifică***	Se aplica medicamentelor care nu vin in contact direct cu corpul pacientului, sau sunt administrate in locuri anatomice variate sau nespecifice.
71	Curent	***Skin scarification***	***Administrare prin scarificarea pielii***	administrarea unui medicament prin zgarierea pielii
72	Curent	***Subconjunctival use***	***Administrare subconjunctivală***	injectarea unui medicament sub conjunctivă
73	Curent	***Subcutaneous use***	***Administrare subcutanată***	injectarea unui medicament direct sub piele
74	Curent	***Sublingual use***	***Administrare sublinguală***	administrarea unui medicament sub limbă, în vederea obţinerii unui efect sistemic
75	Curent	***Submucosal use***	***Administrare submucoasă***	Injectarea unui medicament direct sub o mucoasă

76	Curent	***Transdermal use***	***Administrare transdermică***	administrarea unui medicament pe piele, în vederea obţinerii unui efect sistemic, după traversarea barierii pielii.
77	Curent	***Urethral use***	***Administrare uretrală***	administrarea unui medicament în uretră
78	Curent	***Vaginal use***	***Administrare vaginală***	administrarea unui medicament în vagin
		Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);		
		versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.		
		Curent – NOU = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE ,		
		versiunea in limba romana este supusa aprobarii in sedinta CS al ANMDM din 26.02.2015.		
		Retras (in eng ***deprecated***) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;		
		nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.		
		Respins (in eng ***rejected*** **)** = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;		
		este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.		
		In evaluare (in eng ***pending***) = termenul propus este in curs de evaluare de catre *Grupul de lucru pentru TS* al EDQM.		

FORME FARMACEUTICE DOZATE CLASIFICATE DUPA LOCUL DE ADMINISTRARE

FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE AURICULARA

		Termeni standard complet		Mentiuni
Nr. Crt.	**Status**	***engleza***	***romana***	**Definitie**
1	Retras	***Cutaneous/ear drops suspension***	***Picaturi auriculare / cutanate, suspensie***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Ca alternativa se pot utiliza "suspensie cutanata" sau "picaturi auriculare, suspensie" conform APP. Daca este autorizata utilizarea alternativa, se va specifica in PI.
2	Curent	***Ear cream***	***Crema auriculara***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-o crema destinata aplicarii in conductul auditiv extern, cu ajutorul unui tampon impregnat daca este necesar.
3	Curent	***Ear drops, emulsion***	***Picaturi auriculare emulsie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o emulsie destinata aplicarii in conductul auditiv extern. Recipientele multidoza pot fi recipiente picuratoare, sau prevazute cu un sistem de picurare sau picuratorul poate fi livrat separat .
4	In evaluare	***Ear drops, powder for suspension***	***Picaturi auriculare,pulbere pentru suspensie***	Preparat solid constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv pulberi liofilizate, destinate a fi dispersate intr-un lichid specific pentru a obtine o suspensie pentru picaturi auriculare.
5	Curent	***Ear drops, solution***	***Picaturi auriculare, solutie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o solutie apoasa sau uleioasa destinata aplicarii in conductul auditiv extern. Recipientele multidoza pot fi recipiente picuratoare, sau prevazute cu un sistem de picurare sau picuratorul poate fi livrat separat . Preparatul poate fi administrat sub forma de picaturi sau in volume mici.

6	Curent	***Ear drops, suspension***	***Picaturi auriculare, suspensie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o suspensie apoasa sau uleioasa destinata aplicarii in conductul auditiv extern. Recipientele multidoza pot fi recipiente picuratoare, sau prevazute cu un sistem de picurare sau picuratorul poate fi livrat separat . Preparatul poate fi administrat sub forma de picaturi sau in volume mici.
7	Curent	***Ear gel***	***Gel auricular***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-un gel destinat aplicarii in conductul auditiv extern, daca este necesar cu ajutorul unui tampon impregnat cu acest preparat.
8	Curent	***Ear ointment***	***Unguent auricular***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-un unguent destinat aplicarii in conductul auditiv extern, daca este necesar cu ajutorul unui tampon impregnat cu acest preparat.
9	Curent	***Ear powder***	***Pulbere auriculara***	Preparat solid, de obicei multidoza, constand din una sau mai multe pulberi, constituite din una sau mai multe substante active, destinate aplicarii in conductul auditiv extern. Pulberile auriculare se prezinta in recipiente prevazute cu un aplicator potrivit sau un dispozitiv de suflare.
10	Curent	***Ear spray, emulsion***	***Spray auricular, emulsie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, constand dintr-o emulsie destinata aplicarii in conductul auditiv extern prin pulverizare, pentru a obtine un efect local. Spray-urile auriculare se prezinta in recipiente cu pompa de pulverizare sau in recipiente presurizate prevazute cu valva de pulverizare.
11	Curent	***Ear spray, solution***	***Spray auricular, solutie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, constand dintr-o solutie destinata aplicarii in conductul auditiv extern prin pulverizare, pentru a obtine un efect local. Spray-urile auriculare se prezinta in recipiente cu pompa de pulverizare sau in recipiente presurizate prevazute cu valva de pulverizare.
12	Curent	***Ear spray, suspension***	***Spray auricular, suspensie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, constand dintr-o suspensie destinata aplicarii in conductul auditiv extern prin pulverizare, pentru a obtine un efect local. Spray-urile auriculare se prezinta in recipiente cu pompa de pulverizare sau in recipiente presurizate prevazute cu valva de pulverizare.
13	Curent	***Ear stick***	***Creion auricular***	DRAFT: preparat solid unidoza, de obicei de forma conica, destinat introducerii in conductul auditiv extern, unde se topeste sau se dizolva.
14	Curent	***Ear tampon***	***Tampon auricular***	DRAFT: preparat solid unidoza, destinat introducerii in conductul auditiv extern, pentru o perioada de timp limitata. Tamponul auricular consta dintr-un material potrivit impregnat cu o substanta activa.

15	Curent	***Ear wash, emulsion***	***Emulsie pentru spalaturi auriculare***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand de obicei dintr-o emulsie ulei in apa, cu un pH in limite fiziologice. Spalaturile auriculare sunt destinate curatarii conductului auditiv extern.
16	Curent	***Ear wash, solution***	***Solutie pentru spalaturi auriculare***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand de obicei dintr-o solutie apoasa, cu un pH in limite fiziologice. Spalaturile auriculare sunt destinate curatarii conductului auditiv extern.
17	Curent - Nou	***Ear/eye drops, solution***	***Picaturi auriculare / oftalmice, solutie***	Acest termen trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.
18	Curent	***Ear/eye drops, suspension***	***Picaturi auriculare / oftalmice, suspensie***	Acest termen trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.
19	Curent	***Ear/eye ointment***	***Unguent auricular / oftalmic***	Acest termen trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.
20	Curent	***Ear/eye/nasal drops, solution***	***Picaturi auriculare / oftalmice / nazale, solutie***	Acest termen inlocuieste termenul Ear/ eye/ nose drops, solution si trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.
21	Retras	***Ear/eye/nose drops, solution***	***Picaturi auriculare / oftalmice / nazale, solutie***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
22	Curent	***Ear/nasal drops, suspension***	***Picaturi auriculare / nazale, suspensie***	Acest termen trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.

Legenda :

Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);
versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM

Curent – NOU = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE ,
versiunea in limba romana este supusa aprobarii in sedinta CS al ANMDM din 26.02.2015.

Retras (in eng. **deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;**
nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

Respins (in eng. **rejected) = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;**
este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.

In evaluare (in eng**. pending) = termenul propus este in curs de evaluare de catre Grupul de lucru pentru TS al EDQM.**

FORME FARMACEUTICE DOZATE CLASIFICATE DUPA LOCUL DE ADMINISTRARE				
	FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE NAZALA			
		Termen standard complet		Mentiuni
Nr. Crt.	**Status**	**engleza**	**romana**	**Definitie**
1	Retras	***Cutaneous and nasal ointment***	***Unguent cutanat si nazal***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
2	Curent	***Cutaneous/nasal ointment***	***Unguent cutanat / nazal***	Acest termen inlocuieste termenul "Unguent nazal si cutanat "
3	Curent	***Ear/eye/nasal drops, solution***	***Picaturi auriculare / oftalmice / nazale, solutie***	*Acest termen inlocuieste termenul Ear/ eye/ nose drops, solution si trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.*
4	Retras	***Ear/eye/****nose* ***drops, solution***		Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
5	Curent	***Ear/nasal drops, suspension***	***Picaturi auriculare / nazale, suspensie***	*Acest termen trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.*
6	In evaluare	***Endosinusial solution***	***Solutie endosinusala***	Preparat lichid constand dintr-o solutie destinata administrarii in sinusuri pentru a obtine un efect local.
7	Curent	***Endosinusial wash, suspension***	***Suspensie pentru spalaturi endosinusale***	-
8	Curent	***Gargle/nasal wash***	***Solutie pentru gargarisme / spalaturi nazale***	-

9	Curent	***Nasal cream***	***Crema nazala***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-o crema, de obicei de tip ulei in apa, destinata administrarii nazale pentru a obtine un efect local. Cremele nazale se prezinta de obicei in tuburi prevazute cu un aplicator nazal.
10	Curent	***Nasal drops, emulsion***	***Picaturi nazale, emulsie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o emulsie destinata administrarii nazale cu ajutorul unui aplicator adecvat.
11	In evaluare	***Nasal drops, powder for solution***	***Picaturi nazale, pulbere pentru solutie***	Preparat solid constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv liofilizate, destinate a fi dizolvate intr-un lichid specific pentru a obtine picaturi nazale solutie.
12	Curent	***Nasal drops, solution***	***Picaturi nazale, solutie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o solutie destinata administrarii nazale cu ajutorul unui aplicator adecvat.
13	Curent	***Nasal drops, suspension***	***Picaturi nazale, suspensie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o suspensie destinata administrarii nazale cu ajutorul unui aplicator adecvat.
14	Curent	***Nasal gel***	***Gel nazal***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-un gel hidrofil destinat administrarii nazale pentru a obtine un efect local. Se prezinta in tuburi cu aplicator nazal.
15	Curent	***Nasal ointment***	***Unguent nazal***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-un unguent destinat administrarii nazale pentru a obtine un efect local. Se prezinta in tuburi cu aplicator nazal.
16	Curent	***Nasal powder***	***Pulbere nazala***	Preparat solid, de obicei multidoza constand dintr-una sau mai multe substante active, din una sau mai multe pulberi destinate administrarii nazale prin suflare in cavitatea nazala. Mentiune: termenul "de obicei" a fost adaugat la definitie pentru a permite includerea si a recipientului unidoza.
17	Retras	***Nasal spray and oromucosal solution***	***Spray nazal si solutie bucofaringiana***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Mentiune: Termenul a fost inlocuit cu Nasal spray, solution / oromucosal solution respectiv Spray nazal, solutie / solutie bucofaringiana
18	Curent	***Nasal spray, emulsion***	***Spray nazal, emulsie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza, sub forma de emulsie, aflat intr-un recipient cu sau fara valva dozatoare sau intr-un recipient cu pompa pulverizatoare.
19	Curent	***Nasal spray, powder for solution***	***Spray nazal, pulbere pentru solutie***	Acest termen inlocuieste "Powder for solution for nasal spray respectiv Pulbere pentru solutie pentru spray nazal

20	Curent	***Nasal spray, solution***	***Spray nazal, solutie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza, sub forma de solutie intr-un recipient cu sau fara valva dozatoare sau intr-un recipient cu pompa pulverizatoare.
21	Curent	***Nasal spray, solution/oromucosal solution***	***Spray nazal, solutie / solutie bucofaringiana***	Acest termen inlocuieste termenul "Nasal spray and oromucosal solution" respectiv "Spray nazal si solutie bucofaringiana".
22	Curent	***Nasal spray, suspension***	***Spray nazal, suspensie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza, sub forma de suspensie intr-un recipient cu sau fara valva dozatoare sau intr-un recipient cu pompa pulverizatoare.
23	Curent	***Nasal stick***	***Creion nazal***	Preparat solid, unidoza, de forma cilindrica sau conica, destinat administrarii nazale pentru obtinerea unui efect local.
24	Curent	***Nasal wash***	***Solutie pentru spalaturi nazale***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand , de obicei, dintr-o solutie apoasa, izotonica, destinata curatirii cavitatilor nazale.
25	Curent	***Nasal/oromucosal solution***	***Solutie nazala / bucofaringiana***	-
26	Curent	***Nasal/oromucosal spray, solution***	***Spray nazal/bucofaringian, solutie***	-
27	In evaluare	***Powder for endosinusial solution***	***Pulbere pentru solutie endosinusala***	Preparat solid, constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv liofilizate, destinate a fi dizolvate intr-un lichid specific pentru a obtine o solutie endosinusala.
28	Retras	***Powder for solution for nasal spray***	***Pulbere pentru solutie pentru spray nazal***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. A fost inlocuit cu "Nasal spray, powder for solution" respectiv "Spray nazal, pulbere pentru solutie".
29	Curent	***Solution for provocation test***	***Solutie pentru testul de provocare***	Produs alergen pentru testul de provocare pe caile de administrare nazala, oftalmica sau la nivelul bronhiilor
30	Respins	***Solvent for nasal use***		Termen respins deoarece implica faptul ca produsul este destinat utilizarii nazale ca atare si nu ca este utilizat la prepararea unui medicament pentru administrare nazala.

Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);
versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.

Curent – NOU = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE ,
versiunea in limba romana este supusa aprobarii in sedinta CS al ANMDM din 26.02.2015.

Retras (in eng. **deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;**
nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

Respins (in eng. **rejected) = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;**
este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.

In evaluare (in eng**. pending) = termenul propus este in curs de evaluare de catre Grupul de lucru pentru TS al EDQM.**

FORME FARMACEUTICE DOZATE CLASIFICATE DUPA LOCUL DE ADMINISTRARE

FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE OFTALMICA

		Termen standard complet		
Nr. Crt.	**Status**	***engleza***	***romana***	**Descriere**
1	Curent - Nou	***Concentrate for solution for intraocular irrigation***	***Concentrat pentru solutie de irigare intraoculara***	Preparat lichid steril destinat a fi diluat cu un lichid specific pentru a obtine o solutie de irigare intraoculara
2	Curent - Nou	***Ear/eye drops, solution***	***Picături auriculare/oftalmice, soluţie***	Acest termen se va utiliza doar cand nu exista o cale specifica de administrare a medicamentului
3	Curent - Nou	***Ear/eye drops, suspension***	***Picături auriculare/oftalmice, suspensie***	Acest termen se va utiliza doar cand nu exista o cale specifica de administrare a medicamentului
4	Curent - Nou	***Ear/eye ointment***	***Unguent auricular/oftalmic***	Acest termen se va utiliza doar cand nu exista o cale specifica de administrare a medicamentului
5	Curent - Nou	***Ear/eye/nasal drops, solution***	***Picături auriculare/oftalmice /nazale, solutie***	Acest termen se va utiliza doar cand nu exista o cale specifica de administrare a medicamentului
6	Retras	***Ear/eye/***nose ***drops, solution***		Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
7	Curent	***Eye cream***	***Crema oftalmica***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-o crema sterila destinata utilizarii oftalmice. Cremele oftalmice pot fi ambalate in tuburi pliabile prevazute cu o canula avand un continut maxim de 5g de preparat . De asemenea cremele oftalmice pot fi ambalate in recipiente unidoza special proiectate pentru a facilita administrarea fara contaminare.
8	Curent	***Eye drops, emulsion***	***Picaturi oftalmice, emulsie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o emulsie sterila destinata folosirii oftalmice . Preparatele multidoza sunt prezentate in recipiente care permit administrarea in picaturi succesive si contin cel mult 10ml de medicament.

9	In evaluare - Nou	***Eye drops, powder for solution***	***Picaturi oftalmice, pulbere pentru solutie***	Preparat solid steril constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv liofilizate destinate a fi dizolvate intr-un lichid specific pentru a obtine picaturi oftalmice solutie
10	In evaluare - Nou	***Eye drops, powder for suspension***	***Picaturi oftalmice, pulbere pentru suspensie***	Preparat solid steril constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv liofilizate destinate a fi dispersate intr-un lichid specific pentru a obtine picaturi oftalmice suspensie
11	Curent	***Eye drops, prolonged-release***	***Picaturi oftalmice cu eliberare prelungita***	Preparat lichid steril destinat utilizarii oftalmice. Substanta activa este eliberata pe o perioada extinsa de timp.
12	Curent	***Eye drops, solution***	***Picaturi oftalmice, solutie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o solutie sterila apoasa sau uleioasa, destinata folosirii oftalmice . Preparatele multidoza sunt prezentate in recipiente care permit administrarea in picaturi succesive si contin cel mult 10ml de medicament.
13	Curent	***Eye drops, solvent for reconstitution***	***Solvent oftalmic pentru reconstituire***	Solvent steril utilizat la reconstituirea unei pulberi liofilizate pentru picaturi oftalmice
14	Curent	***Eye drops, suspension***	***Picaturi oftalmice, suspensie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o suspensie sterila apoasa sau uleioasa, destinata folosirii oftalmice . Preparatele multidoza sunt prezentate in recipiente care permit administrarea in picaturi succesive si contin cel mult 10ml de medicament.
15	Curent	***Eye gel***	***Gel oftalmic***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-un gel steril destinat utilizarii oftalmice. Gelurile oftalmice pot fi ambalate in tuburi pliabile prevazute cu o canula avand un continut maxim de 5g de preparat . Gelul oftalmic poate fi ambalat in recipiente unidoza special proiectate pentru a facilita administrarea fara contaminare.
16	Curent	***Eye lotion***	***Solutie pentru baie oculara***	Preparat lichid unidoza sau multidoza, constand dintr-o solutie apoasa sterila pentru spalarea sau baia ochiului.
17	Curent	***Eye lotion, solvent for reconstitution***	***Solvent pentru baie oculara***	Solvent steril utilizat la reconstituirea unei pulberi liofilizate pentru solutie pentru baie oculara.

18	Curent	***Eye ointment***	***Unguent oftalmic***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-un unguent steril destinat folosirii oftalmice. Preparatele multidoza sunt prezentate in tuburi prevazute cu canula si contin cel mult 5g de medicament. De asemenea se pot prezenta in recipiente adecvate unidoza. Recipientele au o forma adecvata care permite administrarea fara contaminare.
19	In evaluare - Nou	***Intraocular instillation solution***	***Solutie pentru instilatie intraoculara***	Preparat lichid steril constand dintr-o solutie destinata instilatiei(administrarii prin picurare) in partea interna a ochiului. Sunt excluse "picaturi oftalmice, solutie" si "solutie pentru irigare intraoculara"
20	Curent	***Ophthalmic insert***	***Insert oftalmic***	Preparat solid, steril, cu dimensiuni si forme adecvate, destinat a fi introdus in sacul conjunctival pentru un efect local sau ocular produs de eliberarea unei sau mai multor substante active intr-o perioada de timp determinata. In general, constau dintr-un rezervor cu substanta activa incorporat intr-o matrita sau delimitat de o membrana cu control a vitezei de eliberare. Se gasesc in recipiente sterile individuale.
21	Curent	***Ophthalmic strip***	***Banda oftalmica***	Preparat steril unidoza constand dintr-o banda din material potrivit impregnat cu substanta activa. Este destinat aplicarii pe globul ocular.
22	In evaluare - Nou	***Powder for intraocular instillation solution***	***Pulbere pentru solutie pentru instilatie intraoculara***	Preparat solid steril constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv liofilizate, destinate dizolvarii intr-un lichid specific pentru a obtine o solutie pentru instilare intraoculara
23	Curent - Nou	***Powder for solution for intraocular irrigation***	***Pulbere pentru solutie pentru irigare intraoculara***	Preparat solid steril constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv liofilizate, destinate dizolvarii intr-un lichid specific pentru a obtine o solutie pentru irigare intraoculara
24	Curent - Nou	***Solution for intraocular irrigation***	***Solutie pentru irigare intraoculara***	Preparat steril constand dintr-o solutie destinata irigarii unei sau mai multor structuri interne ale ochiului, de exemplu in timpul procedurilor chirurgicale
25	Curent - Nou	***Solution for provocation test***	***Solutie pentru testul de provocare***	Preparat alergen pentru testul de provocare pe cale nazala, oculara sau la nivelul bronhiilor
26	Curent - Nou	***Solvent for solution for intraocular irrigation***	***Solvent pentru solutie pentru irigare intraoculara***	Preparat lichid steril destinat utilizarii ca solvent pentru prepararea solutiilor pentru irigare intraoculara

Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);
versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.

Curent – NOU = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE ,
versiunea in limba romana este supusa aprobarii in sedinta CS al ANMDM din 26.02.2015.

Retras (in eng. **deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;**
nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

Respins (in eng. **rejected) = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;**
este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.

In evaluare (in eng**. pending) = termenul propus este in curs de evaluare de catre Grupul de lucru pentru TS al EDQM.**

FORME FARMACEUTICE DOZATE CLASIFICATE DUPA LOCUL DE ADMINISTRARE				
FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE BUCOFARINGIANA				
		Termen standard complet		Mentiuni
Nr. Crt.	**Status**	**engleza**	**romana**	**Descriere**
1	Curent	***Buccal film***	***Film bucal***	Pelicula uni- sau pluristratificata, dintr-un material adecvat, pentru a fi aplicata in cavitatea bucala pentru obtinerea unui efect sistemic.
2	Curent	***Buccal tablet***	***Comprimat bucal***	Preparat solid, unidoza, destinat aplicarii in cavitatea bucala pentru obtinerea unei eliberari sistemice. Sunt fabricate prin comprimarea unor amestecuri de pulberi sau prin granulare in comprimate de forme adecvate administrarii propuse.
3	Curent	***Compressed lozenge***	***Comprimat de supt***	Preparat solid, unidoza, destinat a fi supt pentru obtinerea unui efect local sau sistemic. Se prepara prin comprimare si este adesea de forma romboidala. De obicei contine agenti aromatizanti si indulcitori. Se dizolva sau se dezintegreaza incet cand este supt.
4	Curent	***Concentrate for gargle***	***Solutie concentrata pentru gargarisme***	Preparat lichid care consta dintr-o solutie apoasa care trebuie diluata in apa pentru a se obtine un gargarism.
5	In evaluare	***Concentrate for oromucosal solution***	***Solutie concentrata pentru solutii bucogaringiene***	Preparat lichid care trebuie diluat in lichidul specificat pentru a obtine o solutie bucofaringiana.
6	Curent - Nou	***Cutaneous solution/concentrate for oromucosal solution***	***Solutie cutanata / concentrat pentru solutie bucofaringiana***	Acest termen trebuie utilizat numai in cazurile in care nu exista o singura cale predominanta de administrare a medicamentului.
7	Respins	***Cutaneous/oromucosal spray***	***Spray cutanat / bucofaringian***	Termen respins. Pentru astfel de produse, trebuie obtinute autorizatii de punere pe piata separate din pricina diferitelor cerinte microbiologice pentru caile de administrare implicate.
8	Respins	***Cutaneous/oromucosal/oral solution***	***Solutie cutanata / bucofaringiana / orala***	Termen respins. Pentru astfel de produse, trebuie obtinute autorizatii de punere pe piata separate din pricina diferitelor cerinte microbiologice pentru caile de administrare implicate.

9	Respins	***Effervescent buccal tablet***	***Comprimate bucale efervescente***	Termen respins. "Efervescent" implica dezintegreaza rapida a comprimatului in prezenta apei. Acest lucru nu este adecvat pentru comprimatele bucale care trebuie sa se dezintegreze pe o perioada mai mare de timp.
10	Curent	***Gargle***	***Solutie pentru gargarisme***	Preparat lichid constand dintr-o solutie apoasa destinata gargarei pentru a obtine un efect local in cavitatea orala si in gat. Nu trebuie inghitita.
11	Curent	***Gargle, powder for solution***	***Pulbere pentru solutie pentru gargarisme***	Preparat solid constand dintr-una sau mai multe pulberi care se dizolva in apa, pentru a obtine o solutie pentru gargarisme.
12	Curent	***Gargle, tablet for solution***	***Comprimat pentru solutie pentru gargarisme***	Preparat solid constand dintr-un comprimat care trebuie dizolvat in apa pentru a obtine o solutie pentru gargarisme.
13	Curent - Nou	***Gargle/mouthwash***	***Solutie pentru gargarisme / apa de gura***	Solutie pentru gargarisme / apa de gura
14	Curent - Nou	***Gargle/nasal wash***	***Solutie pentru gargarisme / spalaturi nazale***	Solutie pentru gargarisme / spalaturi nazale
15	Curent	***Gingival gel***	***Gel gingival***	Preparat semisolid uni- sau multidoza constand dintr-un gel destinat administrarii gingivale pentru a obtine un efect local.
16	Curent	***Gingival paste***	***Pasta gingivala***	Preparat semisolid uni- sau multidoza constand dintr-o pasta de particule solide fin dispersate intr-o baza hidrofila; pasta este destinata administratii gingivale pentru a se obtine un efect local.
17	Curent	***Gingival solution***	***Solutie gingivala***	Preparat lichid, de obicei multidoza constand dintr-o solutie destinata administrarii gingivale.
18	In evaluare	***Laryngopharyngeal solution***	***Solutie faringolaringiana***	Preparat lichid, constand dintr-o solutie destinata administrarii in faringolaringe pentru un efect local, altul decat prin pulverizare.
19	In evaluare	***Laryngopharyngeal spray, solution***	***Spray faringolaringian, solutie***	Preparat lichid, constand dintr-o solutie destinata administrarii prin pulverizare in faringolaringe pentru un efect local.

20	Curent	***Lozenge***	***Pastila***	Preparat solid unidoza destinat a fi supt pentru a se obtine , de obicei, un efect in cavitatea bucala si in gat. Pastilele sunt preparate tari obtinute prin turnare. De obicei contin agenti aromatizanti si indulcitori. Se dizolva sau se dezintegreaza incet cand sunt supte.
21	Curent - Nou	***Medicated chewing-gum***	***Guma masticabila medicamentoasa***	Preparat solid unidoza constand dintr-o baza, compusa in principal din gume, care trebuie mestecata, dar nu inghitita. Substanta(ele) activa (e) este (sunt) eliberata(e) in saliva prin mestecare. Guma masticabila medicamentoasa este destinata tratamentului local al afectiunilor bucale sau eliberarii sistemice dupa absorbtia prin mucoasa bucala sau din tractul gastrointestinal.
22	Curent	***Mouthwash***	***Apa de gura***	Preparat lichid, constand dintr-o solutie apoasa destinata administrarii in contact cu mucoasa bucala. Nu trebuie inghitita. Apele de gura pot contine excipienti de ajustare a pH-ului care trebuie sa fie pe cat posibil neutru.
23	Curent	***Mouthwash, powder for solution***	***Apa de gura, pulbere pentru solutie***	Acest termen inlocuieste ***"Pulbere pentru apa de gura"***
24	Curent	***Mouthwash, tablet for solution***	***Apa de gura, comprimat pentru solutie***	Preparat solid constand dintr-un comprimat neacoperit care trebuie dizolvat in apa pentru a obtine o apa de gura.
25	Respins	***Muco-adhesive buccal prolonged-release tablet***		Termen respins. Comprimatele bucale mucoadezive sunt destinate eliberarii substantei(lor) active pe o perioada prelungita de timp.
26	Curent	***Muco-adhesive buccal tablet***	***Comprimat bucal mucoadeziv***	Preparat solid unidoza care se aplica pe mucoasa bucala pentru a se obtine o eliberare sistemica pe o perioada extinsa de timp. Comprimatele bucale mucoadezive se prepara de obicei prin comprimarea unor amestecurilor de pulberi sau granulate in comprimate cu o forma adecvata caii de administrare propuse.Acestea contin de obicei polimeri hidrofili, care prin umectare cu saliva produc un hidrogel flexibil care adera la mucoasa bucala.
27	Retras	***Nasal spray and oromucosal solution***	***Spray nazal si solutie bucofaringiana***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.

28	Curent - Nou	***Nasal spray, solution/oromucosal solution***	***Spray nazal, solutie / solutie bucofaringiana***	Acest termen inlocuieste termenul ***"Spray nazal si solutie bucofaringiana"***
29	Curent - Nou	***Nasal/oromucosal solution***	***Solutie nazala / bucofaringiana***	Solutie nazala / bucofaringiana
30	Curent - Nou	***Nasal/oromucosal spray, solution***	***Spray nazal / bucofaringian, solutie***	Spray nazal / bucofaringian, solutie
31	Curent - Nou	***Oromucosal capsule***	***Capsula bucofaringiana***	Preparat solid unidoza continut intr-un invelis moale , care trebuie mestecat sau supt pentru obtinerea unui efect local in cavitatea bucala.
32	Curent	***Oromucosal cream***	***Crema bucofaringiana***	Preparat semisolid de obicei multidoza constand dintr-o emulsie ulei in apa, destinat aplicarii bucofaringiene. Cremele bucofaringiene se aplica in cavitatea bucala sau pe o parte specifica, alta decat gingia, pentru un efect local.
33	Curent	***Oromucosal drops***	***Picaturi bucofaringiene***	Preparat lichid, multidoza constand dintr-o solutie, suspensie sau emulsie, destinat administrarii bucofaringiene. Picaturile bucofaringiene se administreaza prin instilatie (picurare) in cavitatea bucala sau pe o parte specifica a cavitatii bucale.
34	Curent	***Oromucosal gel***	***Gel bucofaringian***	Preparat semisolid uni- sau multidoza constand dintr-un gel hidrofil destinat administrarii bucofaringiene. Se aplica in cavitatea bucala sau pe o parte specifica, pentru a se obtine un efect local. Gelul gingival este exclus.
35	Curent	***Oromucosal ointment***	***Unguent bucofaringian***	Preparat semisolid multidoza constand dintr-un unguent destinat administrarii bucofaringiene. Se aplica in cavitatea bucala sau pe o parte specifica, pentru a se obtine un efect local.
36	Curent	***Oromucosal paste***	***Pasta bucofaringiana***	Preparat semisolid uni- sau multidoza constand dintr-o pasta formata din particule solide fin dispersate intr-o baza hidrofila; destinat destinat administrarii bucofaringiene. Pastele bucofaringiene se aplica in cavitatea bucala sau pe o parte specifica a acesteia, pentru a se obtine un efect local. Pasta gingivala este exclusa.

37	Curent - Nou	***Oromucosal patch***	***Plasture bucofaringian***	Preparat flexibil unidoza destinat aplicarii in cavitatea bucala pentru a se obtine o eliberare sistemica pe o anumita perioada de timp, dupa care se indeparteaza.
38	Curent	***Oromucosal solution***	***Solutie bucofaringiana***	Preparat lichid uni- sau multidoza constand dintr-o solutie destinata administrarii bucofaringiene.
39	Retras	***Oromucosal spray***	***Spray bucofaringian***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Acesta nu contine o informatie care se cere pentru un termen standard complet.
40	Curent	***Oromucosal spray, emulsion***	***Spray bucofaringian, emulsie***	Preparat lichid, de obicei multidoză, sub formă de emulsie, destinat administrarii bucofaringiene. Se administrează prin pulverizare în cavitatea bucală sau pe o parte specifica a cavitaţii bucale sau in gât. Se prezinta într-un recipient cu o pompă de pulverizare sau într-un recipient presurizat, cu sau fără valvă dozatoare. Sunt excluse spray-urile sublinguale.
41	Curent	***Oromucosal spray, solution***	***Spray bucofaringian, solutie***	Preparat lichid, de obicei multidoză, sub formă de solutie, destinat administrarii bucofaringiene. Se administrează prin pulverizare în cavitatea bucală sau pe o parte specifica a cavitaţii bucale sau in gât. Se prezinta într-un recipient cu o pompă de pulverizare sau într-un recipient presurizat, cu sau fără valvă dozatoare. Sunt excluse spray-urile sublinguale.
42	Curent	***Oromucosal spray, suspension***	***Spray bucofaringian, suspensie***	Preparat lichid, de obicei multidoză, sub formă de suspensie, destinat administrarii bucofaringiene. Se administrează prin pulverizare în cavitatea bucală sau pe o parte specifica a cavitaţii bucale sau in gât. Se prezinta într-un recipient cu o pompă de pulverizare sau într-un recipient presurizat, cu sau fără valvă dozatoare. Sunt excluse spray-urile sublinguale.
43	Curent	***Oromucosal suspension***	***Suspensie bucofaringiana***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand intr-o suspensie destinata utilizarii bucofaringiene.
44	Curent	***Oromucosal/laryngopharyngeal solution***	***Soluţie bucofaringiană /faringolaringiană***	Soluţie bucofaringiană / faringolaringiană
45	Retras	***Oromucosal/laryngopharyngeal solution/spray***	***Soluţie bucofaringiană /faringolaringiană / spray***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.

46	Curent - Nou	***Oromucosal/laryngopharyn geal solution/spray, solution***	***Spray bucofaringian / faringolaringian, soluţie***	Acest termen inlocuieste termenul ***"Soluţie bucofaringiană / faringolaringiană / spray"***
47	Curent	***Pastille***	***Pastila moale***	Preparat solid unidoza, care trebuie supt, pentru a se obtine de obicei un efect local in cavitatea bucala si in gat. Aceste pastile sunt preparate moi, flexibile, obtinute prin turnarea amestecurilor care contin polimeri naturali sau sintetici sau gume si indulcitori. Se dizolva sau se dezintegreaza incet cand sunt supte.
48	Curent - Nou	***Pillules***	***Granule homeopate***	Preparat solid utilizat in medicatia homeopata. Se obtin din sucroza, lactoza sau alti excipienti adecvati. Pot fi preparate prin impregnarea granulelor inerte cu o dilutie sau dilutii ale suselor homeopate sau prin adaugarea progresiva a acestor excipienti si adaugarea unei sau unor dilutii ale suselor homeopate. Granulele homeopate sunt destinate administrarii orale sau sublinguale.
49	In evaluare	***Powder for gingival gel***	***Pulbere pentru gel gingival***	Preparat solid constand dintr-una sau mai multe pulberi care trebuie amestecate cu un lichid specific sau un gel pentru a se obtine un gel gingival.
50	Retras	***Powder for mouth wash***	***Pulbere pentru apa de gura***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
51	Curent	***Sublingual film***	***Film sublingual***	Pelicula uni- sau pluristartificata, dintr-un material(e) adecvat(e), destinata administrarii sublinguale în vederea obţinerii unui efect sistemic.
52	Retras	***Sublingual spray***	***Spray sublingual***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Acesta nu contine informatia ceruta pentru a constitui un termen standard complet.
53	Curent	***Sublingual spray, emulsion***	***Spray sublingual, emulsie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, constand dintr-o emulsie, destinat administrarii sublinguale. Spray-urile sublinguale se prezinta de obicei in recipiente presurizate cu o valva dozatoare.
54	Curent	***Sublingual spray, solution***	***Spray sublingual, solutie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, constand dintr-o solutie, destinat administrarii sublinguale. Spray-urile sublinguale se prezinta de obicei in recipiente presurizate cu o valva dozatoare.

55	Curent	***Sublingual spray, suspension***	***Spray sublingual, suspensie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, constand dintr-o suspensie, destinat administrarii sublinguale. Spray-urile sublinguale se prezinta de obicei in recipiente presurizate cu o valva dozatoare.
56	Curent	***Sublingual tablet***	***Comprimat sublingual***	Preparat solid unidoza constand dintr-un comprimat neacoperit, destinat administrarii sublinguale. Comprimatele sublinguale se prepara de obicei prin comprimarea amestecurilor de pulberi sau a granulatelor in comprimate cu o forma adecvata caii de administrare propuse. Se pot folosi alte tehnologii cum ar fi turnarea.

Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);
versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.

Curent – NOU = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE ,
versiunea in limba romana este supusa aprobarii in sedinta CS al ANMDM din 26.02.2015.

Retras (in eng. Deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;
nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

Respins (in eng. Rejected) = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;
este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.

In evaluare (in eng. Pending) = termenul propus este in curs de evaluare de catre Grupul de lucru pentru TS al EDQM.

FORME FARMACEUTICE DOZATE CLASIFICATE DUPA LOCUL DE ADMINISTRARE				
FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE ORALA				
		Termen standard complet		Mentiuni
Nr. Crt.	**Status**	***engleza***	***romana***	**Descriere**
1	Curent	***Cachet***	***Caşetă***	Forma farmaceutica unidoza, solida, in forma de disc, preparata din apa pentru administare orala.
2	Curent	***Capsule, hard***	***Capsulă***	Preparat solid, unidoza continut intr-un invelis tare de capacitate variabila. Invelisul este alcatuit din gelatina sau alte substante. Capsula consta din doua sectiuni cilindrice prefabricate; fiecare sectiune are un capat rotunjit si inchis, celalalt capat fiind deschis. Continutul capsulei poate fi un preparat solid sau semisolid, cu care se umple una din sectiuni, inchiderea facandu-se prin glisarea celeilalte sectiuni peste prima. Capsulele sunt destinate administrarii orale.
3	Curent	***Capsule, soft***	***Capsulă moale***	Preparat solid, unidoza continut intr-un invelis moale de capacitate si forma variabile. Invelisul este alcatuit din gelatina sau alte substante si poate contine una sau mai multe substante active solide. Invelisul este mai gros decat al capsulelor tari si consta, de obicei, dintr-o singura parte, umpluta si sigilata intr-o singura operatie. Continutul capsulei poate fi un preparat semisolid sau lichid. Capsulele moi sunt destinate administrarii orale.
4	Curent	***Chewable capsule, soft***	***Capsula moale masticabila***	Preparat solid, unidoza continut intr-un invelis moale. Capsula moale trebuie mestecata pentru a elibera continutul sau in gura. Continutul capsulei poate fi un preparat semisolid sau lichid destinat actiunii locale sau eliberarii sistemice dupa absorbtia prin mucoasa bucala, sau prin inghitire, in tractul gastrointestinal.
5	Curent	***Chewable tablet***	***Comprimat masticabil***	Preparat solid unidoza, constand dintr-un comprimat care trebuie mestecat inainte de a fi inghitit. Comprimatele masticabile sunt destinate administrarii orale.
6	Curent - Nou	***Chewable/dispersible tablet***	***Comprimat masticabil / dispersabil***	Comprimat masticabil / dispersabil

7	In evaluare	***Coated granules***	***Granule***	Preparat solid destinat administrarii orale, care consta din granule filmate cu unul sau mai multe straturi de amestecuri de diferite substante care se aplica de obicei, sub forma de solutie sau suspensie din care se evapora vehiculul. Cand filmul se dizolva sau se dezintegreaza, substanta activa este eliberata in lichidul gastrointestinal cu o viteza care depinde in mod esential de proprietatile sale intrinsece (eliberare conventionala).
8	Curent	***Coated tablet***	***Drajeu***	Preparat solid unidoza constand dintr-un comprimat acoperit cu unul sau mai multe straturi de amestecuri de diferite substante cum ar fi zaharuri si ceruri la care se pot adauga coloranti, aromatizanti sau substante active. Grosimea filmului unui drajeu este mai mare decat grosimea filmului unui comprimat filmat. Drajeurile au o suprafata neteda . Sunt destinate administrarii orale. Cand filmul sau dizolva sau se dezintegreaza, substanta(ele) activa (e) este (sunt) eliberata(e) in lichidul gastrointestinal cu o viteza care depinde in mod esential de proprietatile intrinsece ale acesteia (acestora) (eliberare conventionala).
9	Curent	***Concentrate for oral solution***	***Concentrat pentru solutie orala***	Preparat lichid, care trebuie diluat in lichidul prescris pentru a obtine solutia orala.
10	Curent	***Concentrate for oral suspension***	***Concentrat pentru suspensie orala***	Preparat lichid, care trebuie diluat in lichidul prescris pentru a obtine suspensie orala.
11	Curent - Nou	***Concentrate for oral/rectal solution***	***Concentrat pentru solutie orala / rectala***	Concentrat pentru solutie orala / rectala
12	Respins	***Cutaneous / oromucosal / oral solution***		
13	Curent	***Dispersible tablet***	***Comprimat pentru dispersie orala***	Preparat care trebuie dispersat intr-un lichid inainte de a fi inghitit.
14	Curent - Nou	***Dispersible tablets for dose dispenser***	***Comprimate dispersabile pentru dozatoare***	Preparat solid format din comprimate mici dispersabile, concepute pentru a fi utilizate in dozatoare, fiecare comprimat reprezentand o fractiune a dozei. Mai multe comprimate sunt numarate automat si administrate ca doza unica.
15	Curent	***Effervescent granules***	***Granule efervescente***	Preparat unidoza sau multidoza constand din granule neacoperite care contin in general substante acide si carbonati sau bicarbonati care in prezenta apei reactioneaza rapid eliberand dioxid de carbon. Trebuie dizolvate sau dispersate

				in apa inainte de administrarea orala.
16	In evaluare	***Effervescent granules for oral suspension***	***Granule efervescente pentru suspensie orala***	Preparat solid constand din granule efervescente destinate dispersarii sau dizolvarii intr-un lichid specific, care se gaseste in acelasi ambalaj, pentru a obtine o suspensie orala. Cand granulele sunt destinate dispersarii in apa se va utiliza termenul "Granule efervescente".
17	Curent	***Effervescent powder***	***Pulbere efervescenta***	Preparat unidoza sau multidoza care contine, in general, substante acide si carbonati sau bicarbonati care in prezenta apei reactioneaza rapid eliberand dioxid de carbon. Pulberile efervescente trebuie dizolvate sau dispersate in apa inainte de administrarea orala.
18	Curent	***Effervescent tablet***	***Comprimat efervescent***	Preparat solid unidoza care consta dintr-un comprimat care contine, in general, substante acide si carbonati sau bicarbonati care in prezenta apei reactioneaza rapid eliberand dioxid de carbon. Comprimatele efervescente trebuie dizolvate sau dispersate in apa inainte de administrarea orala.
19	Respins	***Film coated gastro-resistant tablet***	***Comprimat filmat gastrorezistent***	Termen respins. Caracteristica importanta consta in faptul ca este un comprimat gastrorezistent.
20	Curent	***Film-coated tablet***	***Comprimat filmat***	Preparat solid unidoza constand dintr-un comprimat acoperit cu un film polimeric subtire care se dizolva in cateva minute in lichidul gastrointestinal. Este destinat administrarii orale pentru a elibera substanta (ele) activa(e) cu o viteza comparabila cu cea a comprimatelor (nefilmate).
21	Curent	***Gastro-resistant capsule, hard***	***Capsula gastrorezistenta***	Preparat solid, unidoza cu eliberare intarziata continut intr-un invelis tare. Preparatul trebuie sa reziste la actiunea lichidului gastric si sa elibereze substanta(ele) activa(e) in lichidul intestinal. Se obtin, de obicei, prin umplerea capsulelor tari, cu granule gastrorezistente sau particule solide care au devenit gastrorezistente prin acoperire, sau in anumite cazuri utilizand capsule tari prevazute cu invelis gastrorezistent.
22	Curent	***Gastro-resistant capsule, soft***	***Capsula moale gastrorezistenta***	Preparat solid, unidoza cu eliberare intarziata continut intr-un invelis moale. Preparatul trebuie sa reziste la actiunea lichidului gastric si sa elibereze substanta(ele) activa(e) in lichidul intestinal. Capsulele gastrorezistente moi sunt, de obicei, umplute si sigilate intr-o singura operatie. Ele pot contine un preparat lichid sau semisolid intr-un invelis gastrorezistent. Capsulele gastrorezistente moi sunt destinate administrarii orale.

23	Retras	***Gastro-resistant coated tablet***	***Drajeu gastrorezistent***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Caracteristica importanta a comprimatului consta in aceea ca este gastrorezistent.
24	Curent	***Gastro-resistant granules***	***Granule gastrorezistente***	Preparat solid, cu eliberare intarziata, care consta in granule care trebuie sa rezistela actiunea lichidului gastric si sa elibereze substanta(ele) activa(e) in lichidul intestinal. Aceste proprietati sunt obtinute prin acoperirea granulelor cu un material gastrorezistent sau prin incorporarea particulelor solide in materialul gastrorezistent. Sunt de obicei, preparate unidoza destinate administrarii orale.
25	Curent - Nou	***Gastro-resistant granules for oral suspension***	***Granule gastrorezistente pentru suspensie orală***	Granule gastrorezistente pentru suspensie orală
26	Retras	***Gastro-resistant prolonged-release tablet***	***Comprimat gastrorezistent cu eliberare prelungita***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Caracteristica importanta a comprimatului consta in eliberarea prelungita.
27	Curent	***Gastro-resistant tablet***	***Comprimat gastrorezistent***	Comprimat unidoza cu eliberare intarziata, care trebuie sa reziste actiunii lichidului gastric si sa elibereze substanta(ele) activa(e) in lichidul intestinal. Aceste proprietati se obtin prin acoperirea comprimatului cu un material gastrorezistent sau prin incorporarea particulelor solide in materialul gastrorezistent, inainte de comprimare. Comprimatele gastrorezistente sunt destinate administrarii orale.
28	Curent	***Granules***	***Granule***	Preparat solid, unidoza sau multidoza , format din agregate solide si uscate ale particulelor pulverulente, suficient de rezistente la manipulare. Sunt destinate administrarii orale in vederea eliberarii substantei(elor) active in lichidul gastrointestinal cu o viteza care depinde in mod esential de proprietatile intrinsece ale substantei(lor) active (eliberare conventionala). Ele pot fi inghitite ca atare si / sau mestecate inainte de inghitire, si unele, de asemenea, pot fi dizolvate sau dispersate intr-un alt lichid potrivit inainte de administrarea orala. Sunt excluse "granule pentru solutie orala" si "granule pentru suspensie orala".
29	Retras	***Granules for oral and rectal suspension***	***Granule pentru suspensie orala si rectala***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
30	Retras	***Granules for oral drops, solution***	***Granule pentru picaturi orale, solutie***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.

31	Curent	***Granules for oral solution***	***Granule pentru solutie orala***	Preparat solid format din particule agregate care pot include excipienti pentru a facilita umectarea si dizolvarea intr-un lichid specificat. Solutia orala este, de obicei, preparata chiar inainte de a fi administrata pacientului.
32	Curent	***Granules for oral suspension***	***Granule pentru suspensie orala***	Preparat solid format din particule agregate care pot include excipienti pentru a facilita umectarea si dispersia in lichidul specificat. Suspensia orala este, de obicei, preparata inainte de a fi administrata pacientului.
33	Curent - Nou	***Granules for oral/rectal suspension***	***Granule pentru suspensie orala / rectala***	Termenul inlocuieste " Granule pentru suspensie orala si rectala"
34	Curent - Nou	***Granules for syrup***	***Granule pentru sirop***	Preparat solid format din particule agregate, care pot include excipienti, pentru a facilita dizolvarea in apa si pentru a obtine caracteristicile unui sirop.
35	Respins	***Hard capsule with gastro-resistant pellets***	***Capsula cu pelete gastrorezistente***	Termen respins. Aceste formulari sunt acoperite de termenul " Capsule gastorezistente".
36	Curent	***Herbal tea***	***Produse vegetale pentru ceai***	Preparat care consta exclusiv din unul sau mai multe produse vegetale destinate obtinerii unui preparat apos oral prin decoctie, infuzie sau macerare. Ceaiurile din plante medicinale se prezinta de obicei in vrac sau in pliculete si se prepara imediat inainte de administrare.
37	Curent	***Instant herbal tea***	***Produs vegetal instant pentru ceai***	Preparat solid care consta dintr-un extract vegetal liofilizat care se dizolva in apa inainte de administrarea orala. Ceaiurile medicinale instant se prezinta in vrac (multidoza) sau in pliculete (unidoza).
38	Curent	***Medicated chewing-gum***	***Guma masticabila medicamentoasa***	Preparat solid unidoza constand dintr-o baza compusa in principal din gume, destinata a fi mestecata si nu inghitita. Substanta activa este eliberata in saliva prin mestecare. Sunt destinate tratamentului local la afectiunilor bucale sau eliberarii sistemice dupa absorbtie prin mucoasa orala sau prin tractul gastrointestinal.
39	Curent	***Modified-release capsule, hard***	***Capsula cu eliberare modificata***	Preparat solid, unidoza, continut intr-un invelis tare, cu viteza, loc si timp de eliberare diferita de cea a capsulei cu eliberare conventionala. Aceasta modificare se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale. Termenul include formularile cu eliberare prelungita, cu eliberare intarziata si eliberare pulsatila si se foloseste numai cand termenul de specific de capsula gastrorezistenta sau capsula cu eliberare prelungita nu se poate utiliza.

40	Curent	***Modified-release capsule, soft***	***Capsula moale cu eliberare modificata***	Preparat solid, unidoza, continut intr-un invelis moale, cu viteza, loc si timp de eliberare diferita de cea a capsulei cu eliberare conventionala. Aceasta modificare se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale. Termenul include formularile cu eliberare prelungita, cu eliberare intarziata si eliberare pulsatila si se foloseste numai cand termenul de specific de capsula gastrorezistenta sau capsula cu eliberare prelungita nu se poate utiliza.
41	Retras	***Modified-release film-coated tablet***	***Comprimat filmat cu eliberare modificata***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Caracteristic pentru aceasta forma farmaceutica este formularea care permite eliberarea modificata.
42	Curent	***Modified-release granules***	***Granule cu eliberare modificata***	Preparat solid, unidoza, format din granule cu viteza, loc si timp de eliberare diferite de cele ale granulelor conventionala. Aceasta modificare se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale. Termenul include formularile cu eliberare prelungita, cu eliberare intarziata si eliberare pulsatila si se foloseste numai cand termenul de specific de granule gastrorezistente sau granule cu eliberare prelungita nu se poate utiliza.
43	Curent - Nou	***Modified-release granules for oral suspension***	***Granule cu eliberare modificată pentru suspensie orală***	Granule cu eliberare modificată pentru suspensie orală
44	Curent	***Modified-release tablet***	***Comprimat cu eliberare modificata***	Preparat solid, unidoza, sub forma de comprimat cu viteza, loc si timp de eliberare diferite de cele ale comprimatelor conventionale. Aceasta modificare se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale. Termenul include formularile cu eliberare prelungita, cu eliberare intarziata si eliberare pulsatila si se foloseste numai cand termenul de specific de comprimat gastrorezistent sau comprimat cu eliberare prelungita nu se poate utiliza.
45	Curent	***Oral drops, emulsion***	***Picaturi orale, emulsie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, destinat administrarii orale in volume mici prin intermediul unei masuri dozatoare cum ar fi picurator, pipeta sau siringa, capabile de dozarea exacta a emulsiei. Doza masurata poate fi diluata cu apa sau cu alt lichid potrivit, inainte de inghitire.
46	Curent	***Oral drops, granules for solution***	***Picături orale, granule pentru soluţie***	Acest termen inlocuieste "Granule pentru picaturi orale, solutie".
47	Curent - Nou	***Oral drops, liquid***	***Picaturi orale, lichid***	
48	Curent - Nou	***Oral drops, powder for suspension***	***Picaturi orale, pulbere pentru suspensie***	Picaturi orale, pulbere pentru suspensie

49	Curent	***Oral drops, solution***	***Picaturi orale, solutie***	Preparat lichid de obicei multidoza, destinat administrarii orale. Substanta activa este dizolvata intr-un vehicul potrivit destinat administrarii orale in volume mici prin intermediul unei masuri dozatoare cum ar fi picurator, pipeta sau siringa, capabile de dozarea exacta a solutiei. Doza masurata poate fi diluata cu apa sau cu alt lichid potrivit, inainte de inghitire.
50	Curent	***Oral drops, suspension***	***Picaturi orale, suspensie***	Preparat lichid de obicei multidoza; substanta activa este dispersata intr-un vehicul potrivit destinat administrarii orale in volume mici prin intermediul unei masuri dozatoare cum ar fi picurator, pipeta sau siringa, capabile de dozarea exacta a suspensiei. Doza masurata poate fi diluata cu apa sau cu alt lichid potrivit, inainte de inghitire.
51	Curent	***Oral emulsion***	***Emulsie orala***	Preparat lichid unidoza sau multidoza destinat administrarii orale. Fiecare doza dintr-un container multidoza este administrata prin intermediul unui dispozitiv potrivit masurarii volumului prescris, in general de 5ml sau multiplii acestuia.
52	Curent	***Oral gel***	***Gel oral***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza destinst uzului oral . Consta dintr-un gel, de obicei hidrofil, care se inghite dupa administrare in cavitatea orala.
53	Curent	***Oral gum***	***Guma orala***	Preparat solid unidoza de consistenta unei gume, destinat a fi supt sau mestecat inainte de a fi inghitit. Este exclusa "guma medicamentoasa masticabila".
54	Curent	***Oral liquid***	***Lichid oral***	Preaparat lichid, unidoza sau multidoza, destinat administrarii orale, compus dintr-o substanta activa lichida . Fiecare doza este administrata prin intermediul unui dispozitiv adecvat , cum ar fi o lingurita dozatoare.
55	Curent	***Oral lyophilisate***	***Liofilizat oral***	Preparat solid unidoza obtinut prin liofilizarea unui lichid sau preparat semisolid (tehnica de uscare la temperatura scazuta si sub vid). Preparatul cu eliberare rapida este destinat a fi administrat in gura unde unde va fi cedat salivei ori inghitit, sau alternativ se va dizolva in apa inainte de administrarea orala.
56	Curent	***Oral paste***	***Pasta orala***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza destinst uzului oral. Consta dintr-o pasta care se inghite dupa administrare in cavitatea orala.
57	Curent	***Oral powder***	***Pulbere orala***	Preparat unidoza sau multidoza ce consta intr-una sau mai multe particule solide diferite prin gradul de finete (marimea particulelor). De obicei se administreaza in apa, sau cu apa, sau un alt lichid potrivit, sau pot fi inghitite direct.

58	Curent	***Oral solution***	***Solutie orala***	Preparat lichid unidoza sau multidoza destinat administrarii orale. Fiecare doza dintr-un container multidoza este administrata prin intermediul unui dispozitiv potrivit masurarii volumului prescris, in general de 5ml sau multiplii acestuia.
59	Curent	***Oral solution/concentrate for nebuliser solution***	***Soluţie orală/concentrat pentru soluţie de inhalat prin nebulizator***	Soluţie orală/concentrat pentru soluţie de inhalat prin nebulizator
60	Curent	***Oral suspension***	***Suspensie orala***	Preparat lichid unidoza sau multidoza destinat administrarii orale si consta dintr-o substanta activa dispersata intr-un vehicul potrivit. Fiecare doza dintr-un container multidoza este administrata prin intermediul unui dispozitiv potrivit masurarii volumului prescris, in general de 5ml sau multiplii acestuia.
61	Curent - Nou	***Oral/rectal solution***	***Solutie orala / rectala***	Termenul se utilizeaza cand nu este mentionata o singura cale de administrare specifica.
62	Curent - Nou	***Oral/rectal suspension***	***Suspensie orala / rectala***	Termenul se utilizeaza cand nu este mentionata o singura cale de administrare specifica.
63	Curent	***Orodispersible film***	***Film orodispersabil***	Preparat uni- sau multistrat din material potrivit pentru a fi dispus in gura unde disperseaza rapid inainte de a fi inghitit.
64	Curent	***Orodispersible tablet***	***Comprimat orodispersabil***	Preparat solid, unidoza ce consta dintr-un comprimat destinat aplicarii in gura pentru a dispersa rapid in saliva inainte de a fi inghitit.
65	Respins	***Pill***		
66	Curent	***Pillules***	***Granule homeopate***	Preparate solide destinate uzului homeopat. Sunt obtinute din sucroza, lactoza sau alti excipienti potriviti. Pot fi preparate prin impregnarea granulelor existente cu o dilutie sau dilutii ale suselor homeopate sau prin adaugarea progresiva (succesiva) a excipientilor si a dilutiei sau dilutiilor suselor homeopate. Granulele sunt destinate administrarii pe cale orala sau sublinguala.
67	Curent	***Powder for oral solution***	***Pulbere pentru solutie orala***	Preparat solid constand din substante active solide care poate include si excipienti care faciliteaza dizolvarea intr-un lichid adecvat. Pot fi considerate si liofilizatele . Solutia orala de obicei se prepara chiar inainte de administrare.
68	Curent	***Powder for oral suspension***	***Pulbere pentru suspensie orala***	Preparat solid constand din substante active solide care poate include si excipienti care faciliteaza dispersia intr-un lichid adecvat. Pot fi considerate si liofilizatele . Suspensia orala de obicei se prepara chiar inainte de administrare.

69	Curent - Nou	***Powder for oral/rectal suspension***	***Pulbere pentru suspensie orala / rectala***	Pulbere pentru suspensie orala / rectala
70	Curent	***Powder for syrup***	***Pulbere pentru sirop***	Preparat solid ce consta din una sau mai multe substante active si excipienti care faciliteaza dizolvarea in apa pentru a obtine caracteristicile unui sirop.
71	Curent	***Prolonged-release capsule, hard***	***Capsula cu eliberare prelungita***	Preparat solid, unidoza, continut intr-un invelis tare, cu eliberare modificata, destinat administrarii orale. Preparatul prezinta o cedare treptata a substantei active fata de capsulele cu cedare conventionala, ceea ce se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale.
72	Curent	***Prolonged-release capsule, soft***	***Capsula moale cu eliberare prelungita***	Preparat solid, unidoza, continut intr-un invelis moale, cu eliberare modificata, destinat administrarii orale. Preparatul prezinta o cedare treptata a substantei active fata de capsulele cu cedare conventionala, ceea ce se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale.
73	Respins	***Prolonged-release film-coated tablet***	***Comprimat filmat cu eliberare prelungita***	Termen respins. Caracteristica principala a acestei forme farmaceutice consta in eliberarea prelungita a substantei active.
74	Curent	***Prolonged-release granules***	***Granule cu eliberare prelungita***	Preparat solid, de obicei unidoza, cu eliberare modificata, sub forma de granule destinat administrarii orale. Preparatul prezinta o cedare treptata a substantei active fata de granulele cu cedare conventionala, ceea ce se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale.
75	Curent	***Prolonged-release granules for oral suspension***	***Granule cu eliberare prelungită pentru suspensie orală***	Granule cu eliberare prelungită pentru suspensie orală
76	Curent	***Prolonged-release tablet***	***Comprimat cu eliberare prelungita***	Preparat solid, unidoza, cu eliberare modificata, sub forma de comprimat, destinat administrarii orale. Preparatul prezinta o cedare treptata a substantei active fata de comprimatele cu cedare conventionala, ceea ce se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale.
77	Curent - Nou	***Soluble tablet***	***Comprimat solubil***	Preparat destinat dizolvarii intr-un lichid inainte de a fi inghitit.
78	Retras	***Solution for infusion and oral solution***	***Soluţie perfuzabilă şi soluţie orală***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare, deoarece nu este adecvat criteriilor de siguranta ca urmare a cerintelor microbiologice diverse ale celor doua cai de administrare.
79	In evaluare	***Suspension for oral suspension***	***Suspensie pentru suspensie orala***	Preparat lichid ce consta intr-o suspensie utilizata la prepararea unei suspensii orale.

80	Curent	***Syrup***	***Sirop***	Preparat lichid unidoza sau multidoza destinat administrarii orale. Este un preparat apos caracterizat prin gust dulce si consistenta vascoasa si de obicei contine agenti aromatizanti. Fiecare doza dintr-un ambalaj multidoza este administrat cu o masura dozatoare adecvata volumului prescris, in general 5ml sau multiplii ai acestuia.
81	Curent	***Tablet***	***Comprimat***	Preparat solid, nefilmat, unidoza, obtinut prin comprimarea uniforma a particulelor solide sau prin alte metode cum ar fi extrudare sau turnare. Comprimatele pot fi in strat unic rezultat prin comprimarea simpla a particulelor, sau cu straturi multiple, concentrice sau paralele obtinute prin comprimarea succesiva a particulelor de diferite compozitii. Comprimatele sunt destinate administrarii orale pentru a elibera substanta activa in lichidul gastrointestinal cu o viteza ce depinde esential de proprietatile intrinsece ale acesteia (substantei active).
82	Retras	***Tablet for oral suspension***	***Comprimat pentru suspensie orala***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.

Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);
versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.

Curent – NOU = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE ,
versiunea in limba romana este supusa aprobarii in sedinta CS al ANMDM din 26.02.2015.

Retras (in eng. Deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;
nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

Respins (in eng. Rejected) = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;
este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.

In evaluare (in eng. Pending) = termenul propus este in curs de evaluare de catre Grupul de lucru pentru TS al EDQM.

HOTĂRÂREA

Nr. 14/26.02.2015

referitoare la adoptarea Modelului pentru elaborarea programului de inspecţii la fabricanţii de medicamente, pe baza evaluării riscului

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art.1. - Se adoptă Modelul pentru elaborarea programului de inspecţii la fabricanţii de medicamente, pe baza evaluării riscului, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. – La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se anulează Hotărârea Consiliului ştiinţific nr. 11/23.05.2008 referitoare la aprobarea Ghidului privind elaborarea programului de inspectii la fabricantii de medicamente, pe baza evaluării riscului.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

MODEL PENTRU ELABORAREA PROGRAMULUI DE INSPECŢII LA FABRICANŢII DE MEDICAMENTE, PE BAZA EVALUĂRII RISCULUI

1. Introducere

1.1. În conformitate cu Legea 95/2006 – Titlul XVII, Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) trebuie să se asigure, prin inspecţii repetate, că cerinţele legale aplicabile medicamentelor sunt respectate. ANMDM poate de asemenea să efectueze inspecţii neanunţate la fabricanţii de substanţe active folosite ca materii prime sau la deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă, atunci când consideră că există motive de a suspecta nerespectarea principiilor şi ghidurilor de bună practică de fabricaţie.

1.2. O abordare bazată pe risc pentru planificarea inspecţiilor va permite să se determine în mod corespunzător frecvenţa, profunzimea şi amploarea inspecţiei. Aceasta va permite ca administrarea şi supravegherea să fie flexibile şi eficiente menţinând în acelaşi timp un nivel ridicat de siguranţă pentru pacient.

1.3. ANMDM va aplica o abordare sistematic bazată pe risc pentru a utiliza cât mai bine resursele de supravegere disponibile, maximizând impactul acestor resurse asupra sănătăţii publice.

1.4. ANMDM va avea o procedură scrisă care să descrie pregătirea, realizarea şi supravegherea unui program anual de inspecţii. Acest program trebuie să asigure că durata şi frecvenţa inspecţiilor să fie respectată aşa cum a fost planificat. Trebuie stabilite şi puse la dispoziţie resurse suficiente pentru a asigura că programul de inspecţii stabilit se poate desfăşura într-un mod adecvat.

1.5. Acest document stabileşte o metodă simplă şi flexibilă de Management al Riscului în Domeniul Calităţii care poate fi utilizată atunci când se planifică frecvenţa şi scopul inspecţiilor de bună practică de fabricaţie (BPF). Metoda se bazează pe clasificarea locurilor de fabricaţie pe baza estimării riscului pe care îl pot avea faţă de pacienţi, consumatori, animale şi utilizatori de medicamente. Metodologia ţine cont de asemenea şi de riscul asupra calităţii produsului.

1.6. Metodologia constă într-o foaie de lucru simplă privind managementul riscului care este realizată pentru a fi completată de inspectori imediat după inspecţia locului de fabricaţie. Foaia de lucru este inclusă în Anexa 1 a acestui document şi este concepută astfel încît să fie completată rapid.

1.7. Instrumentul pentru Managementul Riscului în Domeniul Calităţii a fost conceput în acord cu principiile, conceptele şi ghidurile stabilite în următoarele documente oficiale:

- PI-37-1 - Un model recomandat pentru planificarea inspecţiilor pe bază de risc într-un mediu BPF;
- ICH Q9 - Managementul Riscului în Domeniul Calităţii;
- Anexa 20 a ghidului de bună practică de fabricaţie al PIC/S (Schema de Cooperare a Convenţiei Inspecţiei de Farmacie);
- ICH Q10 – Sisteme Farmaceutice în domeniul calităţii.

2. Scop

2.1. Acest document subliniază recomandările pentru un sistem de planificare bazat pe risc în funcţie de locurile de fabricaţie care sunt subiect de inspecţie pentru ANMDM.

2.2. Se intenţionează ca Inspectoratul farmaceutic BPF să utilizeze documentul ca bază pentru dezvoltarea şi implementarea programului anual de inspecţii.

2.3. Scopul acestui document este de a furniza un instrument de Management al Riscului în Domeniul Calităţii simplu şi calitativ, care poate fi utilizat de Inspectoratul BPF pentru a prioritiza locurile care trebuie inspectate atunci când se planifică frecventa si scopul inspecţiilor.

3. Domeniul de aplicare

3.1. Domeniul de aplicare al acestui document se referă la:

• Planificarea de către ANMDM a inspecţiilor BPF de rutină la fabricanţii de substanţe active şi medicamente;
• Fabricanţi din România şi din ţări terţe;
• Planificarea de către ANMDM a inspecţiilor BPF de rutină la fabricanţii de medicamente pentru investigaţie clinică;
• Activităţi de urmărire, cum ar fi stabilirea unei noi clasificări de risc pentru un loc de fabricaţie ca urmare a primirii de informaţii noi despre acel loc şi produsele fabricate acolo (de obicei acest lucru se întâmplă între inspecţii, iar informaţiie se pot referi la neconformităţi de calitate, retrageri de produse, rezultate ale testelor din cadrul programelor de supraveghere a pieţei etc.);
• Notă: Deşi această metodologie nu a fost realizată pentru întocmirea programelor de inspecţii de bună practică de distribuţie, poate fi ales ca bază în acest scop şi poate fi util în acest domeniu.

3.2. Domeniul de aplicare al acestui document nu cuprinde următoarele:
• Efectuarea propriu-zisă a inspecţiei;
• Planificarea inspecţiilor la fabricanţi noi care nu au mai fost inspectaţi;
• Această metodologie necesită cunoaşterea statutului privind conformitatea cu BPF a locului de fabricaţie respectiv. Se consideră că un loc de fabricaţie nou nu trebuie clasificat pe baza inspecţiei iniţiale, în acord cu instrumentul de Management al Riscului în Domeniul Calităţii, deoarece nu există suficiente cunoştinţe despre acel loc de fabricaţie pentru a i se stabili o clasificare de risc. (Totuşi, poate fi util ca anumite aspecte ale acestei metodologii - printre care evaluarea de risc intrinsecă - să se aplice noilor locuri care se planifică a fi inspectate);
• Planificarea unei inspecţii care nu este de rutină sau a unei inspecţii urgente la un fabricant, cum ar fi în cazul în care în timpul unei inspecţii recente au fost identificare deficienţe critice sau multe deficienţe majore;
• În mod obişnuit nu este necesară sau utilă utilizarea metodologiei de management al Riscului în Domeniul Calităţii pentru a stabili dacă este necesară sau nu efectuarea unei inspecţii de urgenţă sau care nu este de rutină;
• Planificarea inspecţiilor ţintite, care trebuie efectuate pentru a aproba sau respinge o variaţie la autorizaţia de punere pe piaţă sau la autorizaţia de fabricaţie;
• Metodologia prezentată nu se aplică inspecţiilor la centrele de ţesuturi şi sânge, dar poate fi modificată pentru a fi aplicabilă şi în această situaţie;
• Acest instrument de Management al Riscului în Domeniul Calităţii nu trebuie să fie aplicat în mod normal unui loc de fabricaţie până când acest loc nu a fost inspectat complet, deoarece înainte de a utiliza acest instrument trebuie determinat gradul de conformitate al locului de fabricaţie;
• Dacă un loc de fabricaţie a fost inspectat inţial, dar Inspectoratul BPF nu consideră că inspecţia BPF efectuată a fost completă şi mai sunt necesare inspecţii suplimentare înainte ca locul să fie considerat că a fost inspectat complet, locul de fabricaţie respectiv nu trebuie clasificat utilizând instrumentul de Management al Riscului în Domeniul Calităţii, înainte să fie inspectat complet;
• O regulă empirică care trebuie utilizată este că instrumentul de Management al Riscului în Domeniul Calităţii nu trebuie să fie aplicat locului de fabricaţie până când acestuia nu i s-a acordat o autorizaţie de fabricaţie şi/sau un Certificat BPF, deoarece acest lucru indică faptul că locul a fost evaluat din punct de vedere al conformităţii cu BPF.

4. Procedura

4.1. Principiu

Planificarea şi programarea inspecţiilor se realizează după cum urmează:
• Imediat după o inspecţie la un loc de fabricaţie se completează foaia de lucru din Anexa 1 la acest document.
- Stabilirea clasificării riscului (pe baza riscului intrinsec şi a riscului bazat pe conformitate) pentru fiecare loc;
- Stabilirea frecvenţei de inspectare recomandată;
- Stabilirea scopului recomandat pentru următoarea inspecţie de rutină.
• Stabilirea timpului de inspecţie necesar pentru fiecare loc de fabricaţie (a se vedea Anexa 3);

- Actualizarea frecvenţei/scopului următoarei inspecţii de rutină, dacă sunt primite informaţii noi cu privire la gradul de conformitate al locului de fabricaţie sau la activităţile şi produsele sale;
- În cazul inspecţiilor la fabricanţi din ţări terţe, această informaţie trebuie inclusă în Modulul de Planificare din EudraGMDP.

4.2. Această metodologie de Management al Riscului în Domeniul Calităţii este un instrument simplu, care permite Inspectoratului Farmaceutic să stabilească o clasificare relativă a riscului fabricanţilor atunci când planifică programul de inspecţii de rutină pentru aceştia.
4.3. Clasificarea riscului obţinută folosind această metodologie poate fi utilizată de Inspectoratul Farmaceutic pentru a desemna o frecvenţă a inspecţiilor de rutină care vor fi efectuate la toţi fabricanţii aflaţi sub supravegherea sa.
4.4. Domeniul unei inspecţii poate fi general, acoperind toate activităţile efectuate la acel loc de fabricaţie, sau poate fi limitat la anumite activităţi. Atunci când această ultimă abordare este utilizată, ANMDM trebuie să se asigure că toate activităţile critice relevante sunt acoperite într-o perioadă de 5 ani.
4.5. În general, intervalul dintre inspecţii efectuate de "autorităţi de încredere" nu trebuie să depăşească 3 ani, deoarece lipsa continuităţii poate conduce la scăderea cunoaşterii prevederilor curente ale BPF sau poate permite apariţia unor deficienţe importante. Nu este influenţată necesitatea de a efectua o inspecţie imediat de ex. ca urmare a unei neconformităţi de calitate a unui medicament sau a unor schimbări semnificative de clădiri, echipamente sau procese. Această metodologie nu este gândită a fi utilizată pentru a determina când trebuie efectuată o astfel de inspecţie care nu este de rutină, deoarece în mod normal nu este nevoie de un astfel de instrument formal pentru a decide când este necesară o astfel de inspecţie.
4.6. Clasificarea riscului care se atribuie unui loc de fabricaţie se bazează pe evaluarea a tipuri diferite de riscuri – riscul intrinsec şi riscul referitor la conformitate.
4.7. Riscul intrinsec estimat pentru un loc de fabricaţie reflectă complexitatea locului, procesele şi produsele sale, precum şi criticitatea produselor şi serviciilor furnizate de acel loc, inclusiv din punct de vedere al livrării. Aceste aspecte (complexitatea şi criticitatea) rămân în mod obişnuit destul de constante, indiferent de statutul locului de fabricaţie privind conformitatea. De aceea, nu se poate estima în mod normal acest risc pe baza deficienţelor din inspecţie sau a istoricului conformităţii.
4.8. Riscul referitor la conformitate, estimat pentru un loc de fabricaţie, reflectă statutul conformităţii cu BPF al locului respectiv, imediat după cea mai recentă inspecţie de rutină la acel loc.

Atunci când acest risc este estimat se ţine cont de numărul şi clasificarea deficienţelor identificate în timpul ultimei inspecţii.
4.9. Notă: Un ghid privind evaluarea riscului intrinsec este furnizat în Anexa 2. În Anexa 1 este inclusă o foaie de lucru care prezintă modul de evaluare a riscului referitor la conformitate.
4.10. După ce riscul intrinsec şi riscul referitor la conformitate pentru un loc de fabricaţie au fost evaluate, cele două riscuri sunt combinate utilizând o matrice simplă care generează clasificarea relativă a riscului locului. Această clasificare a gradului de risc este luată în considerare la stabilirea frecvenţei privind următoarea inspecţie de rutină la acel loc.
4.11. Pentru a defini domeniul şi data următoarei inspecţii la un loc de fabricaţie, ANMDM trebuie de asemenea să ţină seama şi de următorii factori:

4.11.1. Cunoaşterea de către ANMDM a companiei (statutul general privind conformitatea şi istoricul conformităţii companiei şi locului de fabricaţie).

4.11.2. Rezultatele testării produsului de către laboratorul ANMDM.

4.11.3. Numărul şi importanţa neconformităţilor de calitate (de ex. retrageri).

4.11.4. Variaţii ale autorizaţiilor de punere pe piaţă pentru locul de fabricaţie respectiv.

4.11.5. Neimplementarea la timp a unei variaţii la o autorizaţie de punere pe piaţă.

4.11.6. Informaţii privind conformitatea primite de la o „autoritate de încredere" din afara UE.

Principalele premise care trebuie luate în considerare referitor la informaţiile privind conformitatea primite de la parteneri internaţionali sunt:
- Fabricantul a fost inspectat complet în trecut de o Autoritate Competentă din UE/SEE;

- Informaţia primită privind conformitatea este suficientă pentru a permite evaluarea statutului de conformitate cu BPF al locului de fabricaţie;
- O autoritate poate fi considerate ca fiind "de încredere" atunci când există un grad mare de similaritate între procedurile de inspecţie şi standardele BPF ale autorităţilor din SEE şi ale autorităţii respective (în prezent pot fi considerate inspecţii echivalente cele în conexiune cu Acordurile de Recunoaştere Mutuală MRA, Acordul pentru Evaluare a Conformităţii şi Acceptare AACA şi Schema de Co-operare a Inspecţiei de Farmacie PIC/S).

În Anexa 4 se găseşte un ghid privind întârzierea efectuării unei re-inspecţii la un fabricant pe baza evaluării inspectoratului a riscului intrinsec, a riscului referitor la conformitate şi a evaluării informaţiilor privind conformitatea provenite de la o "autoritate de încredere".

4.11.7. Schimbări majore ale clădirilor, echipamentelor, proceselor şi personalului.

4.11.8. Experienţa în fabricarea unui produs (de ex. frecvenţa, volumul, numărul de serii).

4.12. Referitor la domeniul următoarei inspecţii de rutină la locul de fabricaţie, acesta nu este determinat folosind clasificarea riscului pentru acel loc. Această metodologie de Management al Riscului în Domeniul calităţii necesită mai degrabă ca alte aspecte să fie luate în considerare atunci când se documentează domeniul următoarei inspecţii.

Aceste aspecte sunt:

4.12.1. Concentrarea şi profunzimea următoarei inspecţii de rutină la locul de fabricaţie.

4.12.2. Durata necesară pentru următoarea inspecţie de rutină la locul de fabricaţie.

4.12.3. Numărul de inspectori care este necesar a fi stabilit pentru următoarea inspecţie de rutină la locul de fabricaţie.

4.12.4. Dacă echipa de inspecţie va avea nevoie de competenţe sau expertiză specifice, la următoarea inspecţie de rutină la locul de fabricaţie.

4.13. Atunci când se determină concentrarea şi profunzimea următoarei inspecţii de rutină, metodologia presupune ca inspectorul să ia în considerare următoarele elemente înainte de a face recomandarea:

4.13.1. Zonele în care au fost identificate deficienţe în timpul ultimei inspecţii, în special deficienţe majore şi critice.

4.13.2. Zonele care nu au fost inspectate (sau nu au fost inspectate în detaliu) în timpul celei mai recente inspecţii efectuate.

4.13.3. Zonele care, conform constatărilor de la ultima inspecţie, nu au suficiente resurse la locul de fabricaţie.

4.13.4. Orice altă zonă pe care inspectorul consideră că trebuie inspectată în detaliu la următoarea inspecţie.

4.14. Domeniul recomandat pentru următoarea inspecţie de rutină este documentat într-o foaie de lucru după încheierea ultimei inspecţii la locul de fabricaţie. Cel care trebuie să facă acest lucru în mod normal este inspectorul care a condus ultima inspecţie la acel loc de fabricaţie (această abordare este avantajoasă, deoarece utilizează cunoştinţele inspectorului care a inspectat cel mai recent locul de fabricaţie).

4.15. Timpul de inspecţie

Anexa 3 prezintă valori orientative referitoare la timpul necesar pentru inspecţie, în funcţie de tipul locului de fabricaţie. Timpul petrecut în inspecţie poate fi ajustat în acord cu programul naţional de re-inspecţii a ANMDM. Tipul locului de fabricaţie este clasificat în funcţie de tipul formelor dozate şi respectiv de tipul proceselor de fabricaţie.

Timpul necesar poate fi modificat în funcţie de următorii factori:

- Tipul inspecţiei (totală sau parţială);
- Complexitatea locului de fabricaţie (mărime, diversitatea facilităţilor);
- Complexitatea procesului de fabricaţie (tipul şi secvenţa operaţiilor, controalele în proces aplicate);
- Complexitatea produsului şi semnificaţia sa terapeutică;
- Expunerea pacientului;

- Istoricul conformităţii locului de fabricaţie.

4.16. Se admite că Inspectoratul poate primi informaţii noi privind conformitatea unui loc de fabricaţie, după ce locul a fost clasificat folosind această metodă pentru a determina frecvenţa următoarei inspecţii de rutină şi după ce domeniul următoarei inspecţii de rutină a fost documentat.

4.17. De asemenea, se admite că schimbările efectuate (sau propuse a fi efectuate) la un loc de fabricaţie pot declanşa o inspecţie care nu este de rutină. Aşa cum este precizat mai sus, această metodă nu este concepută pentru a determina când trebuie efectuate astfel de inspecţii care nu sunt de rutină deoarece, în asemenea situaţii, nu este în mod normal necesar un instrument formal prin care să se decidă dacă o astfel de inspecţie este necesară.

4.18. Calculul următoarei date de inspecţie

Calcului datei următoarei inspecţii rezultă din data ultimei inspecţii şi din procesul de evaluare a riscului aplicat de Inspectorat conform acestei proceduri şi este documentat în foaia de lucru (Anexa 1).

4.19. Responsabilităţi şi supraveghere

Responsabilitatea privind pregătirea şi supravegherea unui program anual de inspecţii trebuie definită în cadul Inspectoratului BPF. O revizuire periodică a programului de inspecţie trebuie să asigure că deviaţiile serioase de la timpul planificat sunt observate şi se efectuează acţiuni corective, dacă este necesar.

5. Modul de utilizare a Metodei de Management al Riscului în Domeniul Calităţii

5.1. Atunci când se utilizează această metodă de Management al Riscului în Domeniul Calităţii, pentru fiecare loc de fabricaţie care este clasificat trebuie completată o foaie de lucru. Formatul acestei foi de lucru este prezentat în Anexa 1. Această foaie de lucru conţine şapte părţi, de la A la G.

5.1.1. Partea A a foii de lucru utilizată în metoda de Management al Riscului în Domeniul Calităţii – Informaţii preliminare

Partea A conţine informaţii preliminare cu privire la locul de fabricaţie respectiv. Acestea includ numele şi adresa locului, numerele autorizaţiilor deţinute pentru locul respectiv etc.

5.1.2. Partea B a foii de lucru utilizată în metoda de Management al Riscului în Domeniul Calităţii – Riscul Intrinsec

Partea B conţine estimarea Riscului Intrinsec al locului de fabricaţie respectiv. Există doi factori care indică riscul şi care trebuie luaţi în considerare – complexitatea locului, procesele şi produsele, şi criticitatea produselor fabricate la acel loc (sau criticitatea serviciilor furnizate de locul respectiv, ca de exemplu în cazul serviciilor de testare analitică sub contract).

Anexa 2 oferă îndrumări cu privire la fiecare dintre aceste aspecte (Complexitate şi Criticitate) şi cum se punctează fiecare.

Un scor de 1, 2 sau 3 este acordat factorului de Complexitate şi se documentează în partea B a foii de lucru (o complexitate 3 reprezintă o complexitate mare; complexitatea 1 reprezintă o complexitate redusă).

Un scor de 1, 2 sau 3 este acordat factorului de Criticitate şi se documentează în partea B a foii de lucru. (O criticitate 3 reprezintă o criticitate mare; criticitate 1 reprezintă o criticitate redusă).

Un tabel matrice, prezentat în tabelul 1 de mai jos, este inclus în foaia de lucru pentru a combina cele 2 scoruri şi a genera estimarea riscului intrinsec asociat locului, acest lucru fiind de asemenea documentat în partea B.

	Criticitate		
Complexitate	1	2	3
1	1 (Scăzut)	2 (Scăzut)	3 (Mediu)
2	2 (Scăzut)	4 (Mediu)	6 (Ridicat)
3	3 (Mediu)	6 (Ridicat)	9 (Ridicat)

Tabel 1: Matricea Riscului Intrinsec

Un scor total de 1 sau 2 reprezintă un Risc Intrinsec scăzut.
Un scor total de 3 sau 4 reprezintă un Risc Intrinsec mediu.
Un scor total de 6 sau 9 reprezintă un Risc Intrinsec ridicat.

5.1.3. Partea C a foii de lucru utilizată în metoda de Management al Riscului în Domeniul Calităţii – Riscul referitor la Conformitate

Partea C este acea parte în care Riscul referitor la Conformitate asociat locului de fabricaţie este estimat şi documentat.
Acesta se bazează doar pe deficienţele identificate la ultima inspecţie la locul de fabricaţie (Notă: dacă ultima inspecţie nu a fost una de rutină sau completă, atunci când se stabileşte scorul riscului trebuie luate în considerare deficienţele identificate la ultima inspecţie de rutină (sau inspecţie completă) precum şi cele identificate la ultima inspecţie care nu a fost de rutină).

Următorul tabel este folosit ca ghid atunci când se stabileşte scorul Riscului referitor la Conformitate asociat cu un loc de fabricaţie. Conţinutul acestui tabel poate fi adaptat pentru a reflecta politica Inspectoratului referitoare la utilizarea acestei metodologii.

Profilul Deficienţelor	Scorul Riscului referitor la Conformitate
1 sau mai multe deficienţe Critice sau mai mult de 5 deficienţe Majore	Ridicat
De la 1 la 5 deficienţe Majore	Mediu
Fără deficienţe Critice sau Majore	Scăzut

Tabel 2: Tabelul Riscului referitor la Conformitate

Pentru riscul referitor la Conformitate asociat locului de fabricaţie se stabileşte un scor Ridicat, Mediu sau Scăzut, care este documentat în Partea C a foii de lucru.

Este recunoscut faptul că locurile de fabricaţie cu un scor Ridicat al Riscului referitor la Conformitate vor fi inspectate din nou foarte curând după inspecţia care a identificat o conformitate foarte scăzută. În aceste locuri se poate interzice fabricaţia sau pot exista revocări sau variaţii ale autorizaţiei de fabricaţie până se demonstrează un nivel acceptabil de conformitate, lao inspecţie de urmărire.
Cu privire la acest lucru este important de notat următoarele:

- Astfel de inspecţii de urmărire nu sunt considerate prin definiţie inspecţii de rutină. Uneori mai sunt denumite inspecţii “pentru un scop” sau “de urgenţă” şi pot fi efectuate atunci când la un loc de fabricaţie s-au identificat deficienţe Critice sau multe deficienţe Majore (de ex. 6 sau mai multe Majore);
- Atunci când la un loc de fabricaţie este necesară o astfel de inspecţie de urmărire (de ex. la 3 luni de la inspecţia anterioară), utilizarea instrumentului de Management al Riscului în Domeniul Calităţii trebuie întreruptă până după efectuarea acestei inspecţii, moment în care programul inspecţiilor de rutină se va relua pentru acel loc de fabricaţie. În practică, acest lucru înseamnă că, dacă la un loc de fabricaţie au fost identificate o deficienţă Critică sau mai multe deficienţe Majore (de ex. 6 sau mai multe) şi a fost planificată o inspecţie de urmărire, având în

vedere aceste deficienţe, Inspectoratul va aplica acest instrument pentru locul respectiv de fabricaţie numai după ce inspecţia de urmărire a fost efectuată şi programul inspecţiilor de rutină a fost reînceput;

- Atunci când se reia utilizarea acestui instrument cu privire la acel loc de fabricaţie, Scorul Riscului referitor la Conformitate stabilit pentru locul de fabricaţie trebuie să se bazeze pe deficienţele găsite în timpul inspecţiei iniţiale în timpul căreia s-au identificat probleme (inspecţia în care s-au identificat deficienţele Critice sau multe Majore), precum şi pe orice deficienţă identificată în timpul inspecţiei de urmărire.

5.1.4. Partea D a foii de lucru utilizată în metoda de Management al Riscului în Domeniul Calităţii – Clasificarea Generală a Riscului

În partea D se combină Riscul Intrinsec şi Riscul referitor la Conformitate pentru a se obţine Clasificarea Generală a Riscului pentru locul de fabricaţie.

O matrice simplă aşa cum este cea din Tabelul 3 este inclusă în foaia de lucru pentru calculul clasificării generale a riscului, iar rezultatul obţinut este documentat în Partea D a foii de lucru.

	Risc Intrinsec		
Risc referitor la Conformitate	Scăzut	Mediu	Ridicat
Scăzut	Clasificarea riscului = A	Clasificarea riscului = A	Clasificarea riscului = B
Mediu	Clasificarea riscului = A	Clasificarea riscului = B	Clasificarea riscului = C
Ridicat	Clasificarea riscului = B	Clasificarea riscului = C	Clasificarea riscului = C

Tabel 3: Matricea Clasificării Riscului

Există trei posibile clasificări ale riscului A, B & C. (‘A’ reprezintă un risc relativ scăzut al locului de fabricaţie şi ‘C’ reprezintă un risc relativ ridicat al locului de fabricaţie).

5.1.5. Partea E a foii de lucru utilizată în metoda de Management al Riscului în Domeniul Calităţii – Frecventa de inspectare

Partea E este acea parte în care clasificarea de risc obtinută în partea D este utilizată pentru a genera si documenta frecvenţa de inspectare recomandată pentru inspecţiile de rutină la locul de fabricatie.

- Locurile de fabricaţie cu o clasificare a riscului ‘A’ au cel puţin un scor de risc Scăzut pentru Riscul Intrinsec sau pentru Riscul referitor la Conformitate. În timpul programelor de inspecţie de rutină, aceste locuri de fabricaţie pot fi inspectate cu o frecvenţă redusă, de exemplu, cu o frecvenţă mai mare de doi ani (de exemplu o inspecţie la fiecare 2,5 ani);
- Locurile de fabricaţie cu o clasificare a riscului ‘C’ au cel puţin un scor de risc Ridicat pentru Riscul Intrinsec sau pentru Riscul referitor la Conformitate. În timpul programelor de inspecţie de rutină, aceste locuri de fabricaţie pot fi inspectate cu o frecvenţă crescută, de exemplu cel puţin anual sau chiar şi mai frecvent;
- Locurile de fabricaţie cu o clasificare a riscului ‘B’ sunt între cele de mai sus şi, în timpul programelor de inspecţie de rutină, aceste locuri de fabricaţie pot fi inspectate cu o frecvenţă intermediară, de exemplu între 12 şi 24 luni.

Tabelul 4 de mai jos prezintă un mod posibil de stabilire a frecvenţei de inspectare pe baza Clasificării Riscului. Pot fi utilizate şi alte abordări.

Clasificarea Riscului	Frecvenţa de Inspectare sugerată
A	Frecvenţă Redusă, 2 până la 3 ani
B	Frecvenţă Moderată, 1 pînă la 2 ani
C	Frecvenţă Ridicată, < 1 an

Tabel 4: Frecvenţa de Inspectare sugerată pentru fiecare Clasificare a Riscului

Nota 1: Matricea de Clasificare a Riscului de mai sus este stabilită astfel încât nici un loc de fabricaţie cu un Scor al Riscului Intrinsec Ridicat sau un Scor al riscului referitor la Conformitate să nu i se atribuie o frecvenţă de inspectare Redusă. Acest lucru a fost stabilit deoarece este considerat înţelept să se adopte o politică de inspectare la cel puţin la fiecare doi ani în timpul programelor de inspecţii de rutină, pentru toate locurile de fabricaţie cu o clasificare Ridicată a Riscului Intrinsec sau a Riscului referitor la Conformitate. Totuşi, atunci cînd pentru un loc de fabricaţie s-a stabilit un Scor Ridicat al Riscului referitor la Conformitate, aşa cum se descrie în secţiunea 7.1.3, poate fi necesară efectuarea unei inspecţii care nu este de rutină, iar acest lucru va avea implicaţii pentru utilizarea acestui instrument în acest timp. A se vedea Secţiunea 7.1.3 pentru detalii suplimentare.

Nota 2: Este important de notat că frecvenţele de inspectare din Tabelul 4 sunt prezentate ca interval, nu ca timp absolut.

- De exemplu, pentru locurile de fabricaţie cu o Clasificare a Riscului 'B', perioada de timp stabilită ca frecvenţă de inspectare este de 1-2 ani; nu este stabilită la 2 ani exact;

- Frecvenţa inspectării stabilită pentru un loc de fabricaţie în cadrul oricărei Clasificări a Riscului (A, B sau C) trebuie să reflecte numărul şi tipul deficienţelor identificate în timpul ultimei inspecţii;

- De exemplu, dacă pentru 2 locuri de fabricaţie se stabileşte o Clasificare a Riscului B, dar unul dintre locuri are un rezultat mai slab obţinut în urma inspecţiei decât celălalt, (de ex. cinci Majore comparative cu una Majoră), frecvenţa exactă de inspectare pentru respectivul loc de fabricaţie trebuie, în general, să fie stabilită către cel mai restrictiv termen al perioadei stabilite (o frecvenţă de inspectare mai apropiată mai degrabă de un an decât de doi ani);

- În plus, frecvenţele de inspecţie stabilite pentru locuri de fabricaţie care au aceeaşi Clasificare a Riscului pot ţine cont de scorurile individuale ale Riscurilor Intrinseci şi de cele referitoare la Conformitate. De ex., atunci când un loc de fabricaţie are atât un Risc Intrinsec cât şi un Risc referitor la Conformitate Ridicate, obţinându-se Clasificarea generală a Riscului C, frecvenţa de inspectare stabilită (de ex. 9 luni) poate fi mai ridicată faţă de cea stabilită pentru un loc de fabricaţie care are un Risc Intrinsec Ridicat dar un Risc referitor la Conformitate Mediu şi care de asemenea, are o Clasificare generală a Riscului C.

Nota 3: În anumite situaţii inspectorul/inspectorii care au inspectat ultima dată locul de fabricaţie pot să nu fie de acord cu frecvenţa de inspectare stabilită utilizând această metodologie.

- Dacă acest lucru se întâmplă şi dacă inspectorul/inspectorii consideră că trebuie stabilită o altă frecvenţă de inspectare pentru acel loc de fabricaţie, motivele acestei situaţii trebuie documentate. Factorii care pot fi utili a fi luaţi în considerare sunt:
  - Robusteţea Sistemului de Management al Calităţii, inclusiv referitor la Managementul Riscului în Domeniul Calităţii;

- Istoricul locului de fabricaţie cu privire la conformitatea cu BPF, luând în considerare repetarea unor probleme de neconformitate şi eşecul în rezolvarea deficienţelor inspecţiilor într-un mod satisfăcător;
- Eşecuri semnificative în rezolvarea deficienţelor BPF anterioare.

- Ţinând cont că rezultatele Managementului Riscului în Domeniul Calităţii pot fi subiective şi nesigure, opiniile inspectorilor pot modifica frecvenţa inspectării stabilită prin această metodologie;
- Totuşi, Inspectoratul poate adopta propria sa abordare atunci când apar astfel de situaţii, iar aceste abordări pot fi diferite de cele prezentate mai sus.

5.1.6. Partea F a foii de lucru utilizată în metoda de Management al Riscului în Domeniul Calităţii – Domeniul Inspecţiei

Partea F este acea parte în care domeniul recomandat pentru următoarea inspecţie de rutină este documentat. Această Parte trebuie completată fie imediat după inspecţie, fie după ce a fost emis raportul de inspecţie şi, în mod ideal, în acelaşi timp cu secţiunile anterioare.

Există patru secţiuni care trebuie completate în Partea F, după cum urmează:

- Domeniul şi profunzimea următoarei inspecţii de rutină la locul de fabricaţie;

- Durata necesară următoarei inspecţii de rutină la locul de fabricaţie;

- Numărul necesar de inspectori care să fie desemnaţi la următoarea inspecţie de rutină la locul de fabricaţie;

- Dacă la următoarea inspecţie de rutină la locul de fabricaţie este necesară o anumită competenţă sau expertiză a echipei de inspecţie.

Odată ce părţile E şi F sunt completate, frecvenţa recomandată şi domeniul următoarei inspecţii de rutină sunt documentate în foaia de lucru. Este de aşteptat ca personalul care se ocupă de planificarea inspecţiilor în Inspectorat să utilizeze informaţiile atunci când se planifică programul inspecţiilor de rutină la locurile de fabricaţie aflate în supravegherea sa.

5.1.7. Partea G a foii de lucru utilizată în metoda de Management al Riscului în Domeniul Calităţii – Cine & Când

Partea G este acea parte în care sunt documentate numele persoanelor care au completat documentul de Management al Riscului în Domeniul Calităţii, precum şi semnătura (şi data) persoanei care a completat formularul.

5.2. Revizuirea şi actualizarea exerciţiului de Management al Riscului în Domeniul Calităţii după cum este necesar

Rezultatele exerciţiului de Management al riscului în Domeniul Calităţii efectuat conform acestei metodologii trebuie revizuit atunci când noi informaţii devin disponibile pentru Inspectorat, informaţii care ar putea schimba profilul de risc al locului de fabricaţie.

- Astfel de informaţii noi pot apărea din probleme legate de neconformităţi de calitate, retrageri, rezultate ale testelor de supraveghere a pieţei, probleme de evaluare, investigaţii privind încălcarea legislaţiei, schimbări în cadrul locului de fabricaţie etc;

- În plus, variaţii la Autorizaţiile de punere pe piaţă sau la Autorizaţia de fabricaţie pot însemna că activităţile locului de fabricaţie se vor extinde sau schimba substanţial. De exemplu, pentru o variaţie la o autorizaţie de punere pe piaţă referitoare la schimbarea

materialului de ambalare primară, de la fiole de sticlă la cele de plastic poate fi necesară introducerea tehnologiei de suflare-umplere-închidere la locul de fabricaţie. Astfel de variaţii la autorizaţia de punere pe piaţă pot schimba complexitatea sau criticitatea asociate locului de fabricaţie şi, în cazul utilizării acestei metodologii, astfel de variaţii pot fi considerate ca fiind informaţii noi despre locul de fabricaţie;

- Schimbări semnificative ale numărului de personal al unui loc de fabricaţie pot fi de asemenea luate în considerare din punct de vedere al riscului, în timpul fazei de revizuire, deoarece astfel de schimbări pot indica o schimbare a complexităţii locului de fabricaţie, influenţând riscul intrinsec sau pot însemna că sunt mai puţine resurse de Asigurarea Calităţii disponibile la locul de fabricaţie, ceea ce poate conduce ulterior la probleme privind conformitatea;

- De asemenea, răspunsul companiei la raportul ultimei inspecţii trebuie considerat ca fiind o informaţie nouă şi poate fi considerată utilă pentru revizuirea în această etapă a aplicării metodologiei. Inspectorul care evaluează răspunsul companiei poate decide că există aspecte specifice referitoare la răspunsuri care trebuie urmărite în timpul unei inspecţii ulterioare; aceasta poate conduce la o extindere a domeniului următoarei inspecţii de rutină.

Tipurile de noi informaţii descrise mai sus pot conduce nu numai la o schimbare a domeniului recomandat pentru următoarea inspecţie, ci şi la o schimbare a frecvenţei pentru următoarea inspecţie de rutină. Este la latitudinea Inspectoratului actualizarea modului în care se aplică Managementul Riscului în Domeniul Calităţii la primirea unor noi informaţii privind locul de fabricaţie.

Este recomandat ca aceste exerciţii de Management al Riscului în Domeniul Calităţii să fie revizuit periodic.

****

Anexa 1: Foaia de lucru utilizată ca instrument al Managementului Riscului în Domeniul Calităţii

PARTEA A – Informaţii preliminare despre locul de fabricaţie	
Numele locului de fabricaţie	
Adresa locului de fabricaţie	
Numărul autorizaţiei de fabricaţie (dacă există)	
Fabricant de produs finit sau Substanţe farmaceutice active (SFA)?	
Data ultimei inspecţii	
Numele inspectorului care a efectuat inspecţia anterioară	

PARTEA B – Riscul Intrinsec asociat locului de fabricaţie

Factorul de risc	**Clasificarea riscului**	**Matrice pentru estimarea Riscului Intrinsec**
Complexitatea locului, procesele şi produsele sale este considerată:	**1 2 3** **Încercuiţi**	
Criticitatea medicamentelor fabricate sau criticitatea testării analitice sau a altor servicii oferite de locul de fabricaţie este considerată:	**1 2 3** **Încercuiţi**	

	Criticitate		
Complexitate	**1**	**2**	**3**
1	1 Scăzut	2 Scăzut	3 Mediu
2	2 Scăzut	4 Mediu	6 Ridicat
3	3 Mediu	6 Ridicat	9 Ridicat

Utilizaţi matricea de mai sus pentru a înregistra mai jos Riscul intrinsec asociat locului de fabricaţie:

Scăzut □ Mediu □ Ridicat □

PARTEA C – Riscul referitor la Conformitate-risc bazat pe ultima inspecţie

Riscul referitor la Conformitate indicat de cel mai recent profil al deficienţelor pentru locul de fabricaţie este:	**Scăzut □** **Mediu □** **Ridicat □**	- Fără deficienţe majore sau critice - Între 1 şi 5 Deficienţe Majore: Număr def. majore = - 1 sau mai multe deficienţe critice sau mai mult de 5 majore (Notă: modificaţi după caz)

PARTEA D – Clasificarea Riscului stabilit pentru locul de fabricaţie

Completaţi matricea de mai jos prin combinarea scorilor Riscului Intrinsec şi al Riscului referitor la Conformitate pentru a determina Clasificarea Riscului pentru locul de fabricaţie.

	Risc Intrinsec		
Risc referitor la Conformitate	**Scăzut**	**Mediu**	**Ridicat**
Scăzut	Clasif riscului = A	Clasif riscului = A	Clasif riscului = B
Mediu	Clasif riscului = A	Clasif riscului = B	Clasif riscului = C
Ridicat	Clasif riscului = B	Clasif riscului = C	Clasif riscului = C

Clasificare riscului asociat locului de fabricaţie este: A □ B □ C □

PARTEA E – Frecvenţa recomanadată pentru inspecţiile de rutină la locul de fabricaţie

	A	Frecvenţă redusă, de la 2 la 3 ani	Utilizând clasificarea de Risc, 1) data estimată pentru reinspecţie este (actualizaţi şi EudraGMDP): …… 2) întârzierea re-inspecţiei stabilită pe baza Anexei 4 este: max.……..…….(luni/ani) 3) data următoarei inspecţii care va fi efectuată de ANMDM este (actualizaţi şi EudraGMDP): …….
	B	Frecvenţă moderată, de la 1 la 2 ani	
	C	Frecvenţă crescută, < 1 an	

PARTEA F – Domeniul recomandat pentru următoarea inspecţie de rutină

Notă: Această parte trebuie actualizată periodic dacă informaţii noi devin disponibile pentru Inspectorat, informaţii care ar putea schimba clasificarea riscului sau domeniul inspecţiei.

De exemplu, pot fi primite informaţii din probleme legate de neconformităţi de calitate, retrageri, rezultate ale testelor de supraveghere a pieţei, investigaţii privind încălcarea legislaţiei, şi alţi indicatori de neconformitate cum ar fi eşecul implementării unei variaţii la APP care poate conduce la schimbarea domeniului următoarei inspecţii. Informaţiile pot fi de asemenea în legătură cu schimbări majore la locul de fabricaţie (indicate probabil prin depunerea unei variaţii la APP sau la autorizaţia de fabricaţie) şi pot conduce la schimbarea domeniului.

Documentaţi în partea dreaptă **domeniul şi profunzimea recomandate** pentru următoarea inspecţie de rutină. **Notă**: Se vor lua în considerare următoarele: • Zonele în care au fost identificate deficienţe majore sau critice în timpul ultimei inspecţii; • Zonele care nu au fost inspectate (sau nu au fost inspectate în detaliu) în timpul celei mai recente inspecţii; • Zonele în care s-a constatat că nu există resurse adecvate la ultima inspecţie; • Schimbări planificate care pot modifica complexitatea sau criticitatea clasificării riscului asociat locului de fabricaţie • Orice altă zonă pe care inspectorul consideră că trebuie verificată la inspecţia viitoare.	
Documentaţi în partea dreaptă **durata necesară** pentru următoarea inspecţie de rutină:	
Documentaţi în partea dreaptă **numărul necesar de inspectori** care trebuie desemnaţi la inspecţia următoare:	
Documentaţi în partea dreaptă orice competenţe sau expertiză specifice necesare echipei de inspecţie pentru următoarea inspecţie de rutină:	

PARTEA G – Semnături & Data
Înregistraţi aici numele persoanelor care au completat formularul de Management al Riscului, apoi semnaţi şi dataţi formularul: Nume: _____ Nume: _____ Nume: _____ Nume: _____ Semnătura: _____ Data: _____

Anexa 2: Ghid cu privire la stabilirea valorilor pentru Factorii de Risc Intrinsec

Nr.	Factorul de Risc Intrinsec & Mecanismul de acordare a scorului
	Complexitate **Aceasta se referă la complexitatea locului de fabricaţie, procesele şi produsele sale.** (Notă: Dosarul Standard al Unităţii (dacă este disponibil) şi ultimul raport al inspecţiei BPF pot fi sursele de informaţie pentru a stabili scorul de Complexitate.) Există trei posibile scoruri 1,2 şi 3. Locurile de fabricaţie cu un scor scăzut al factorului de risc sunt cele care au un nivel scăzut de complexitate al proiectului locului a produselor şi a proceselor. Atunci când se stabileşte un scor al factorului de risc, este util să se ţină seama de următoarele: Indicatori generali, dar utili, privind **complexitatea locului de fabricaţie** sunt: • Mărimea locului de fabricaţie - locurile mari sunt clasificate ca fiind mai complexe decît cele mici • Numărul diferitelor procese de fabricaţie sau de distribuţie care există la locul de fabricaţie - un număr mare, de obicei, presupune o complexitate mai mare • Nivelul de dedicare al echipamentului şi al facilităţilor (de ex. unităţile de tratare a aerului) care sunt în acel loc de fabricaţie - locurile de fabricaţie cu un nivel mai mic de dedicare sunt considerate mai complexe decât alte locuri • Numărul de personal de la locul de fabricaţie - un număr mai mare presupune o complexitate mai mare • Numărul de pieţe/ţări unde sunt furnizate produse de către locul de fabricaţie - un număr mare presupune în general o complexitate mai mare • Numărul de clienţi ai locului de fabricaţie - un număr mare presupune o complexitate mai mare • Dacă un loc de fabricaţie funcţionează ca fabricant sau laborator sub contract, locul respectiv poate fi clasificat ca fiind relativ complex. Indicatori generali, dar utili, privind **complexitatea procesului** sunt: • Procese de fabricaţie sterile şi aseptice - sunt totdeauna considerate procese foarte complexe. • Activităţi de eliberare parametrică - de obicei sunt considerate procese foarte complexe. • Numărul de etape critice care trebuie controlate într-un proces - în general procesele cu un număr mare de etape critice pot fi considerte procese complexe. • Tipul de produse fabricate - unele tipuri de produse cum ar fi forme dozate cu concentraţie mică/potenţă ridicată şi cele cu eliberare controlată pot avea o fabricaţie mai complexă decât alte tipuri de produse (cum ar fi comprimate cu eliberare rapidă) şi complexitatea proceselor lor de fabricaţie trebuie clasificată ca fiind mai ridicată. • Numărul de operaţii într-un proces de fabricaţie nesterile - un număr mare presupune în general o complexitate mai mare. • Activităţi de reambalare- reambalarea unei serii deja ambalate poate fi considerată ca fiind un proces de la moderat spre foarte complex. • Extinderea reprocesărilor şi reprelucrărilor care sunt efectuate la locul de fabricaţie: aceste activităţi pot adăuga complexitate procesului • Procesele biologice

	• Extinderea activităţilor subcontractate de către locul de fabricaţie - o utilizare semnificativă a fabricanţilor sub contract, a locurilor de distribuţie situate în afara locului de fabricaţie sau a laboratoarelor sub contract în general creşte complexitatea locului de fabricaţie. • În cazul importatorilor, complexitatea importului, eliberarea seriei şi procesele de distribuţie - uneori aranjamentele existente pentru import pot fi destul de complexe. Indicatori generali, dar utili, privind **complexitatea produsului** sunt: • Numărul de componente care formează un ambalaj - un număr mare de componente într-un ambalaj, în general, determină o mai mare complexitate a produsului. De exemplu un ambalaj de produs injectabil poate conţine 4 componente (un flacon liofilizat, un flacon diluent, un ac de transfer şi un prospect), pe când un ambalaj de comprimate pot avea doar un blister şi un prospect pentru pacient. • Produse care necesită condiţii speciale de depozitare şi distribuţie: (de ex. poate fi complex de manipulat produse de lanţ rece sau radiofarmaceutice) **Atunci când se ia în considerare complexitatea produsului, este util să se imagineze ţinerea în mână a produsului pentru a răspunde la întrebarea: "Ce aspecte ale acestui produs îl fac un produs complex?"** Îndrumări privind stabilirea scorului: Se stabileşte scorul 1 pentru un loc de fabricaţie cu un nivel general scăzut al Complexităţii Se stabileşte scorul 2 pentru un loc de fabricaţie cu un nivel general moderat al Complexităţii Se stabileşte scorul 3 pentru un loc de fabricaţie cu un nivel general ridicat al Complexităţii Notă: Atunci când se stabileşte gradul general de complexitate (1, 2 sau 3) care reflectă în general diversele grade de complexitate individuale stabilite pentru locul de fabricaţie, trebuie aleasă complexitatea procesului şi a produsului. Acest lucru este similar cu realizarea unei medii a tuturor gradelor de complexitate individuală stabilite. În cazurile în care nu există suficiente informaţii sau cunoştinţe despre complexitatea asociată locului de fabricaţie, despre procesele şi produsele sale, trebuie stabilit un scor mediu 2.
2	**Criticitate:** **Aceasta se referă la cât de critică este disponibilitatea pe piaţă a produselor fabricate de locul de fabricaţie sau cît de critice sunt serviciile furnizate de locul de fabricaţie. Un exemplu de servicii critice furnizate de un loc de fabricaţie pot fi serviciile de testare analitică efectuate pentru mai multe alte companii.** (Notă: Dosarul Standard al Unităţii - dacă este disponibil - şi ultimul raport de inspecţie pot fi surse importante de informaţie pentru a stabili scorul de Criticitate) Există 3 scoruri posibile, 1, 2 şi 3. Îndrumări privind stabilirea scorului: Stabiliţi un scor ridicat (3) pentru locurile de fabricaţie care se ştie că fabrică produse esenţiale sau care furnizează servicii esenţiale care nu sunt uşor disponibile în altă parte.

	• Acestea pot fi locuri care sunt furnizorul major sau unic al unui produs esenţial (de ex. un vaccin important, un produs din sânge critic etc.). Notă: este recunoscut faptul că fiind un furnizor major sau unic al unui produs esenţial nu prezintă niciun risc cu privire la calitate; reprezintă mai degrabă un risc cu privire la disponibilitatea produsului. • Metodele de testare (şi echipamentele respective) utilizate de locul de fabricaţie nu pot fi în mod uşor disponibile sau uşor de aplicat de alte laboratoare. • Acestea pot fi locuri care furnizează pe bază de contract servicii de fabricaţie sau testare unui număr de fabricanţi şi o întrerupere a acestor servicii ar avea un impact semnificativ asupra disponibilităţii produsului. Stabiliţi unui scor scăzut (1) unor locuri de fabricaţie care fabrică doar produse ne-esenţiale sau nu furnizează servicii esenţiale. • Acestea pot fi locuri de fabricaţie care nu sunt singurul furnizor de produse importante (de ex. un vaccin important, un produs din sânge care este critic etc.) • Metodele de testare (şi echipamentele respective) utilizate de locul de fabricaţie pot fi în mod uşor disponibile sau uşor de aplicat de alte laboratoare. • Acestea nu sunt locuri care furnizează pe bază de contract servicii de fabricaţie sau testare unui număr de fabricanţi a cărui întrerupere a furnizării acestor servicii ar avea un impact semnificativ asupra disponibilităţii produsului. Stabiliţi un scor mediu (2) unor locuri de fabricaţie care sunt între cele 2 tipuri de locuri de mai sus. Notă: În cazurile în care nu există suficiente informaţii sau cunoştinţe despre criticitatea asociată locului de fabricaţie, trebuie stabilit un scor mediu 2.

Anexa 3- Timpul alocat

Clasificarea locurilor de fabricaţie sau import în funcţie de tipul de produs/proces		Total zile inspecţie
1.1	**Produse sterile**	
	1.1.1 Preparate aseptic (operaţii de procesare pentru următoarele forme dozate) 1.1.1.1. Lichide volume mari 1.1.1.2. Liofilizate 1.1.1.3. Semisolide 1.1.1.4. Lichide volume mici 1.1.1.5. Solide şi implanturi	**≥ 10**
	1.1.2 Sterilizate final (operaţii de procesare pentru următoarele forme dozate) 1.1.2.1 Lichide volume mari 1.1.2.2. Semisolide 1.1.2.3. Lichide volume mici 1.1.2.4. Solide şi implanturi	**≥ 8**
	1.1.3 Certificarea seriei	**≥ 1**
1.2	**Produse nesterile**	
	1.2.1 Produse nesterile (operaţii de procesare pentru următoarele forme dozate) 1.2.1.1. Capsule 1.2.1.2. Capsule moi 1.2.1.3. Gume masticabile 1.2.1.4. Matrici impregnate 1.2.1.5. Lichide pentru uz extern 1.2.1.6. Lichide pentru uz intern 1.2.1.7. Gaze medicinale 1.2.1.8. Alte forme solide dozate 1.2.1.9. Preparate presurizate 1.2.1.10. Generatoare de radionuclizi 1.2.1.11. Semisolide 1.2.1.12. Supozitoare 1.2.1.13. Comprimate 1.2.1.14. Sisteme terapeutice transdermice	**≥ 4**
	1.2.2 Certificarea seriei	**≥ 1**
1.3	**Medicamente biologice**	
	1.3.1 Medicamente biologice (lista tipurilor de produse) 1.3.1.1 Produse din sânge 1.3.1.2 Produse imunologice 1.3.1.3 Produse pentru terapia celulară 1.3.1.4 Produse pentru terapia genică 1.3.1.5 Produse obţinute prin biotehnologie 1.3.1.6 Produse extrase din ţesuturi umane sau animale	**≥ 7**
	1.3.2 Certificarea seriei (lista tipurilor de produse) 1.3.2.1 Produse din sânge 1.3.2.2 Produse imunologice 1.3.2.3 Produse pentru terapia celulară 1.3.2.4 Produse pentru terapia genică 1.3.2.5 Produse obţinute prin biotehnologie 1.3.2.6 Produse extrase din ţesuturi umane sau animale	**≥ 1**

1.4	**Alte produse sau activităţi de fabricaţie**	
	1.4.1 Fabricaţie de: 1.4.1.1. Produse din plante 1.4.1.2. Produse homeopate 1.4.1.3. Altele <se va completa> *1.4.2 Sterilizarea substanţelor active/excipienţilor/produselor finite:* 1.4.2.1. prin filtrare 1.4.2.2. cu căldură uscată 1.4.2.3. cu căldură umedă 1.4.2.4. chimică 1.4.2.5. cu radiaţii Gamma 1.4.2.6. prin bombardare cu electroni	**≥ 3** **≥2**
1.5	**Ambalare**	
	1.5.1 Ambalare primară 1.5.1.1. Capsule 1.5.1.2. Capsule moi 1.5.1.3. Gume masticabile 1.5.1.4. Matrici impregnate 1.5.1.5. Lichide pentru uz extern 1.5.1.6. Lichide pentru uz intern 1.5.1.7. Gaze medicinale 1.5.1.8. Alte forme solide dozate 1.5.1.9. Preparate presurizate 1.5.1.10. Generatoare de radionuclizi 1.5.1.11. Semisolide 1.5.1.12. Supozitoare 1.5.1.13. Comprimate 1.5.1.14. Sisteme terapeutice transdermice	**≥ 2**
	1.5.2 Ambalare secundară	**≥ 1**
1.6	**Teste pentru controlul calităţii**	
	1.6.1 Microbiologice: sterilitate *1.6.2 Microbiologice: fără testul de sterilitate* *1.6.3 Fizico-chimice* *1.6.4 Biologice*	**≥ 2**

Zilele de inspecţie sunt valori recomandate şi includ şi timpul necesar pentru pregătirea raportului de inspecţie; reprezintă timpul total al personalului (de ex. 10 zile de inspecţie reprezintă 2 inspectori care inspectează 5 zile sau 4 inspectori care inspectează 2½ zile; timpul de pregătire şi de întocmire a raportului sunt incluse.

Anexa 4: Ghid cu privire la întârzierea unei reinspecţii pe baza informaţiei privind conformitatea primită de la o autoritate de încredere

Etapele procedurii:

1a. Selectarea locurilor de fabricaţie pe baza riscului privind conformitatea rezultat de la ultima inspecţie efectuată de Autoritatea de Supraveghere (în acord cu Anexa 1 Partea C, şi punctul 5.1.3. al procedurii).

1b. Determinarea riscului intrinsec al locului de fabricaţie (în acord cu Anexa 1 Partea B, şi punctul 5.1.2. al procedurii)

2. Cererea de informaţii privind conformitatea de la o autoritatea de încredere care a inspectat locul de fabricaţie după ultima inspecţie a ANMDM.

3. Evaluarea informaţiei privind conformitatea primită de la o autoritate de încredere pentru a stabili riscul curent privind Conformitatea (prin analogie cu Pasul 1a şi punctul 5.3.1 al procedurii deficienţele raportate de autoritatea competentă de încredere pot fi reclasificate în acord cu definiţiile deficienţelor de "criticae" şi "majore" din UE.)

4. Întarzierea reinspecţiei de rutină de către ANMDM în acord cu tabelul de mai jos şi înregistrarea acestui lucru în Anexa 1 partea E.

	Pasul 1a	Pasul1b		Pasul 2	Pasul 3	Pasul 4
Scenariu	**Risc referitor la Conformitate după ultima inspecţie**	**Risc Intrinsec**	**Clasificarea riscului**		**Riscul curent referitor la Conformitate**	**Întarzierea re-inspecţiei (+ max. ani)**
Loc de fabricaţie din ţara autorităţii de încredere,dar produsul NU face parte din domeniul acordului legal	Scăzut	**Ridicat**	B	**Cererea de informaţii privind** conformitatea de la o autoritatea de încredere	Scăzut	**+1**
	Scăzut /Mediu	Mediu	A/B		Mediu	**+1**
	Scăzut /Mediu	Mediu			Scăzut	**+1.5**
	Scăzut /Mediu	Scăzut	A		Mediu	**+1.5**
	Scăzut /Mediu	Scăzut			Scăzut	**+2**
Loc de fabricaţie din ţară terţă[2] dar produsul face parte din domeniul acordului legal	Scăzut /Mediu	Mediu	A/B		Mediu	**+1**
	Scăzut /Mediu	Mediu			Scăzut	**+1.5**
	Scăzut /Mediu	Scăzut	A		Mediu	**+1.5**
	Scăzut /Mediu	Scăzut			Scăzut	**+2**
Loc de fabricaţie din ţară terţă[2] dar produsul face parte din domeniul acordului legal sau nu există un acord legal	Scăzut /Mediu	Scăzut	A		Mediu	**+1**
	Scăzut /Mediu	Scăzut			Scăzut	**+1.5**

[2] ţară terţă = din afara UE/SEE

HOTĂRÂREA

Nr. 15/26.02.2015
referitoare la adoptarea Ghidului de bună practică de farmacovigilenţă, Modulul III - Inspecţii de farmacovigilenţă

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se adoptă Ghidul de bună practică de farmacovigilenţă, Modulul III - Inspecţii de farmacovigilenţă, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXĂ la HCS nr. 15/26.02.2015

GHID DE BUNĂ PRACTICĂ DE FARMACOVIGILENŢĂ
(Good Pharmacovigilance Practices - GVP)

Modulul III - Inspecţii de farmacovigilenţă

Prezentul ghid reprezintă o traducere adaptată a Ghidului EMA/119871/2012 Rev 1* referitor la buna practică de farmacovigilenţă (GVP), Modulul III - Inspecţiile de farmacovigilenţă.

CUPRINS

III.A. Introducere
III.B. Structuri şi procese
III.B.1. Tipuri de inspecţii
III.B.1.1. Inspecţii de sistem şi inspecţii orientate pe medicament
III.B.1.2. Inspecţii de farmacovigilenţă de rutină şi inspecţii de farmacovigilenţă „ţintite”
III.B.1.3. Inspecţii efectuate în perioada de pre-autorizare
III.B.1.4. Inspecţii efectuate în perioada post-autorizare
III.B.1.5. Inspecţii anunţate şi neanunţate
III.B.1.6. Inspecţii de urmărire
III.B.1.7. Inspecţii la distanţă
III.B.2. Planificarea inspecţiei
III.B.3. Locuri care urmează să fie inspectate
III.B.4. Domeniul de aplicare a inspecţiei
III.B.4.1. Inspecţii de farmacovigilenţă de rutină
III.B.4.2. Inspecţii „ţintite”
III.B.4.3. Inspecţii de urmărire
III.B.5. Procesul de inspecţie
III.B.6. Acţiuni de urmărire ulterioare unei inspecţii
III.B.7. Acţiuni de reglementare şi sancţiuni
III.B.8. Gestionarea documentelor şi arhivarea
III.B.9. Calificarea şi instruirea inspectorilor
III.B.10. Managementul calităţii în cadrul procesului de inspecţie de farmacovigilenţă
III.C. Funcţionarea reţelei UE
III.C.1. Schimbul de informaţii
III.C.2. Rolul Agenţiei Europene a Medicamentului
III.C.2.1 Rolul general al Agenţiei Europene a Medicamentului
III.C.2.2 Rolul Comitetului de farmacovigilenţă pentru evaluarea riscului
III. C.2.3 Rolul Comitetului pentru medicamente de uz uman
III C.3 Rolul Comisiei Europene
III.C.4. Rolul României
III.C.4.1. Consideraţii generale
III.C.4.2. Rolul Autorităţii de supraveghere
III.C.4.3. Programele de inspecţie
III.C.5. Rolul deţinătorului şi al solicitantului de autorizaţie de punere pe piaţă
III.C.6. Tarife de inspecţie
III.C.7. Transparenţă

III.A. Introducere

Prezentul Ghid conţine îndrumări cu privire la planificarea, desfăşurarea, raportarea şi urmărirea inspecţiilor de farmacovigilenţă efectuate la nivelul Uniunii Europene (UE) şi prezintă rolul diferitelor entităţi implicate. În capitolul IIIB se prezintă recomandări cu caracter general, iar capitolul III.C se referă la modul global de funcţionare a inspecţiilor de farmacovigilenţă în cadrul UE.

Pentru a se asigura de respectarea de către deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă a obligaţiilor de farmacovigilenţă stabilite în cadrul UE, precum şi pentru facilitarea implementării acestora, Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale (ANMDM) are obligaţia efectuării, în colaborare cu Agenţia Europeană a Medicamentului (EMA), a unor inspecţii de farmacovigilenţă la deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă sau la oricare alte companii contractate în vederea îndeplinirii obligaţiilor de farmacovigilenţă ale deţinătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă. Aceste inspecţii sunt efectuate de inspectori desemnaţi de către ANMDM şi abilitaţi să inspecteze localurile, înregistrările, documentele şi dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă (DSSF) ale deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă sau ale oricăror alte companii angajate de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă în vederea efectuării activităţilor prevăzute în Capitolul X, Farmacovigilenţa, al Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, în conformitate cu prevederile art. 823 alin. (1) şi 823 alin. (1) lit. (d). Deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă sunt obligaţi să furnizeze, la cerere, dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, utilizat ca sursă de informaţii în vederea desfăşurării inspecţiei [Legea 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare art. 728 alin. (4) şi Art. 16 alin. (4) al Regulamentului (CE) 726/2004.

Obiectivele inspecţiei de farmacovigilenţă sunt următoarele:

- să stabilească dacă deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă dispune de personalul, sistemele şi facilităţile necesare îndeplinirii obligaţiilor de farmacovigilenţă care îi revin;
- să identifice, să înregistreze şi să solicite rezolvarea neconformităţilor care pot constitui un risc pentru sănătatea publică;
- să utilizeze rezultatele inspecţiei ca bază pentru aplicarea unor sancţiuni, când se consideră necesar.

În cazul deţinătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă pentru medicamente autorizate prin procedură centralizată, verificarea, în numele Uniunii Europene, a îndeplinirii cerinţelor prevăzute de Directiva 2001/83/CE de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului respectiv revine autorităţii de supraveghere în domeniul farmacovigilenţei [conform art. 19 din Regulamentului (CE) 726/2004]. Autoritatea de supraveghere în domeniul farmacovigilenţei este autoritatea competentă a statului membru în care se găseşte dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă [conform art. 18 alin. (3) din Regulamentul (CE) 726/2004]. În conformitate cu art. 7 alin. (1) din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 referitor la desfăşurarea activităţilor de farmacovigilenţă prevăzute în Regulamentul (CE) 726/2004 al Parlamentului şi Consiliului European şi în Directiva 2001/83/EC al Parlamentului şi Consiliului European, dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă trebuie să se găsească fie în locul din UE în care se desfăşoară principalele activităţi de farmacovigilenţă ale deţinătorului autorizaţiei punere pe piaţă, fie în locul din UE în care funcţionează persoana calificată responsabilă de farmacovigilenţă. Autoritatea de supraveghere poate efectua inspecţii de pre-autorizare, pentru verificarea exactităţii şi implementării cu succes a sistemului de farmacovigilenţă existent sau propus [Regulamentului (CE) 726/2004, Art. 18 alin. (3)].

În cazul deţinătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă eliberate în urma desfăşurării unei proceduri necentralizate (naţionale, de recunoaştere mutuală sau descentralizate), responsabilitatea asigurării prin intermediul inspecţiilor a respectării cerinţelor legale în

domeniul medicamentului revine autorităţii competente a statului membru în cauză [ANMDM, în cazul României], în colaborare cu EMA. Această cooperare constă în schimbul de informaţii între ANMDM şi EMA cu privire la inspecţiile planificate şi cele efectuate [Legea 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare, art. 823 alin. (1)].

Se vor elabora şi implementa programe de inspecţie de farmacovigilenţă, care vor include inspecţii de rutină, programate conform unei abordări bazate pe risc, precum şi inspecţii „ţintite", declanşate pentru analiza unor non-conformităţi suspectate ori a unor riscuri potenţiale, de obicei cu impact asupra unui anumit medicament/unor anumite medicamente.

Între ANMDM şi EMA trebuie să existe cooperare pentru a se reduce la minimum posibilitatea de suprapunere a inspecţiilor şi pentru valorificarea la maximum a resurselor disponibile. ANMDM şi EMA vor utiliza informaţiile deţinute în comun privitoare la inspecţiile planificate şi efectuate în vederea facilitării activităţii de inspecţie şi a adaptării domeniului de aplicare şi/sau a calendarului de inspecţie al fiecăreia.

Entităţii inspectate i se vor pune la dispoziţie rezultatele inspecţiei [Legea 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare, art. 823 alin. (3) şi 823 alin. (8)], aceasta având astfel posibilitatea de a face observaţii asupra oricăreia dintre neconformităţile constatate [Legea 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare, art. 823 alin. (8)]. Totodată, orice neconformitate trebuie remediată în timp util de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă, prin aplicarea unui plan de măsuri corective şi preventive.

În cazul în care, în urma inspecţiei, se constată că deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă nu-şi respectă obligaţiile de farmacovigilenţă, ANMDM informează celelalte state membre, EMA şi Comisia, în conformitate cu capitolul IIIC.1 [Legea 95/2006 cu modificările şi completările ulterioare, art. 823 alin. (8)].

Schimbul de informaţii şi comunicarea între inspectori şi evaluatorii din cadrul Comitetului de farmacovigilenţă pentru evaluarea riscurilor (PRAC) şi al Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) este foarte important în ceea ce priveşte aspectele de interes la nivel comunitar şi, unde se consideră necesar, pentru urmărirea adecvată a acţiunilor de după inspecţie şi oferirea de recomandări cu privire la acţiunile care se impun.

Dacă este cazul, ANMDM ia măsurile necesare pentru a se asigura că deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă i se aplică sancţiuni eficace, proporţionale şi cu efect de descurajare [Legea 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare, art. 823 alin. (8)]. Regulamentul (CE) nr. 658/2007 împuterniceşte şi Comisia să impună sancţiuni financiare deţinătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă, pentru a asigura punerea în aplicare a anumitor obligaţii care decurg din acordarea unei autorizaţii de punere pe piaţă pentru medicamente, acordate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr 726/2004.

Informaţiile cu privire la desfăşurarea inspecţiilor de farmacovigilenţă şi rezultatele acestora precum şi monitorizarea şi evaluarea consecinţelor pot fi puse la dispoziţia publicului, în cadrul general de transparenţă a activităţilor de farmacovigilenţă.

III.B. Structuri şi procese

III.B.1. Tipuri de inspecţie

III.B.1.1. Inspecţii de sistem şi inspecţii orientate pe medicament

Inspecţiile sistemului de farmacovigilenţă sunt concepute în vederea evaluării procedurilor, sistemelor, personalului şi echipamentelor existente şi a stabilirii gradului de conformitate a acestora cu obligaţiile legale de farmacovigilenţă. În cadrul acestei analize, pentru demonstrarea funcţionării sistemului de farmacovigilenţă, se pot utiliza exemple specifice legate de medicamentul în cauză.

Inspecţiile de farmacovigilenţă orientate pe medicament se concentrează în principal pe aspecte de farmacovigilenţă specifice medicamentului, mai curând decât asupra unei evaluări generale a sistemului. În cadrul inspecţiilor orientate pe medicament, se pot analiza şi anumite

aspecte ale sistemului general (ca, de exemplu, sistemul utilizat pentru medicamentul respectiv).

III.B.1.2. Inspecţiile de farmacovigilenţă de rutină şi inspecţiile de farmacovigilenţă „ţintite”

Inspecţiile de farmacovigilenţă de rutină sunt inspecţiile programate în prealabil, în cadrul programelor de inspecţie. Efectuarea acestora nu este declanşată de niciun factor specific, deşi, pentru optimizarea activităţilor de supraveghere, se recomandă aplicarea unei abordări bazate pe risc. Aceste inspecţii sunt, de obicei, inspecţii de sistem, dar este posibilă şi selectarea unuia sau mai multor medicamente specifice, ca exemple pentru verificarea implementării sistemului şi ca dovezi practice de funcţionare şi conformitate.

Domeniul unei inspecţii de rutină îl pot constitui şi anumite preocupări deosebite exprimate de evaluatori, în scopul investigării unor probleme specifice.

Inspecţiile de farmacovigilenţă „ţintite” se efectuează în cazul apariţiei unui factor declanşator, pentru analiza problemelor fiind considerată potrivită efectuarea unei inspecţii. Inspecţiile „ţintite” se concentrează mai mult asupra proceselor de farmacovigilenţă specifice sau cuprind o analiză a problemelor de conformitate identificate şi a impactului acestora asupra unui anumit medicament. Cu toate acestea, în urma unui factor declanşator, se pot efectua şi inspecţii complete de sistem. Inspecţiile „ţintite” pot fi provocate de apariţia unuia sau mai multor factori declanşatori, ca, de exemplu:

- Raportul risc-beneficiu al medicamentului:
  - modificarea raportului risc-beneficiu, în cazul în care se consideră adecvată o analiză suplimentară, care se poate realiza printr-o inspecţie;
  - identificarea sau comunicarea cu întârziere a apariţiei unui risc sau a unei modificări a raportului risc-beneficiu sau lipsa acestora;
  - comunicarea către publicul larg a unor informaţii referitoare la probleme de farmacovigilenţă, fără anunţarea prealabilă sau simultană a ANMDM sau EMA, după caz;
  - constatarea unor neconformităţi sau a unor probleme de siguranţă la un medicament în cursul activităţii de monitorizare a activităţilor de farmacovigilenţă de către ANMDM şi/sau de către EMA;
  - suspendarea utilizării sau retragerea unui medicament de pe piaţă, fără anunţarea prealabilă a ANMDM;
- Acţiunile de raportare obligatorie (de urgenţă şi periodice):
  - transmiterea cu întârziere sau omiterea raportării;
  - transmiterea de rapoarte de calitate deficitară sau incomplete;
  - existenţa unor neconcordanţe între rapoarte şi alte surse de informare;
- Transmiterea de solicitări din partea ANMDM:
  - netransmiterea informaţiilor şi datelor solicitate la termenul specificat de către ANMDM;
  - transmiterea unor informaţii de calitate deficitară sau necorespunzătoare ca răspuns la solicitarea de informaţii din partea ANMDM;
- Modul de îndeplinire a angajamentelor:
  - temeri legate de situaţia sau de realizarea angajamentelor prevăzute în planul de management al riscului (PMR);
  - îndeplinirea cu întârziere sau neîndeplinirea obligaţiilor specifice referitoare la monitorizarea siguranţei unui medicament, conform celor identificate la momentul autorizării de punere pe piaţă;
  - calitatea deficitară a rapoartelor solicitate ca obligaţii specifice;
- Inspecţii:
  - implementarea cu întârziere sau aplicarea necorespunzătoare a acţiunilor corective şi preventive;

- existenţa unor informaţii referitoare, de exemplu, la probleme de neconformitate sau la probleme de siguranţă legate de medicament rezultate din alte tipuri de inspecţii (BPSC, BPF, BPL şi BPD);
- informaţii referitoare la inspecţii primite de la alte autorităţi (UE sau non-UE), care pot evidenţia existenţa unor probleme de non-conformitate;

- Altele:
  - probleme apărute în urma analizei dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă;
  - informaţii provenite din alte surse decât inspecţiile, primite de la alte autorităţi, care pot evidenţia existenţa unor probleme de neconformitate;
  - alte surse de informaţii sau reclamaţii.

III.B.1.3. Inspecţii efectuate în perioada de pre-autorizare

Inspecţiile de farmacovigilenţă efectuate în perioada de pre-autorizare sunt inspecţiile desfăşurate înainte de acordarea unei autorizaţii de punere pe piaţă. Aceste inspecţii sunt efectuate în scopul evaluării sistemului de farmacovigilenţă existent sau propus, conform prezentării de către solicitant în sprijinul cererii de autorizare de punere pe piaţă [Regulamentului (CE) 726/2004 art. 19]. Inspecţiile de pre-autorizare nu sunt obligatorii, însă se pot solicita în anumite condiţii specifice. În acest sens, pentru evitarea unor inspecţii inutile, care pot întârzia acordarea unei autorizaţii de punere pe piaţă, trebuie elaborate principii şi proceduri de solicitare a efectuării unei inspecţii de pre-autorizare. În faza de validare şi/sau în prima perioadă a etapei de evaluare, se au în vedere următoarele aspecte:

- solicitantul nu a mai implementat un sistem de farmacovigilenţă în UE sau este în curs de elaborare a unui nou sistem de farmacovigilenţă;
- existenţa unor informaţii anterioare (de exemplu, istoricul inspecţiilor şi notificările privitoare la neconformităţi sau informaţiile transmise de alte autorităţi), care indică existenţa unui istoric sau a unei culturi deficitare privind conformitatea. În cazul unui istoric de neconformităţi de farmacovigilenţă grave sau persistente al deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, efectuarea unei inspecţii de farmacovigilenţă de pre-autorizare poate constitui un mecanism de confirmare a optimizării sistemului înainte de acordarea unei noi autorizaţii;
- din motive de siguranţă specifice unui medicament, se poate considera adecvat să se evalueze capacitatea solicitantului privitoare la:
  - implementarea activităţilor de reducere la minimum a riscului specific medicamentelor; sau
  - îndeplinirea eventualelor condiţii de siguranţă specifice care se pot impune; sau
  - gestionarea activităţilor de farmacovigilenţă de rutină pentru medicamentul în cauză (anticiparea, de exemplu, a unei creşteri semnificative a numărului de rapoarte de reacţii adverse, în comparaţie cu medicamentele anterioare).

În cele mai multe cazuri, înainte de solicitarea unei inspecţii de farmacovigilenţă de pre-autorizare, se recomandă efectuarea unei evaluări combinate bazate pe risc, referitoare atât la problemele specifice unui medicament cât şi la cele legate de sistem.

În cazul în care rezultatul inspecţiei pre-autorizare indică existenţa unor probleme cu privire la capacitatea solicitantului de a respecta cerinţele prevăzute în Regulament şi în Legea 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare, se pot avea în vedere următoarele recomandări:

- respingerea cererii de autorizare de punere pe piaţă;
- efectuarea unei inspecţii de urmărire înainte de aprobarea cererii de autorizare de punere pe piaţă, în vederea confirmării faptului că solicitantul a luat măsuri de remediere a deficienţelor critice şi a ţinut cont de recomandările primite;

- acordarea autorizaţiei de punere pe piaţă, cu recomandarea efectuării unei inspecţii de farmacovigilenţă în prima parte a perioadei post-autorizare. În acest caz, deficienţele ar influenţa calendarul unei inspecţii efectuate în cadrul programului obişnuit de inspecţii de farmacovigilenţă al UE (vezi III.B.2.);
- impunerea unor condiţii referitoare la siguranţă pentru acordarea autorizaţiei de punere pe piaţă, în baza art. 726[1] al Legii 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare şi a art. 14.8. din Regulamentului (CE) 726/2004.

III.B.1.4. Inspecţii efectuate în perioada post-autorizare

Inspecţiile de farmacovigilenţă din perioada post-autorizare sunt inspecţii efectuate după acordarea autorizaţiei de punere pe piaţă, în scopul verificării respectării de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a obligaţiilor de farmacovigilenţă care îi revin. Acestea pot fi oricare dintre tipurile menţionate la secţiunile III.B.1.1 şi IIIB.1.2.

III.B.1.5. Inspecţii anunţate şi neanunţate

Pentru a se asigura disponibilitatea persoanelor relevante din punctul de vedere al inspecţiei, se anticipează că majoritatea inspecţiilor sunt anunţate, de exemplu, notificate în prealabil unităţii inspectate. Cu toate acestea, uneori, poate fi adecvată efectuarea de inspecţii neanunţate sau anunţarea inspecţiei în termen scurt (ca de exemplu, în cazul în care anunţul ar putea compromite obiectivele inspecţiei sau în cazul în care, din motive urgente de siguranţă, inspecţia se desfăşoară într-un interval scurt de timp).

III.B.1.6. Inspecţii de urmărire

Inspecţiile de urmărire pot fi de rutină, efectuate în cadrul unui program de inspecţie de rutină. În scopul stabilirii de priorităţi în rândul inspecţiilor de urmărire, se evaluează factorii de risc. Inspecţiile precoce de urmărire se pot efectua în cazul identificării unei neconformităţi semnificative şi când apare necesitatea verificării acţiunilor întreprinse pentru rezolvarea deficienţelor şi evaluarea respectării permanente a obligaţiilor, inclusiv în vederea evaluării schimbărilor operate la nivelul sistemului de farmacovigilenţă. Inspecţiile precoce de urmărire pot fi indicate şi în situaţiile în care dintr-o inspecţie anterioară se cunoaşte faptul că unitatea inspectată nu a reuşit să pună corespunzător în aplicare măsuri corective şi preventive ca răspuns la o inspecţie anterioară.

III.B.1.7. Inspecţii la distanţă

Acestea sunt inspecţiile de farmacovigilenţă efectuate de către inspectori în afara localurilor deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă sau ale companiilor angajate de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă.

În efectuarea unei astfel de inspecţii, se pot utiliza mecanisme de comunicare precum internetul sau telefonul. De exemplu, în cazul în care centre cheie pentru activităţile de farmacovigilenţă sunt situate în afara UE sau în care un terţ furnizor de servicii nu este disponibil la locul inspectat, însă se pot stabili interviuri cu personalul relevant şi modalităţi de analiză a documentaţiei, inclusiv a bazei de date de siguranţă, a documentelor sursă şi a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă, prin acces de la distanţă. Această metodă se poate folosi şi în circumstanţe excepţionale (ca de exemplu, situaţii de pandemie sau existenţa unor restricţii de călătorie), când efectuarea unei inspecţii la faţa locului întâmpină probleme logistice. Utilizarea unor astfel de metode este la latitudinea inspectorilor şi se decide de comun acord cu organismul care solicită inspecţia. Aspectele logistice ale inspecţiei la distanţă trebuie organizate după ce se ia legătura cu deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă. Când este posibil, dacă se consideră că inspecţia la distanţă a relevat probleme care necesită inspecţie la faţa locului sau dacă obiectivele inspecţiei nu s-au putut îndeplini prin inspecţie la distanţă, aceasta poate conduce la o inspecţie la faţa locului.

III.B.2. Planificarea inspecţiei

În scopul utilizării optime a resurselor de supraveghere şi de impunere a măsurilor necesare, în condiţiile menţinerii în acelaşi timp a unui nivel ridicat de protecţie a sănătăţii publice, planificarea inspecţiei de farmacovigilenţă trebuie realizată printr-o metodă sistematică şi bazată pe risc. Adoptarea unei abordări bazate pe risc în demersul de planificare a inspecţiei permite stabilirea corespunzătoare a frecvenţei, a domeniului de aplicare şi a extinderii inspecţiilor.

Pentru asigurarea utilizării eficiente a resurselor de inspecţie, programarea şi desfăşurarea inspecţiilor sunt determinate de pregătirea programelor de inspecţie. În scopul asigurării stabilirii cu succes a priorităţilor şi a unor obiective clare pentru astfel de inspecţii, sunt importante schimbul de informaţii şi comunicarea între inspectori şi evaluatori.

După caz, dar fără a se limita la aceştia, factorii de care autorităţile competente pot ţine seama în momentul stabilirii programelor de inspecţie de farmacovigilenţă pot fi:

- Factori legaţi de inspecţia în sine:

– Istoricul de conformitate cu prevederile, constatat în cursul inspecţiilor de farmacovigilenţă anterioare sau al altor tipuri de inspecţii (BPSC, BPF, BPL şi BPD);

– Data inspecţiei de urmărire conform recomandării inspectorilor sau evaluatorilor ca urmare a unei inspecţii anterioare;

- Factori legaţi de medicament:

– Medicament care impune activităţi suplimentare de farmacovigilenţă sau activităţi de reducere la minimum a riscului;

– Autorizare sub rezerva îndeplinirii anumitor condiţii asociate cu siguranţa, ca de exemplu, obligaţia realizării de studii de siguranţă post-autorizare (SSPA) sau desemnarea în vederea monitorizării suplimentare;

– Medicament(e) cu volum mare de vânzări, adică medicamente asociate cu o expunere mare a pacienţilor la nivelul UE;

– Medicament(e) pentru care există alternative limitate pe piaţă;

- Factori legaţi de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

– Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă nu a mai fost obiectul unei inspecţii de farmacovigilenţă;

– Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă deţine multe medicamente pe piaţă în UE;

– Resursele de care dispune deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pentru activităţile de farmacovigilenţă pe care le întreprinde;

– Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă nu a mai deţinut autorizaţie de punere pe piaţă în UE;

– Informaţii negative şi/sau probleme de siguranţă semnalate de către autorităţile competente, alte organisme din afara Uniunii Europene sau din alte domenii (de exemplu, BPSC, BPF, BPL şi BPD);

– Schimbări apărute la nivelul organizaţiei deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, precum fuziuni şi achiziţii;

- Factori legaţi de sistemul de farmacovigilenţă:

– Deţinător al autorizaţiei de punere pe piaţă care şi-a sub-contractat activităţile de farmacovigilenţă (funcţia de persoană calificată responsabilă de farmacovigilenţă în UE (PCFV), raportarea de date de siguranţă etc.) şi/sau existenţa mai multor companii angajate pentru efectuarea activităţilor de farmacovigilenţă;

– Schimbarea PCFV de la ultima inspecţie;

– Apariţia de modificări în baza/bazele de date de farmacovigilenţă cu informaţii de siguranţă (de exemplu, o schimbare la nivelul bazei de date în sine sau al bazelor asociate de date, modificare a statutului de validare a bazei de date, precum şi al informaţiilor despre datele transferate sau migrate;

– Modificări ale contractelor încheiate cu furnizorii de servicii de farmacovigilenţă sau la nivelul locurilor în care se desfăşoară activităţile de farmacovigilenţă;

– Delegarea sau transferul operaţiunilor de gestionare a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă.

În vederea planificării pe bază de risc a inspecţiilor, în cazul în care astfel de date nu sunt disponibile în altă parte, ANMDM şi EMA pot solicita informaţii de la deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă.

III.B.3. Locurile care urmează să fie inspectate

Orice organism care desfăşoară activităţi de farmacovigilenţă în totalitate sau parţial, în numele sau în colaborare cu deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pot fi inspectate, în scopul de a confirma capacitatea lor de a susţine respectarea de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a obligaţiilor de farmacovigilenţă.

Locurile care urmează să fie inspectate pot fi situate în UE (de exemplu, locaţia PCFV în UE) sau în afara UE. Inspecţiile locaţiilor din afara UE ar putea fi adecvate în cazul în care principalul centru de farmacovigilenţă, bazele de date şi/sau a activităţile sunt situate în afara UE şi ar fi altfel ineficiente sau imposibil să se confirme respectarea de la un centru din cadrul UE. Statele membre (inclusiv România) şi EMA colaborează la coordonarea inspecţiilor din ţări terţe [Legea 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare, art.111 alin. (1)].

Tipul şi numărul de locuri care urmează să fie inspectate trebuie să fie selectate în mod corespunzător pentru a se asigura că sunt îndeplinite obiectivele cheie în domeniul de aplicare al inspecţiei.

III.B.4. Domeniul de aplicare a inspecţiei

Domeniul de aplicare a inspecţiei depinde de obiectivele inspecţiei, de obiectivele urmărite de inspecţiile anterioare/amploarea inspecţiilor anterioare ale autorităţilor competente ale statelor membre (ANMDM, în România) precum şi de specificul inspecţiei (de sistem sau de medicament); în acest sens, la capitolul III.B.1. se prevede o prezentare a tipurilor de inspecţie, a factorilor care declanşează efectuarea unei inspecţii şi a aspectelor de care se ţine cont în cadrul diferitelor tipuri de inspecţie.

În pregătirea inspecţiei, se ţine cont de următoarele elemente, după caz:

- informaţiile conţinute în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă;
- informaţiile privind modul de funcţionare a sistemului de farmacovigilenţă, de exemplu, date de conformitate puse la dispoziţie de către EMA, precum raportarea către EudraVigilance şi datele din auditurile de calitate;
- factori declanşatori specifici (în capitolul III.B.1.2 se prezintă exemple de astfel de factori declanşatori specifici);

În scopul selectării locurilor corespunzătoare sau al clarificării unor aspecte ale sistemului de farmacovigilenţă, poate fi necesară solicitarea în avans de date suplimentare.

III.B.4.1. Inspecţii de farmacovigilenţă de rutină

Inspecţiile de farmacovigilenţă de rutină efectuate în numele UE trebuie să analizeze respectarea legislaţiei şi ghidurilor UE, iar domeniul de aplicare a acestor inspecţii trebuie să includă următoarele elemente, după caz:

- Rapoarte individuale de caz:
  – colectarea, primirea şi schimbul de rapoarte - din toate tipurile de surse, locuri şi departamente din cadrul sistemului de farmacovigilenţă, inclusiv de la companiile angajate pentru îndeplinirea obligaţiilor de farmacovigilenţă ale deţinătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă şi alte departamente din afara departamentului pentru siguranţa medicamentului;

– evaluarea, inclusiv a mecanismelor de obţinere şi înregistrare a evaluării elaborate de raportor, respectarea de către companie a termenelor de desfăşurare a diferitelor evenimente, a gravităţii, a caracterului aşteptat/neaşteptat şi a cauzalităţii evenimentelor. În plus faţă de exemplele de rapoarte individuale de caz din cadrul UE, în cadrul acestei analize trebuie avute în vedere şi exemple de rapoarte individuale de caz din afara UE (dacă este cazul);

– înregistrarea urmărilor şi a rezultatelor, ca de exemplu, a rezultatului final în cazurile de expunere în timpul sarcinii şi confirmarea medicală a evenimentelor raportate de către consumatori;

– raportarea în conformitate cu cerinţele specifice pentru diferitele tipuri de rapoarte individuale de caz, inclusiv raportarea mai departe către organele competente şi timpii de raportare;

– evidenţa şi arhivarea rapoartelor individuale de caz;

- Rapoarte periodice actualizate privind siguranţa (RPAS), după caz:

  – caracterul complet şi exact al datelor incluse, oportunitatea deciziilor privitoare la datele neincluse;

  – abordarea unor aspecte de siguranţă, oferirea de analize şi acţiuni relevante;

  – aplicarea unui format conform cerinţelor;

  – timpii de transmitere.

- Evaluarea permanentă a siguranţei;

  – utilizarea tuturor surselor relevante de informare pentru detectarea semnalului;

  – aplicarea corespunzătoare a metodologiei de analiză;

  – caracterul adecvat al acţiunilor de investigare şi de urmărire, ca de exemplu punerea în aplicare a recomandărilor în urma analizei datelor;

  – punerea în aplicare a Planului de management al riscului sau a altor angajamente, ca de exemplu, condiţiile de acordare a autorizaţiei de punere pe piaţă;

  – identificarea la timp şi furnizarea de date complete şi exacte către ANMDM, în special ca răspuns la solicitările specifice de date;

  – punerea în aplicare a modificărilor aprobate la comunicările pe probleme de siguranţă şi la informaţiile despre medicament, inclusiv distribuţia internă şi publicarea în exterior;

- Studii clinice intervenţionale şi non-intervenţionale (acolo unde este cazul):

  – raportarea reacţiilor adverse grave neaşteptate suspectate (RAGNS), conform cerinţelor OMS 904/2006 şi, în cazul reacţiilor din studiile non-intervenţionale, conform cerinţelor Legii 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare; primirea, înregistrarea şi evaluarea cazurilor provenite din studiile clinice intervenţionale şi non-intervenţionale (vezi rapoarte individuale de caz);

  – transmiterea rezultatelor studiului şi a informaţiei relevante privind siguranţa (rapoarte actualizate privind siguranţa unui medicament în dezvoltare, şi informaţiile incluse în RPAS), acolo unde este cazul, studiile de siguranţă post-autorizare (SSPA) sau studiile de eficacitate post-autorizare (SEPA) transmise, mai ales când se asociază cu obligaţii specifice sau angajamente conexe cu Planul de management al riscului.

  – selecţia adecvată a informaţiilor de referinţă privind siguranţa, menţinerea broşurilor investigatorilor şi a informaţiilor pentru pacient cu privire la siguranţă;

  – includerea datelor studiilor în evaluarea permanentă a siguranţei;

- Sistemul de farmacovigilenţă:

  – rolurile şi responsabilităţile PCFV, de exemplu, accesul la sistemul de calitate, la dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă, indicatorii performanţei, rapoartele de audit şi de inspecţie, precum şi capacitatea acestora de a lua măsuri pentru îmbunătăţirea conformităţii;

– rolurile şi responsabilităţile deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă în raport cu sistemul de farmacovigilenţă;
– acurateţea, caracterul complet şi menţinerea dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă;
– calitatea şi caracterul adecvat al instruirii, calificărilor şi experienţei personalului;
– domeniul acoperit de sistemul de calitate şi gradul de respectare a cerinţelor acestuia în ceea ce priveşte farmacovigilenţă, inclusiv controlul calităţii şi procesele de asigurare a calităţii;
– caracterul adecvat al sistemelor computerizate din punctul de vedere al scopului propus;
– existenţa şi respectarea contractelor şi acordurilor cu toate părţile interesate, care reflectă în mod corespunzător responsabilităţile şi activităţile necesare în domeniul farmacovigilenţei.

Inspecţia poate include sistemul de îndeplinire a condiţiilor de acordare a autorizaţiei de punere pe piaţă şi punerea în aplicare a activităţilor de reducere la minimum a riscului, în măsura în care se referă la oricare dintre subiectele de siguranţă menţionate mai sus.

III.B.4.2. Inspecţii „ţintite”

Domeniul de aplicare a acestui tip de inspecţie depinde de elementul declanşator specific/ elementele declanşatoare specifice. Din acest punct de vedere pot fi relevante unele dintre elementele enumerate în capitolul III.B.4.1 şi mai jos:

- Implicarea PCFV şi gradul de conştientizare a problemelor specifice fiecărui medicament;
- Analiza aprofundată a proceselor, a demersului de luare a deciziilor, a comunicărilor şi acţiunilor referitoare la un factor declanşator specific şi/sau medicament anume.

III.B.4.3. Inspecţii de urmărire

În ceea de priveşte domeniul de aplicare a unei inspecţii de urmărire, trebuie avute în vedere următoarele aspecte:

- Analiza statutului sistemului şi/sau a planului/planurilor de acţiuni corective şi preventive rezultate ca urmare a inspecţiei/inspecţiilor de farmacovigilenţă anterioare;
- Analiza modificărilor semnificative operate la nivelul sistemului de farmacovigilenţă de la ultima inspecţie de farmacovigilenţă (de exemplu, modificarea bazei de date de farmacovigilenţă, fuziunea companiei sau achiziţionarea altor companii, introducerea de schimbări semnificative la nivelul activităţilor contractate, schimbarea PCFV);
- Analiza procesului şi/sau a problemelor specifice medicamentului identificate de la evaluarea informaţiilor furnizate de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă, sau rămase neabordate în cadrul unei inspecţii anterioare.

Domeniul de aplicare a inspecţiei de urmărire depinde de istoricul inspecţiilor. Există situaţii în care este oportună efectuarea unei analize complete a sistemului, de exemplu, în cazul unei perioade lungi de la inspecţia anterioară, când domeniul de aplicare a inspecţiei poate cuprinde elementele menţionate în capitolul III.B.4.1., după caz.

III.B.5. Procesul de inspecţie

Inspecţiile de farmacovigilenţă trebuie planificate, coordonate, efectuate, raportate, urmărite şi documentate în conformitate cu procedurile de inspecţie stabilite în acord cu procedurile privind inspecţia de farmacovigilenţă ale Uniunii Europene elaborate şi agreate de Grupul de lucru al inspectorilor de farmacovigilenţă, astfel încât să se poată realiza recunoaşterea reciprocă a inspecţiilor de farmacovigilenţă la nivelul UE. Aceste proceduri comunitare referitoare la inspecţiile de farmacovigilenţă sunt publicate pe pagina „Proceduri

de inspecţie de farmacovigilenţă: Medicamente de uz uman", din cadrul website-ului EMA[1]. Optimizarea şi armonizarea modului de efectuare a inspecţiei vor fi promovate prin intermediul unor procese şi proceduri comune de inspecţie, prin realizarea de inspecţii în comun şi schimbul de experienţă şi instruire între inspectoratele din cadrul autorităţilor naţionale competente.

Procedurile Uniunii privind inspecţiile de farmacovigilenţă vor aborda minimum următoarele procese:

- schimbul de informaţii;
- planificarea inspecţiilor;
- inspecţiile din perioada pre-autorizare;
- coordonarea inspecţiilor de farmacovigilenţă la nivelul UE;
- coordonarea inspecţiilor din ţări terţe (inclusiv a inspecţiilor efectuate la contractanţii din ţări terţe);
- pregătirea inspecţiilor de farmacovigilenţă;
- efectuare inspecţiilor de farmacovigilenţă;
- raportarea inspecţiilor de farmacovigilenţă şi a acţiunilor de urmărire ulterioare unei inspecţii;
- comunicarea şi prioritizarea inspecţiilor de farmacovigilenţă şi a deficienţelor;
- interacţiunea cu Comitetul de farmacovigilenţă pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) în ceea ce priveşte inspecţiile şi monitorizarea acestora;
- păstrarea de evidenţe şi arhivarea documentelor obţinute sau rezultate din inspecţiile de farmacovigilenţă;
- inspecţiile inopinate;
- sancţiunile şi punerea acestora în aplicare în caz de neconformitate gravă;
- recomandări privind instruirea şi experienţa inspectorilor care efectuează inspecţiile de farmacovigilenţă.

Aceste proceduri sunt revizuite şi actualizate după necesităţi. Dacă, în relaţie cu procesul de inspecţie, se identifică necesitatea respectivă, este posibilă şi elaborarea de proceduri noi.

III.B.6. Acţiuni de urmărire ulterioare unei inspecţii

În situaţia identificării în cursul unei inspecţii a unor cazuri de nerespectare a obligaţiilor de farmacovigilenţă, până la finalizarea unui plan de acţiuni corective şi preventive, sunt necesare acţiuni de urmărire. Se recomandă următoarele acţiuni de urmărire, după caz:

- analiza planului de măsuri corective şi preventive elaborate de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă;
- analiza rapoartelor periodice de progres, când se consideră necesar;
- efectuarea de inspecţie de urmărire în vederea evaluării punerii în aplicare corespunzătoare a planului de măsuri corective şi preventive;
- solicitarea transmiterii unor date neprezentate anterior; depunerea de variaţii pentru modificarea informaţiilor despre medicament, transmiterea unor analize de impact, ca de exemplu, în urma analizei unor date neavute în vedere anterior în cursul activităţilor obişnuite de detectare a semnalului;
- cererile de transmitere a unor comunicări de siguranţă, inclusiv amendamente la nivelul informaţiilor de comercializare şi/sau publicitare;
- solicitarea unei întâlniri cu deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă în vederea discutării deficienţelor, a impactului deficienţelor şi a planurilor de acţiune;
- comunicarea constatărilor inspecţiei către alte autorităţi de reglementare (inclusiv din afara UE);

[1]http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000164.jsp&mid=WC0b01ac0580029754

- alte acţiuni în raport cu medicamentul, în funcţie de impactul deficienţelor şi de rezultatul acţiunilor de urmărire (inclusiv eventuale retrageri de pe piaţă sau acţiuni referitoare la autorizaţiile de punere pe piaţă sau autorizaţiile pentru efectuarea studiului clinic).

Schimbul de informaţii şi comunicarea între inspectori şi a evaluatori este importantă pentru urmărirea corespunzătoare a inspecţiilor. În volumul *Compilaţie de proceduri UE privitoare la inspecţiile de farmacovigilenţă*, menţionat la capitolul III.B.5, se vor pune la dispoziţie detalii suplimentare cu privire la procesele de interacţiune între inspectori şi evaluatori şi de acţiunile de urmărire ulterioare unei inspecţii.

III.B.7. Acţiuni de reglementare şi sancţiuni

Conform legislaţiei UE, în scopul protejării sănătăţii publice, ANMDM trebuie să asigure respectarea obligaţiilor de farmacovigilenţă. În situaţia identificării unor cazuri de nerespectare a obligaţiilor de farmacovigilenţă, măsurile necesare se evaluează de la caz la caz. Măsurile concrete depind de posibilul impact negativ al neconformităţii/neconformităţilor asupra sănătăţii publice, dar orice situaţie de neconformitate poate fi avută în vedere pentru aplicarea unor măsuri de sancţionare. Măsurile se pot lua de către EMA, Comisia Europeană sau de către ANMDM, după caz. Conform celor menţionate la art. 823, alin. (9) din Legea 95/2006 cu modificările şi completările ulterioare, dacă este cazul, ANMDM ia măsurile necesare pentru a garanta că deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă face obiectul unor sancţiuni efective, proporţionale, cu rol de descurajare. În plus, Regulamentul (CE) nr. 658/2007 împuterniceşte şi Comisia Europeană în ceea ce priveşte impunerea de sancţiuni financiare deţinătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă, pentru a asigura punerea în aplicare a anumitor obligaţii în raport cu autorizaţiile de punere pe piaţă a medicamentelor acordate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr 726/2004.

În caz de neconformitate, aşa cum se prevede în ghidurile şi, după caz, normele legislative, printre opţiunile posibile de măsuri de reglementare se pot enumera următoarele:

- instruire şi comunicare: ANMDM poate iniţia comunicarea cu reprezentanţii deţinătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă (în cadrul unei întâlniri, de exemplu), pentru prezentarea pe scurt a neconformităţilor identificate, clarificarea cerinţelor legale şi a aşteptărilor autorităţii de reglementare (ANMDM) şi revizuirea propunerilor de acţiuni corective şi preventive ale deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă;
- furnizarea de informaţii către alte autorităţi competente, EMA sau autorităţi de reglementare din ţări terţe, în cadrul unor acorduri de confidenţialitate;
- efectuarea de inspecţii: deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă la care s-au identificat neconformităţi pot fi inspectaţi în vederea stabilirii gradului de neconformitate şi apoi re-inspectaţi pentru a se asigura realizarea conformităţii;
- transmiterea unei scrisori de avertizare, a unei declaraţii de neconformitate sau a unei notificări de încălcare; acestea constituie instrumente nestatutare sau statutare, conform legislaţiei naţionale, care se pot emite de către ANMDM, în care se specifică prevederile legislative şi ghidurile încălcate, atrăgându-se atenţia deţinătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă asupra obligaţiilor de farmacovigilenţă care le revin sau precizându-se măsurile pe care trebuie să le ia deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi în ce termen pentru corectarea neconformităţii respective şi prevenirea apariţiei unei noi situaţii de non-conformitate;
- ANMDM poate avea în vedere publicarea unei liste a deţinătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă la care s-au identificat neconformităţi grave sau repetate;
- acţiuni împotriva unei/unor autorizaţii de punere pe piaţă sau cerere/cereri de autorizare, ca de exemplu: - restricţia urgentă din motive de siguranţă;
- variaţie la autorizaţia de punere pe piaţă;
- suspendarea sau retragerea autorizaţiei de punere pe piaţă;

- aprobarea cu întârziere a noilor cereri de autorizare de punere pe piaţă, până la aplicarea de acţiuni corective şi preventive sau adăugarea în noile autorizaţii a unor condiţii suplimentare referitoare la siguranţă;
- solicitarea efectuării de inspecţii de pre-autorizare;
- retragerea medicamentelor, ca de exemplu în cazul în care în informaţiile despre medicament s-au omis atenţionări importante de siguranţă;
- acţiune în raport cu informaţiile de comercializare sau publicitare;
- introducerea de modificări ale studiilor clinice sau suspendarea acestora din cauza unor probleme de siguranţă specifice medicamentelor respective;
- aplicarea de sancţiuni administrative, conform Legii 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare;
- sesizare în vederea urmăririi penale.

III.B.8. Gestionarea documentelor şi arhivarea

Principiile şi cerinţele obligatorii vor fi prezentate în procedura Uniunii Europene referitoare la Ţinerea evidenţelor şi arhivarea documentelor obţinute în cadrul inspecţiilor de farmacovigilenţă sau rezultate în urma acestora, conform celor menţionate la capitolul III.B.5.

III.B.9. Calificarea şi instruirea inspectorilor

Inspectorii implicaţi în efectuarea inspecţiilor de farmacovigilenţă solicitate de către ANMDM sau de către Comitetul pentru medicamente de uz uman (Committee for medicinal products for human use = CHMP) trebuie să fie angajaţi ai ANMDM şi să respecte prevederile ANMDM.

Se recomandă ca inspectorii să fie numiţi pe baza experienţei de care beneficiază şi a cerinţelor minime stabilite de ANMDM. În plus, trebuie avute în vedere recomandările referitoare la instruirea şi experienţa menţionate în volumul *Compilaţie de proceduri UE privitoare la inspecţiile de farmacovigilenţă*, menţionat la capitolul III.B.5.

Pentru asigurarea competenţei şi a abilităţilor necesare pentru pregătirea, desfăşurarea şi raportarea inspecţiilor, inspectorii trebuie să urmeze cursuri de instruire, conform necesităţilor. Aceştia trebuie instruiţi totodată şi în domeniul proceselor şi obligaţiilor de farmacovigilenţă, în aşa fel încât, dacă nu ştiu din propria experienţă, să poată înţelege diferitele aspecte ale unui sistem de farmacovigilenţă.

Pentru asigurarea menţinerii competenţelor respective de inspecţie, trebuie să existe procese documentate. În special, inspectorii au obligaţia de a fi mereu la curent cu statutul actual al legislaţiei şi ghidurilor de farmacovigilenţă.

Instruirea şi experienţa trebuie documentate individual şi evaluate în conformitate cu cerinţele sistemului de calitate aplicabil al ANMDM.

III.B.10. Managementul calităţii în cadrul procesului de inspecţie de farmacovigilenţă

Calitatea procesului de inspecţie de farmacovigilenţă este gestionată de către autoritatea naţională competentă (ANMDM) şi acoperită de propriul sistem de farmacovigilenţă şi de sistemul de calitate asociat, ceea ce înseamnă că procesul este şi obiect de audit. În Modulul I aprobat prin HCS nr. 15/2013 se pot găsi recomandări privind stabilirea şi menţinerea unui sistem de farmacovigilenţă conform principiilor asigurării calităţii.

Calitatea şi caracterul unitar ale inspecţiilor sunt facilitate de procedurile de inspecţie de farmacovigilenţă elaborate şi agreate de Grupul de lucru al inspectorilor de farmacovigilenţă, în sprijinul recunoaşterii reciproce a inspecţiilor de farmacovigilenţă la nivelul UE, menţionate la capitolul III.B.5.

III.C. Funcţionarea reţelei UE

III.C.1. Schimbul de informaţii

EMA şi Statele Membre (inclusiv România) cooperează pentru facilitarea schimbului de informaţii cu privire la inspecţii şi, în special la următoarele:

- informaţii cu privire la inspecţiile planificate şi efectuate în scopul evitării repetării şi suprapunerii inutile a activităţilor la nivelul UE şi al optimizării resurselor de inspecţie.
- informaţii cu privire la domeniul de aplicare a inspecţiei, în vederea focalizării inspecţiilor viitoare.
- informaţii cu privire la rezultatul inspecţiei, în special în situaţiile în care se conchide că deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă nu respectă cerinţele prevăzute în legislaţia şi ghidurile relevante. Trebuie făcute schimburi de informaţii în ceea ce priveşte rezumatul constatărilor critice şi/sau majore şi rezumatul acţiunilor corective şi preventive corespunzătoare, împreună cu acţiunea/acţiunile de urmărire a acestora.

La nivelul UE se vor elabora instrumente şi proceduri de facilitare şi optimizare a schimbului de informaţii şi de comunicare în întreaga Uniune Europeană.

Notă: Capitolele referitoare la rolurile Agenţiei Europene a Medicamentului, Comitetului de farmacovigilenţă pentru evaluarea riscului, Comitetului pentru medicamente de uz uman şi Comisiei Europene nu au fost transpuse în acest HCS şi se găsesc în documentul original.

III.C.2. Rolul Agenţiei Europene a Medicamentului (European Medicines Agency=EMA)

III.C.2.1. Rolul general al EMA

În ceea ce priveşte monitorizarea respectării obligaţiilor legale de farmacovigilenţă şi inspecţiile de farmacovigilenţă, rolurile EMA sunt stabilite în cadrul art. 57 alin. (1), lit. (c) şi (i) din Regulamentul (CE) nr 726/2004, acestea putând fi rezumate după cum urmează:

- Coordonarea monitorizării medicamentelor de uz uman autorizate în Uniunea Europeană, în special prin coordonarea evaluării şi îndeplinirii obligaţiilor de farmacovigilenţă şi a punerii în practică a sistemelor de farmacovigilenţă şi monitorizarea acestei puneri în aplicare;
- Coordonarea verificării respectării obligaţiilor de farmacovigilenţă.

Inspecţiile de farmacovigilenţă coordonate de către EMA sunt efectuate de către autoritatea de supraveghere în cauză (în cazul României, ANMDM) conform celor menţionate la capitolul III.C.3.2. După necesităţi, autoritatea de supraveghere (ANMDM) poate fi asistată de către alte autorităţi naţionale competente.

În contextul acestui rol de coordonare, EMA are următoarele responsabilităţi:

- stabilirea şi menţinerea proceselor prin intermediul Grupului de lucru al inspectorilor de farmacovigilenţă, în vederea sprijinirii caracterului unitar şi al calităţii inspecţiilor de farmacovigilenţă la deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă pentru medicamente autorizate centralizat, efectuate de inspectoratele autorităţilor naţionale competente;
- coordonarea şi asigurarea punerii în aplicare a unui program de inspecţii de farmacovigilenţă de rutină pe baza analizei de risc la deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă cu medicamente autorizate centralizat (vezi capitolul III.B.2), care să permită schimbul prompt de informaţii între statele membre privitor la inspecţiile de farmacovigilenţă planificate şi efectuate, în vederea reducerii suprapunerii activităţilor de inspecţie şi a facilitării recunoaşterii reciproce a rezultatelor inspecţiilor;
- coordonarea inspecţiilor „ţintite”, conform solicitării CHMP. În cazul efectuării unei inspecţii „ţintite” în acelaşi interval de timp similar cu o inspecţie de rutină, aceasta poate înlocui inspecţia de rutină planificată, cu condiţia ca planul de inspecţie să fie revizuit pentru a reflecta acest lucru;

- coordonarea inspecţiilor în ţări terţe: în conformitate cu art.823 alin. (1) al Legii 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare, EMA cooperează la coordonarea inspecţiilor din ţări terţe. În momentul în care se identifică necesitatea efectuării unei inspecţii la un loc aflat într-o ţară terţă, statele membre (inclusiv România) trebuie să ţină legătura cu EMA, pentru a se asigura utilizarea productivă a resurselor de inspecţie de farmacovigilenţă în interesul Uniunii;

- comunicare şi urmărirea inspecţiilor de interes pentru Uniune la nivelul EMA, al PRAC, CHMP, CMD(h), al reţelei europene şi împreună cu autorităţile de reglementare din ţările terţe, în cadrul unor acorduri de confidenţialitate care să faciliteze acest lucru.

III.C.2.2. Rolul Comitetului de farmacovigilenţă pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC)

PRAC poate face recomandări cu privire la necesitatea şi domeniul de aplicare a inspecţiilor de farmacovigilenţă „ţintite" referitoare la medicamente de interes la nivelul întregii Uniuni Europene.

În ceea ce priveşte aspectele de interes pentru întreaga Uniune Europeană şi unde se consideră necesar, PRAC poate analiza rezultatele inspecţiilor de farmacovigilenţă şi evalua planul de acţiuni corective şi preventive depus de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă, cu scopul de a face sau de a aproba recomandări suplimentare cu privire la acţiunile pentru a fi luate şi de urmărire.

PRAC este, de asemenea, responsabil pentru furnizarea de informaţii în pregătirea programului pe baza evaluării riscului pentru inspecţiile de farmacovigilenţă de rutină ale deţinătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă cu produse autorizate centralizat prezentate în B.2 şi C.3.3. şi, de asemenea, este responsabil să îşi dea acordul cu privire la acest program.

III.C.2.3. Rolul Comitetului pentru medicamente de uz uman (Committee for Medicinal Products for Human Use=CHMP)

CHMP este responsabil de solicitarea de inspecţii de farmacovigilenţă în cadrul procedurii centralizate şi de aprobarea recomandărilor PRAC cu privire la rezultatul acestor inspecţii şi urmărirea acestora. CHMP răspunde totodată şi de adoptarea programului de inspecţii de rutină de farmacovigilenţă pe baza analizei de risc prezentat în capitolele III.B.2 şi III.C.3.3.

III.C.3. Rolul Comisiei Europene

Pentru medicamentele autorizate în conformitate cu prevederile Regulamentului (CE) nr 726/2004, în cazul în care informaţiile de sănătate publică aflate în posesia Comisiei o cer, aceasta poate solicita, în orice moment, EMA să coordoneze desfăşurarea unei inspecţii de farmacovigilenţă.

III.C.4. Rolul României

III.C.4.1. Consideraţii generale

România stabileşte cadrul legislativ şi administrativ în care funcţionează inspecţiile de farmacovigilenţă, inclusiv drepturile inspectorilor de a inspecta locurile în care se desfăşoară activităţi de farmacovigilenţă şi de a avea acces la date de farmacovigilenţă.

România oferă resurse suficiente şi desemnează inspectori calificaţi corespunzător pentru a asigura eficacitatea acţiunii de stabilire a respectării bunelor practici de farmacovigilenţă. În caz de necesitate, inspectorul desemnat poate fi însoţit /inspectorii desemnaţi pot fi însoţiţi de un expert/experţi în domeniile relevante. Totodată, România poate solicita şi asistenţă din partea altui Stat Membru, caz în care este de dorit ca Statului Membru care oferă asistenţă să i se ofere acces la locurile de inspecţie şi la datele respective.

Conform celor menţionate în capitolul III.B.5, inspecţiile de farmacovigilenţă trebuie să fie planificate, coordonate, efectuate, raportate, urmărite şi documentate în conformitate cu

procedurile de inspecţie stabilite în acord cu procedurile de inspecţie de farmacovigilenţă ale Uniunii Europene elaborate şi agreate de Grupul de lucru al inspectorilor de farmacovigilenţă, astfel încât să se poată realiza recunoaşterea reciprocă a inspecţiilor de farmacovigilenţă la nivelul UE.

Stabilirea programului şi desfăşurarea acestor inspecţii sunt determinate de pregătirea unor programe de inspecţii pe baza unei abordări sistematice şi în funcţie de risc, conform celor prevăzute în capitolul III.B.2.

În vederea asigurării coordonării activităţilor de inspecţie, pentru prevenirea suprapunerilor inutile şi a eficientizării utilizării resurselor de inspecţie, la elaborarea programelor de inspecţie, ANMDM verifică situaţia în ceea ce priveşte efectuarea de către alte State Membre a inspecţiilor de farmacovigilenţă la deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă pe care intenţionează să-i inspecteze; această verificare se realizează pe baza informaţiilor partajate referitor la inspecţiile planificate sau realizate în cadrul programelor omoloage ale altor state membre.

În situaţia în care sistemul de farmacovigilenţă pe care îşi planifică să-l inspecteze ANMDM a fost inspectat deja de către o altă autoritate naţională competentă, în vederea definirii obiectivului, a domeniului de aplicare şi a calendarului inspecţiei în România pot fi utile schimbul de informaţii (cu cealaltă autoritate competentă) cu privire la domeniul de aplicare şi rezultatele inspecţiilor anterioare precum şi luarea în considerare a cerinţelor naţionale privitoare la supraveghere.

Pentru facilitarea unui astfel de schimb de informaţii privind inspecţiile de farmacovigilenţă, se recomandă crearea unui fond comun, accesibil tuturor Statelor Membre, Agenţiei Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) şi Comisiei Europene.

III.C.4.2. Rolul Autorităţii de Supraveghere

Conceptul de autoritate de supraveghere se aplică numai în cazul medicamentelor autorizate centralizat.

În conformitate cu prevederile art. 18 din Regulamentul (CE) 726/2004, autoritatea de supraveghere pentru efectuarea de inspecţii de farmacovigilenţă este autoritatea competentă a Statului Membru în care se păstrează dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă. În cazul României, autoritatea de supraveghere este ANMDM.

Autorităţile de supraveghere pentru farmacovigilenţă sunt responsabile de verificarea, în numele Uniunii Europene, a respectării de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului a cerinţelor prevăzute în Directiva 2001/83/CE şi în Regulamentul 726/2004/CE. Dacă se consideră necesar, pentru verificarea exactităţii şi a implementării cu succes a sistemului de farmacovigilenţă existent sau propus, acestea pot efectua inspecţii de pre-autorizare [Regulamentul (CE) 726/2004, art. 19].

În cazul în care locurile selectate pentru inspecţie se situează în afara UE, autoritatea de supraveghere menţionată mai sus răspunde de inspecţie în numele Uniunii. Când se consideră relevant sau la cerere, şi în special cu privire la probleme specifice medicamentului, inspecţia se poate efectua de către sau cu asistenţa unui inspector/unor inspectori din partea statului membru raportor ori co-raportor şi/sau a unui expert/unor experţi din partea statului membru raportor ori co-raportor, după caz.

III.C.4.3. Programele de inspecţie

Programul de inspecţii de rutină pentru medicamentele autorizate centralizat este stabilit de către EMA, în colaborare cu autorităţile de supraveghere din statele membre (ANMDM, în România), cu Grupul de lucru al inspectorilor de farmacovigilenţă, PRAC şi CHMP. În cadrul acestor inspecţii se stabilesc priorităţi în funcţie de riscul potenţial pentru sănătatea publică, având în vedere factorii enumeraţi la III.B.5. În general, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie inspectat în baza unor considerente de risc, dar minimum o dată la fiecare 4 ani.

În cazul în care pentru o diversitate de tipuri de proceduri de autorizare (de recunoaştere mutuală, centralizată, naţională şi descentralizată) se foloseşte acelaşi sistem de farmacovigilenţă, atunci rezultatele inspecţiei realizate de autoritatea de supraveghere se pot aplica tuturor medicamentelor acoperite de sistemul respectiv.

Acest program de inspecţie de rutină este separat de orice inspecţii „ţintite"; cu toate acestea, în cazul efectuării unei inspecţii „ţintite", aceasta poate înlocui inspecţia programată în cadrul acestui program de inspecţii de rutină, în funcţie de domeniul de aplicare a acesteia.

În vederea asigurării conformităţii cu legislaţia naţională proprie şi a verificării eficacităţii sistemului de farmacovigilenţă al deţinătorului de autorizaţie de punere pe piaţă, la nivel naţional, România răspunde totodată şi de planificarea şi coordonarea inspecţiilor de farmacovigilenţă pe propriul teritoriu în ceea ce priveşte medicamentele autorizate la nivel naţional sau prin recunoaştere mutuală ori procedură descentralizată.

Pe baza informaţiilor provenite din alte inspecţii, ANMDM acordă prioritate inspecţiilor din programul propriu naţional şi utilizează informaţiile pentru pregătirea unui scop adecvat pentru inspecţia naţională. De exemplu, ANMDM îşi poate propune să verifice îndeplinirea cerinţelor privind implementarea la nivel naţional a unor măsuri specifice de reducere la minimum a riscului, implementarea comunicărilor la nivel naţional privitor la siguranţa, efectuarea de studii locale de siguranţă, sau a altor probleme legate de sistemele naţionale de sănătate. În cazul în care domeniul de aplicare a unei inspecţii efectuate de autoritatea de supraveghere nu a inclus aspecte specifice ale activităţii de farmacovigilenţă aplicate la anumite medicamente de interes naţional, poate fi indicată şi o analiză mai cuprinzătoare a unor astfel de aspecte.

III.C.5. Rolul deţinătorului şi al solicitantului de autorizaţie de punere pe piaţă

Deţinătorii de autorizaţie de punere pe piaţă şi solicitanţii care au depus cereri noi de autorizare prin procedură centralizată fac obiectul inspecţiilor de farmacovigilenţă (vezi capitolul III.B.1). Prin urmare, ambii au responsabilităţi în ceea ce priveşte inspecţiile, inclusiv următoarele, dar fără a se limita la acestea:

- Să fie întotdeauna pregătiţi de inspecţie, deoarece inspecţiile pot fi inopinate;
- Să menţină dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă şi, în termen de cel mult 7 zile calendaristice de la primirea unei astfel de cereri, să-l pună la dispoziţia inspectorilor, la cerere, în conformitate cu prevederile art. 728, alin. (4) din Legea 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare şi ale art. 16, alin. (4) din Regulamentul (UE) 726/2004.
- Să se asigure în prealabil de acordul locurilor selectate în vederea inspecţiei, care pot fi companii angajate de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pentru efectuarea activităţilor de farmacovigilenţă.
- Să pună la dispoziţia inspectorilor orice informaţii şi/sau documentaţie necesare pentru pregătirea inspecţiei în termenul dat sau în cursul inspecţiei.
- Să se asigure de prezenţa sau disponibilitatea în timpul inspecţiei a personalului relevant implicat în activităţile de farmacovigilenţă sau în activităţile conexe, în vederea participării la interviuri sau pentru clarificarea problemelor identificate.
- Să se asigure că datele relevante de farmacovigilenţă sunt şi accesibile în cel puţin un centru din Uniunea Europeană [art. 819 alin. (1) din Legea 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare].
- Să se asigure de punerea în aplicare a planurilor de acţiuni corective şi preventive adecvate şi prompte ca răspuns la constatările inspecţiei, cu stabilirea adecvată de priorităţi la nivelul deficienţelor critice şi/sau majore.

III.C.6 Tarife de inspecţie

În conformitate cu prevederile Regulamentului Consiliului (CE) nr. 297/95 privind taxele aplicate de Agenţia Europeană pentru Evaluarea Medicamentelor, cu modificările şi completările ulterioare precum şi cu normele aplicabile de punere în aplicare la momentul

respectiv, pentru inspecţiile solicitate de CHMP se percepe o taxă de inspecţie/inspecţii (şi rambursarea cheltuielilor inspectorilor, dacă este cazul). Pentru inspecţiile de farmacovigilenţă efectuate de către inspectorii ANMDM în contextul procedurilor naţională, de recunoaştere mutuală şi descentralizată se aplică tarifele de inspecţie aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii.

III.C.7 Transparenţă

Informaţiile referitoare la desfăşurarea şi la rezultatele inspecţiilor de farmacovigilenţă şi urmărirea acestora pot fi puse la dispoziţia publicului. Acest aspect urmează să fie detaliat prin elaborarea de proceduri ale Uniunii cu privire la inspecţiile de farmacovigilenţă, menţionate în capitolul III.B.5.

HOTĂRÂREA

Nr. 16/26.02.2015
privind adoptarea Formatului de solicitare referitor la schimbul de informaţii între autorităţi competente din Spaţiul Economic European cu privire la deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă şi la deţinătorii de autorizaţii de fabricaţie

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1.- Se adoptă Formatul de solicitare referitor la schimbul de informaţii între autorităţi competente din Spaţiul Economic European cu privire la deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă şi la deţinătorii de autorizaţii de fabricaţie, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. – La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se anulează Hotărârea Consiliului Ştiinţific nr. 15/15.06.2007 privind aprobarea Ghidului referitor la schimbul de informaţii între autorităţi competente din Spaţiul Economic European cu privire la autorizarea fabricanţilor şi distribuitorilor angro.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXĂ la HCS nr. 16/26.02.2015

Formatul de solicitare referitor la schimbul de informaţii între autorităţi competente din Spaţiul Economic European cu privire la deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă şi la deţinătorii de autorizaţii de fabricaţie

CAPITOLUL I

Domeniu de aplicare

Art. 1. – Prezentul format este o traducere în limba română şi o adaptare a Formatului de solicitare referitor la schimbul de informaţii între autorităţi competente din Spaţiul Economic European cu privire la deţinătorii de autorizaţii de punere pe piaţă şi la deţinătorii de autorizaţii de fabricaţie EMA/572454/2014 Rev 17 publicat de Agenţia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA).

ANEXA Nr. 1

FORMULAR DE SOLICITARE PENTRU SCHIMBUL DE INFORMAŢII ÎNTRE AUTORITĂŢI COMPETENTE DIN SEE CU PRIVIRE LA DEŢINĂTORII DE AUTORIZAŢII DE PUNERE PE PIAŢĂ ŞI LA DEŢINĂTORII DE AUTORIZAŢII DE FABRICAŢIE

Notă: formularele de mai jos au fost elaborate pentru a facilita schimbul de informaţii între autorităţile competente din Spaţiul Economic European, atunci când nu s-au stabilit procedure sau sisteme (de ex. EudraGMP) pentru schimbul de informaţii

Nr. de referinţă:	Nr. de pagini/Nr. de ataşamente:	Data:

Autoritatea Competentă care solicită informaţii

Autoritatea competentă/Ţara	
Adresă/telefon/fax	
Persoană de contact	
Adresa de –email a persoanei de contact	

Autoritatea Competentă căreia i se solicită informaţii

Autoritatea competentă/Ţara	
Adresă/telefon/fax	
Persoană de contact	
Adresa de e-mail a persoanei de contact	

Solicitare privind schimbul de informaţii *(se va completa)*

Deţinător de autorizaţie de punere pe piaţă: Adresă/telefon/fax	
Persoana calificată responsabilă cu farmacovigilenţa/Locul unde se păstrează Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă: Adresă/telefon	
Medicament/forma farmaceutică dozată/concentraţie/denumirea comună internaţională/autorizaţie de punere pe piaţă	
Fabricant: Adresă/telefon/fax/ dresa de e-mail	
Informaţia solicitată	

ANEXA Nr. 2

FORMULAR DE RĂSPUNS LA O SOLICITARE PENTRU SCHIMBUL DE INFORMAŢII ÎNTRE AUTORITĂŢI COMPETENTE DIN SEE CU PRIVIRE LA DEŢINĂTORII DE AUTORIZAŢII DE PUNERE PE PIAŢĂ ŞI LA DEŢINĂTORII DE AUTORIZAŢII DE FABRICAŢIE

Aşa cum a fost solicitat de către autoritatea competentă din …… în ...../...../…..(Nr. de referinţă original……..),

autoritatea competentă din .....…….....

confirmă următoarele:

Deţinătorul de autorizaţie de punere pe piaţă şi/sau Persoana calificată responsabilă cu farmacovigilenţa/Locul unde sepăstrează Dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă sau Fabricantul (*se va şterge informaţia care nu se aplică*):

……

Medicament/forma farmaceutică dozată/concentraţie/denumirea comună internaţională/autorizaţie de punere pe piaţă……..

Adresa:

……
……
……
……
……
……
……
……
……

Numele şi semnătura persoanei responsabile de la autoritatea competentă care răspunde solicitării

……Data:……

HOTĂRÂREA

Nr. 17/26.02.2015
privind adoptarea Procedurii pentru coordonarea inspecţiilor de bună practică de fabricaţie (BPF) efectuate pentru produsele autorizate centralizat

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se adoptă Procedura pentru coordonarea inspecţiilor de bună practică de fabricaţie (BPF) efectuate pentru produsele autorizate centralizat, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. – La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se anulează Hotărârea Consiliului ştiinţific nr. 13/23.05.2008 privind aprobarea Procedurii pentru coordonarea inspecţiilor în Comunitate şi în afara acesteia, anterioare autorizării de punere pe piaţă.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXĂ la HCS nr. 17/26.02.2015

PROCEDURĂ
pentru coordonarea
inspecţiilor de bună practică de fabricaţie (BPF) efectuate pentru produsele autorizate centralizat

CAPITOLUL I

Domeniu de aplicare

Art. 1. – (1) Prezenta procedură este o traducere în limba română şi o adaptare a documentului privind coordonarea inspecţiilor de bună practică de fabricaţie (BPF) efectuate pentru produsele autorizate centralizat EMA/572454/2014 Rev 17 publicat de Agenţia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA).

Art. 2. – Prezenta procedură se aplică inspecţiilor BPF efectuate de către autoritatea competentă din România (Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale = ANMDM), la cererea EMA.

CAPITOLUL II

Introducere

Art. 3. – Această procedură trebuie citită împreună cu termenii contractului standard dintre EMA şi autoritatea competentă din România (ANMDM).

CAPITOLUL III

Bază legală

Art. 4.- (1) Pentru a finaliza evaluarea aplicaţiilor pentru autorizaţia de punere pe piaţă în sistem centralizat, Comitetul pentru Medicamentele de Uz uman (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP) poate solicita efectuarea unei inspecţii la locul de fabricaţie al unui medicament, în conformitate cu art. 8 alin. (2) din Regulamentul nr. 726/2004 al Parlamentului European şi Consiliului.

(2) Inspecţii repetate (de rutină) pot fi, de asemenea, solicitate, în conformitate cu art. 19 alin. (3) din Regulamentul menţionat mai sus.

CAPITOLUL IV

Procedura generală de inspecţie BPF

Art. 5.- (1) Inspecţiile coordonate de EMA sunt gestionate utilizând aplicaţia Corporate GXP;

(2) Rapoartele de inspecţie se vor pregăti de către inspectorii autorităţii de supraveghere din statele membre pentru toate inspecţiile solicitate de către CHMP în conformitate cu art. 18 din Regulamentul nr. 726/2004.

Notă: în cazul în care o autoritate de supraveghere nu are capacitatea de a efectua inspecţii în ţări terţe, i se poate solicita unei alte autorităţi să efectueze inspecţia, în acord cu procedura comunitară privind delegarea responsabilităţilor.

CAPITOLUL III
Notificarea făcută de solicitant înainte de depunerea unei cereri de autorizare de punere pe piaţă

Art. 7. – (1) În notificarea intenţiei de a depune documentaţia, solicitantul trebuie să menţioneze numele (inclusiv punctul de contact) şi adresa fabricanţilor de substanţă activă/substanţe active şi produs finit propuşi, împreună cu numele şi adresa locului propus din SEE responsabil pentru eliberarea seriei de medicament.

(2) În cazul unui medicament importat dintr-o ţară terţă, notificarea trebuie să includă şi numele şi adresa importatorului propus, responsabil pentru eliberarea seriei (inclusiv statul membru unde este localizat) şi locul responsabil/locurile responsabile pentru prelevare şi testare.

(3) Acordurile privind fabricaţia finală şi eliberarea seriei trebuie transmise o dată cu depunerea solicitării. Ordinea diferitelor locuri implicate trebuie descrisă clar.

CAPITOLUL IV
Desemnarea unei echipe de inspecţie şi pregătirea inspecţiei

Art. 8. – (1) După primirea solicitării, EMA stabileşte dacă locul/locurile de fabricaţie, control, eliberare a seriei şi import au fost sau nu deja inspectate, de către cine şi dacă există rapoarte de inspecţie satisfăcătoare.

(2) Atunci când nu există un raport satisfăcător, EMA contactează Raportorul şi Co-raportorul în vederea luării unei decizii cu privire la oportunitatea de a cere sau nu CHMP să facă o solicitare de inspecţie în conexiune cu aspecte specifice ale cererii de autorizare de punere pe piaţă, sau, în cazul fabricanţilor din terţe ţări, pentru verificarea conformităţii cu BPF în general.

(3) O astfel de solicitare este făcută de CHMP în ziua 90 sau cel târziu până în ziua 120 a procedurii de evaluare.

(4) În cazul unei inspecţii care acoperă aspecte specifice ale cererii de autorizare de punere pe piaţă, problemele care trebuie verificate în timpul inspecţiei vor fi detaliate într-o anexă până în ziua 70 a raportului/rapoartelor de evaluare.

Art. 9. - Atunci când autoritatea de supraveghere nu poate efectua inspecţia în ţara terţă, Raportorul, împreună cu autoritatea de supraveghere desemnează o altă autoritate competentă pentru a fi „conducătorul serviciului de inspecţie” în inspecţia respectivă (aceasta este singura diferenţă între inspecţiile în UE şi cele efectuate în afara acesteia).

Art. 10. – (1) Fiecare solicitare de inspecţie trebuie adoptată de CHMP. Trebuie subliniat faptul că, atunci când sunt solicitate de CHMP, inspecţiile trebuie efectuate în cele 210 zile stabilite de legislaţie pentru evaluarea ştiinţifică a cererii de autorizare de punere pe piaţă; acesta înseamnă că firmelor respective trebuie să li se ceară să fie pregătite de inspecţie şi să corespundă BPF UE încă de la momentul depunerii cererii.

(2) Principiile şi Ghidul BPF ale UE sunt incluse în Volumul IV al Regulilor care Guvernează Medicamentele în UE.

(3) Fabricanţii situaţi în ţări terţe trebuie să respecte aceste principii.

(4) Fabricanţii situaţi în ţări terţe unde există un Acord de Recunoaştere Mutuală între UE şi ţara terţă respectivă trebuie să corespundă prevederilor ghidului BPF conţinut în Acordul de Recunoaştere Mutuală.

CAPITOLUL V
Contacte cu solicitantul şi fabricantul/fabricanţii care trebuie inspectat/inspectaţi

Art. 11. - După ce CHMP a solicitat inspecţia şi s-a căzut de acord asupra echipei de inspecţie, EMA anunţă solicitantul că va avea loc o inspecţie, dă detalii cu privire la echipa de inspecţie şi solicită achitarea taxei de inspecţie.

Art. 12. – (1) Plăţile pentru inspecţii sunt în acord cu decizia referitoare la taxe adoptată de Consiliul de Administraţie al EMA conform art. 62 (3) din Regulamentul 726/2004.

(2) Pentru inspecţii în afara UE, costurile de transport sunt plătite direct de companie, în acord cu articolul 5 (4) al Regulamentului Consiliului (EEC) 297/95, consolidat. Cu toate acestea, pentru fiecare loc inspectat pentru care s-a furnizat dovada realizării unei singure operaţii de fabricaţie se solicită o singură taxă, la valoarea menţionată în Regulamentul Consiliului (EC) No 297/95, consolidat.

(3) Se pot solicita taxe suplimentare pentru activităţi care se desfăşoară în acelaşi loc dar care necesită o inspecţie separată precum şi pentru fiecare loc de fabricaţie sau control aflat sub contract care trebuie inspectat în conexiune cu o cerere de autorizare.

Art. 13 – (1) Inspectorii organizează inspecţia în acord cu fabricantul şi fixează data acesteia.

(2) Pentru pregătirea inspecţiei, fabricantului/fabricanţilor sau solicitantului li se poate cere să transmită informaţii cu privire la locul şi operaţiile care trebuie inspectate (cel mai convenabil format pentru aceste informaţii este un „Dosar Standard al Unităţii”, în formatul adoptat de Comunitatea Europeană).

(3) Solicitantului i se poate cere să transmită membrilor echipei de inspecţie o copie a Părţii II a cererii de autorizare.

(4) Înainte de inspecţie, evaluatorul Părţii II a cererii de autorizare ia legătura cu echipa de inspecţie pentru a stabili aspectele care necesită atenţie specială în timpul inspecţiei precum şi dacă există aspecte ale fabricaţiei materiei/materiilor prime cu rol esenţial în asigurarea calităţii produsului, caz în care se va avea în vedere o inspecţie a materiei/materiilor prime.

CAPITOLUL VI
Inspecţia şi transmiterea raportului şi verificarea unui importator

Art. 14. – (1) La finalul inspecţiei, inspectorii alcătuiesc un raport al principalelor deficienţe identificate, pe care îl transmit conducerii locului sau companiei inspectate.

(2) Pentru fiecare loc sau operaţie inspectată de către echipa de inspecţie, este întocmit imediat un raport unic de inspecţie.

(3) Raportul preliminar de inspecţie este transmis conducerii locului de fabricaţie sau companiei, cu solicitarea ca, în 15 zile calendaristice de la data primirii acestuia, să se înainteze un comentariu cu privire la erorile majore, punctele de dezacord sau acţiunile de remediere.

(4) Se va cădea de acord asupra unor termene pentru discuţii sau solicitări de informaţii suplimentare, care se comunică Raportorului şi EMA.

Art. 15. – În cazul produselor importate, autoritatea de supraveghere relevantă verifică facilităţile de care dispune importatorul pentru stocarea, distribuirea, eliberarea şi, cu excepţia cazului în care există un Acord de Recunoaştere Mutuală între UE şi ţara în care este fabricat produsul, efectuarea controalelor menţionate la art. 51.1.b al Directivei 2001/83/EC (art. 760 (1) b din Legea 95/2006, Titlul XVII – Medicamentul).

CAPITOLUL VII
Transmiterea raportului final către Raportor şi EMA

Art. 16. – (1) După o lună de la transmiterea raportului de inspecţie către fabricant, echipa de inspecţie transmite raportul către Raportor şi EMA, precizând dacă acesta a fost sau nu agreat de compania inspectată şi, în cazul în care acesta nu a fost agreat, motivul dezacordului.

(2) Se include o copie a comentariilor primite de la fabricant.

(3) Indiferent de situaţie, echipa de inspecţie include concluziile finale proprii, care trebuie finalizate până în ziua 180 a procedurii de evaluare.

(4) Orice alte inspecţii care trebuie efectuate anterior autorizării sunt coordonate de către EMA.

HOTĂRÂREA

Nr. 18/26.02.2015
referitoare la aprobarea formularului *Fişa pentru raportarea reacţiilor adverse la medicamente folosite în tratament de ultimă instanţă*

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 26.02.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificarile si completarile ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se aprobă formularul *Fişa pentru raportarea reacţiilor adverse la medicamente folosite în tratament de ultimă instanţă*, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXA la HCS 18/26.02.2015

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel.: +4021/3171102/ +40757117259
Fax: +4021/3163497
Email: adr@anm.ro

FISA PENTRU RAPORTAREA SPONTANĂ A REACŢIILOR ADVERSE LA MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN TRATAMENT DE ULTIMĂ INSTANŢĂ

Confidenţial **Această fişă nu este o simplă hârtie, ar putea salva vieţi!**

Iniţiale pacient	**Nr. FO/Reg Cons.**	**Data nasterii** zz/ll/aaaa			**Vârsta**	**Sex**	**Greutate (kg)**	**Înălţime (cm)**	**Data apariţiei reacţiei** zz/ll/aaaa			**Reacţia adversă a determinat (marcaţi corespunzător):**
												[ ] Decesul pacientului
Descrierea reacţiei adverse suspectate (inclusiv semne, simptome, teste/rezultate relevante de laborator)												[ ] Punerea în pericol a vieţii pacientului [ ] Spitalizare/Prelungirea spitalizării [ ] Handicap/incapacitate importantă sau durabilă [ ]Anomalie/malformaţie congenitală

Informaţii privind medicamentul disponibil pentru folosire în tratament de ultimă instanţă

<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">Denumirea/codul medicamentului (inclusiv denumirea substanţei/substanţelor active)</td><td>Serie/lot:</td></tr>
<tr><td>Nr. de autorizare al programului:</td></tr>
<tr><td>Doza zilnică:</td><td>Calea de administrare:</td><td rowspan="2">Durata administrării tratamentului:</td></tr>
<tr><td>Data începerii administrării:</td><td>Data opririi administrării:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Indicaţia de administrare:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Consideraţi posibilă existenţa unei relaţii de cauzalitate între medicamentul suspectat şi reacţia adversă?
[ ] Da [ ] Nu</td></tr>
</table>

Medicamente administrate concomitent (inclusiv automedicaţie)

Nr.	Medicament	Indicaţia	Calea de adm.	Doza zilnică	De la/Până la
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					

Reacţia adversă a necesitat tratament?

[ ] Da [ ] Nu

Dacă da, specificaţi tratamentul reacţiei adverse:

Pacientul s-a recuperat după reacţia adversă? (marcaţi căsuţa corespunzătoare)

[ ] Recuperat/rezolvat complet [ ] Recuperat cu sechele [ ] În curs de recuperare/rezolvare

[ ] Nerecuperat/Nerezolvat [ ] Deces [ ] Necunoscut

Comentaţi:……...

S-a întrerupt administrarea medicamentului? **S-a redus doza?**

[ ] Da [ ] Nu [ ] Da [ ] Nu

Reacţia adversă s-a remis după întreruperea administrării ? **Complet?**

[ ] Da [ ] Nu [ ] Da [ ] Nu

Comentaţi evoluţia reacţiei adverse:……...

S-a reluat administrarea medicamentului?

[ ] Da [ ] Nu

Comentaţi:……...

Reacţia adversă a reapărut după reluarea administrării medicamentului ?

[ ] Da [ ] Nu

În caz de deces, specificaţi cauza decesului, data, dacă s-a efectuat autopsie (dacă da, ataşaţi rezultatul):

Alte date anamnestice relevante (de exemplu diagnostice, reacţii alergice, sarcină, abuz de droguri şi/sau alcool etc.)

Informaţii despre medicul raportor

Nume şi Prenume:…….. Specialitatea:…….. Număr de telefon:……... Data:……... Semnătura şi parafa:……... …… ……	Adresa unităţii sanitare …… ……..... …… Cod Poştal…… Telefon…… Fax…….....

Informaţii despre compania producătoare

Numele companiei producătoare ……..... ……..... …….....

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. I 2015

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acţiune propusă	Data retragerii
1	GEROVITAL H3	drajeuri	100 mg	procainum	S.C. Zentiva S.A., România	Toate seriile	Produs pentru care a fost întreruptă procedura de reînnoire a APP nr. 3796/2003/01	Retragere voluntară şi distrugere	09.02. 2015
2	COLDREX HOTREM LEMON	pulb. ptr. susp. orală		combinaţii	Smithkline Beecham/GSK Consumer Healthcare S.R.L.	2074, 2075, 2076	Produs pentru care a expirat termenul de 2 ani după aprobarea de către de ANMDM a modificării la APP. nr. 7276/2006/01-02 din data de 08.01.2013 (schimbarea denumirii produsului)	Retragere voluntară şi distrugere	09.02. 2015
3	COLDREX MAXGRIP LEMON	pulb. ptr. susp. orală		combinaţii	Smithkline Beecham/GSK Consumer Healthcare S.R.L.	2058, 2054, 2055, 2056, 2057, 2067	Produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a modificării la APP nr. 3868/2003/01-02 din data de 16.01.2013 (schimbarea designului)	Retragere voluntară şi distrugere	09.02. 2015
4	SANDOSTATIN	soluţie injectabilă	0,1 mg/ml	octreotidum	Novartis Pharma GmbH, Germania	S0243, S0267, S0268, S0280, S0286, S0295, S0295A, S0304, S0322, S0325, S0345, S0359	Produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după reînnoirea Autorizaţiei de punere pe piaţă	Retragere voluntară şi distrugere	16.02. 2015

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă primite de ANMDM în trim. IV 2014

În trimestrul IV 2014 s-au primit 240 cereri de autorizare de punere pe piaţă/reînnoire a autorizaţiei pentru medicamente care corespund următoarelor grupe terapeutice:

A02 – Medicamente pentru tulburări determinate de hiperaciditate
A07 – Antidiareice antiinflamatoare/antiinfecţioase intestinale
A10 – Terapia antidiabetica
A11 – Multivitamine, combinatii
B01 – Antitrombotice
B02 – Antihemoragice
C01 – Terapia cordului
C02 – Antihipertensive
C03 – Diuretice
C05 – Vasoprotectoare
C07 – Medicamente betablocante
C09 – Medicamente active pe sistemul renină-angiotensină
C10 – Hipolipemiante
D01 – Antifungice de uz dermatologic
G03 – Hormonii sexuali şi modulatorii aparatului genital
G04 – Medicaţia aparatului urinar
H01 – Hormoni ai lobului posterior hipofizar
H02 – Corticosteroizi de uz sistemic
H03 – Terapia tiroidei
H05 – Medicamente pentru homeostazia calciului
J01 – Antibiotice de uz sistemic
J02 – Antimicotice de uz sistemic
J05 – Antivirale de uz sistemic
L01 – Antineoplazice
L02 – Terapia endocrina
L04 – Imunosupresoare
M01 – Medicamente antiinflamatoare şi antireumatice
M05 – Medicamente pentru tratamentul afecţiunilor osoase
N02 – Analgezice
N04 – Antiparkinsoniene
N05 – Psiholeptice
N06 – Psihoanaleptice
N07 – Alte medicamente cu acţiune asupra sistemului nervos
R01 – Medicamente nazale
R03 – Medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii
R05 – Medicamente pentru tratamentul tusei şi răcelii
R06 – Antihistaminice de uz sistemic

S01 – Medicamente folosite in oftalmologie
V03 – Alte preparate terapeutice
V09 – Radiofarmaceutice pentru diagnostic

Medicamente autorizate de punere pe piaţă de ANMDM în trim. IV 2014

DCI	Denumire Comercială	Forma Farmaceutică	Conc.	Firma Deţinătoare	Ţara	NR. APP		
ACECLOFENACUM	ACE-TAB 100 mg	compr. film.	100mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	7066	2014	01
ACECLOFENACUM	AFLAMIL 15 mg/g	cremă	15mg/g	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	7247	2014	01
ACECLOFENACUM	AFLAMIL 100 mg	pulb. pt.susp. orală	100mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	7248	2014	01
ACETYLCYSTEINUM	ACC LAMAIE SI MIERE 600 mg	pulb. pt. sol. orală	600mg	HEXAL AG	GERMANIA	7032	2014	01
ACETYLCYSTEINUM	ACC LAMAIE SI MIERE 200 mg	pulb. pt. sol. orală	200mg	HEXAL AG	GERMANIA	7031	2014	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC SOLACIUM 500 mg	compr.	500mg	SOLACIUM PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	7067	2014	01
ACIDUM ALENDRONICUM	ACID ALENDRONIC AUROBINDO 10 mg	compr.	10mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7183	2014	01
ACIDUM ALENDRONICUM	ACID ALENDRONIC AUROBINDO 70 mg	compr.	70mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7184	2014	01
ACIDUM GADOTERICUM	DOTAGITA 0,5 mmol/ml	sol. inj. unidoză	0,5mmol/ml	AGFA HEALTHCARE IMAGING AGENTS GMBH	GERMANIA	7007	2014	01
ACIDUM GADOTERICUM	DOTAGITA 0,5 mmol/ml	sol. inj. multidoză	0,5mmol/ml	AGFA HEALTHCARE IMAGING AGENTS GMBH	GERMANIA	7008	2014	01
ACIDUM IBANDRONICUM	ACID IBANDRONIC POLIPHARMA 50 mg	compr. film.	50mg	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	7234	2014	01
ACIDUM IBANDRONICUM	ACID IBANDRONIC POLIPHARMA 150 mg	compr. film.	150mg	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	7235	2014	01
ACIDUM RISEDRONICUM	LORINE 35mg	compr. film.	35mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	7140	2014	01

ACIDUM ZOLEDRONICUM	ZENDRACTIN 4 mg/100 ml	sol. perf.	4mg/100ml	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	7233	2014	01
ALBUMINUM HUMANUM	ALBUMEON 200 g/l	sol. perf.	200g/l	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7181	2014	01
ALITRETINOINUM	TOCTINO 10 mg	caps. moi	10mg	GLAXOSMITHKLINE (GSK) S.R.L.	ROMÂNIA	7258	2014	01
ALITRETINOINUM	TOCTINO 30 mg	caps. moi	30mg	GLAXOSMITHKLINE (GSK) S.R.L.	ROMÂNIA	7259	2014	01
AMISULPRIDUM	AMISAN 50 mg	compr.	50mg	PRO. MED. CS PRAHA A.S.	REPUBLICA CEHĂ	7141	2014	01
AMISULPRIDUM	AMISAN 200 mg	compr.	200mg	PRO. MED. CS PRAHA A.S.	REPUBLICA CEHĂ	7142	2014	01
AMISULPRIDUM	AMISAN 400 mg	compr. film.	400mg	PRO. MED. CS PRAHA A.S.	REPUBLICA CEHĂ	7143	2014	01
AMOROLFINUM	FUNTROL 50 mg/ml	lac unghii medicamentos	50mg/ml	CHANELLE MEDICAL	IRLANDA	7155	2014	01
ANASTROZOLUM	ARIMIDEX 1 mg	compr. film.	1mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7053	2014	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA AUROBINDO 10 mg	compr. film.	10mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7076	2014	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA AUROBINDO 20 mg	compr. film.	20mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7077	2014	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA AUROBINDO 40 mg	compr. film.	40mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7078	2014	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA AUROBINDO 80 mg	compr. film.	80mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7079	2014	01
AZITHROMYCINUM	AZITROX 200 mg/5 ml	pulb. pt. susp. orală	200mg/5ml	ZENTIVA S.A.	ROMÂNIA	7105	2014	01
BENZYDAMINUM	TANTUM VERDE CU AROMA DE MENTA 3 mg	pastile	3mg	CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH	AUSTRIA	7149	2014	01

BETAHISTINUM	BETASERC 24 mg	compr. orodispersabile	24mg	ABBOTT LABORATORIES GMBH	GERMANIA	7264	2014	01
BETAXOLOLUM	LOKREN 20 mg	compr. film.	20mg	SANOFI-AVENTIS FRANCE	FRANȚA	7016	2014	01
BICALUTAMIDUM	BICALUTAMIDA ACTAVIS 50 mg	compr. film.	50mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	7100	2014	01
BICALUTAMIDUM	BICALUTAMIDA ACTAVIS 150 mg	compr. film.	150mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	7101	2014	01
BUTOCONAZOLUM	GYNOFORT 20 mg/g	crema vag.	20mg/g	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	6972	2014	01
CARBAMAZEPINUM	CARBESIL 200 mg	compr.	200mg	SLAVIA PHARM S.R.L.	ROMÂNIA	7276	2014	01
CEFALEXINUM	OSPEXIN 250 mg	caps.	250mg	SANDOZ GMBH	AUSTRIA	7014	2014	01
CEFALEXINUM	OSPEXIN 500 mg	caps.	500mg	SANDOZ GMBH	AUSTRIA	7015	2014	01
CEFTRIAXONUM	SEFTRION 500 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	500mg	E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	ROMÂNIA	6994	2014	01
CEFTRIAXONUM	SEFTRION 1 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	1g	E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	ROMÂNIA	6995	2014	01
CHLORPHENAMINUM	CLORFENIRAMIN 4 mg	compr.	4mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	7197	2014	01
CLARITHROMYCINUM	CLARITROMICINA AUROBINDO 250 mg	compr. film.	250mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7103	2014	01
CLARITHROMYCINUM	CLARITROMICINA AUROBINDO 500 mg	compr. film.	500mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7104	2014	01
CLINDAMYCINUM	CLINDAMYCIN-MIP 600 mg	compr. film.	600mg	MIP PHARMA GMBH	GERMANIA	7191	2014	01
CLOPIDOGRELUM	EGITROMB 75 mg	compr. film.	75mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	7119	2014	01
COMBINATII	ACECLOFEN 500 mg/50 mg	supoz.	500mg/50mg	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	7222	2014	01

COMBINAŢII	DERMOBACTER 5 mg/2 mg/ml	sol. cut.	5mg/2mg/ml	LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL	FRANŢA	7150	2014	01
COMBINAŢII	STREPSILS PLUS	pastile		RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LIMITED	MAREA BRITANIE	7022	2014	01
COMBINAŢII	TRIDERM 0,5 mg+10 mg+1 mg/gram	cremă	0,5mg+10mg+ 1mg/gram	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	7215	2014	01
COMBINAŢII	BANEOCIN 250 UI/5000 UI pe gram	unguent	250UI/ 5000UIpegram	SANDOZ GMBH	AUSTRIA	7021	2014	01
COMBINAŢII	TRIDERM 0,5 mg+10 mg+1 mg/gram	unguent	0,5mg+10mg+ 1mg/gram	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	7214	2014	01
COMBINAŢII	IDEOS 500 mg/400 UI	compr. mast.	500mg/400UI	LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL	FRANŢA	7138	2014	01
COMBINAŢII	PERIOLIMEL N4E	emulsie perf.		BAXTER S.A.S	FRANŢA	6980	2014	01
COMBINAŢII	OLIMEL N5E	emulsie perf.		BAXTER S.A.S	FRANŢA	6981	2014	01
COMBINAŢII	OLIMEL N7	emulsie perf.		BAXTER S.A.S	FRANŢA	6982	2014	01
COMBINAŢII	OLIMEL N7E	emulsie perf.		BAXTER S.A.S	FRANŢA	6983	2014	01
COMBINAŢII	OLIMEL N9E	emulsie perf.		BAXTER S.A.S	FRANŢA	6985	2014	01
COMBINAŢII	OLIMEL N9	emulsie perf.		BAXTER S.A.S	FRANŢA	6984	2014	01
COMBINAŢII	CALCIU COLECALCIFEROL BERES 600 mg/400 UI	compr. film.	600mg/400UI	BERES PHARMACEUTICALS LTD.	UNGARIA	7060	2014	01
COMBINAŢII	SEPTOLETE PLUS 10 mg+2 mg/ml	spray bucofaringian, sol	10 mg+2 mg/ml	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7030	2014	01
COMBINAŢII	PHYSIONEAL 35 CLEAR-FLEX GLUCOZA 13,6 mg/ml	sol. dial. perit.	13,6mg/ml	BAXTER HEALTH CARE SRL	ROMÂNIA	7042	2014	01
COMBINAŢII	PHYSIONEAL 35 CLEAR-FLEX GLUCOZA 22,7 mg/ml	sol. dial. perit.	22,7mg/ml	BAXTER HEALTH CARE SRL	ROMÂNIA	7043	2014	01
COMBINAŢII	PHYSIONEAL 35 CLEAR-FLEX GLUCOZA 38,6 mg/ml	sol. dial. perit.	38,6mg/ml	BAXTER HEALTH CARE SRL	ROMÂNIA	7044	2014	01

COMBINAȚII	PHYSIONEAL 40 CLEAR-FLEX GLUCOZA 13,6 mg/ml	sol. dial. perit.	13,6mg/ml	BAXTER HEALTH CARE SRL	ROMÂNIA	7045	2014	01
COMBINAȚII	PHYSIONEAL 40 CLEAR-FLEX GLUCOZA 22,7 mg/ml	sol. dial. perit.	22,7mg/ml	BAXTER HEALTH CARE SRL	ROMÂNIA	7046	2014	01
COMBINAȚII	PHYSIONEAL 40 CLEAR-FLEX GLUCOZA 38,6 mg/ml	sol. dial. perit.	38,6mg/ml	BAXTER HEALTH CARE SRL	ROMÂNIA	7047	2014	01
COMBINAȚII	VICKS PLUS 500 mg/200 mg/10 mg	pulb. pt. sol. orala	500mg/200mg/ 10mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7122	2014	01
COMBINAȚII	BIPHOZYL	sol. pt. hemodializa/ hemofiltrare		GAMBRO LUNDIA AB	SUEDIA	7177	2014	01
COMBINAȚII	VICKS LAMAIE 1000 mg/12,2 mg	pulb. pt. sol. orala	1000mg/12,2mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7156	2014	01
COMBINAȚII	REGIOCIT	sol. hemofiltrare		GAMBRO LUNDIA AB	SUEDIA	7260	2014	01
COMBINAȚII	SANADOR SINUS 500 mg/30 mg	compr. film.	500mg/30mg	LAROPHARM S.R.L.	ROMÂNIA	7281	2014	01
COMBINAȚII	REVIGRIP SINUS 500 mg/30 mg	compr. film.	500mg/30mg	SOLACIUM PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	7282	2014	01
COMBINAȚII (ETINILESTRADIOLUM + DROSPIRENONUM)	FELICITY 0,02 mg/3 mg	compr. film.	0,02mg/3mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	7120	2014	01
COMBINAȚII (ETINILESTRADIOLUM + DROSPIRENONUM)	FELICITY 0,03 mg/3 mg	compr. film.	0,03mg/3mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	7121	2014	01
COMBINAȚII (AMINOACIZI)	GAVISCON CU AROMA DE CAPSUNI	compr. mast.		RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LIMITED	MAREA BRITANIE	7163	2014	01
COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+ AMLODIPINUM)	SOBYCOMBI 5 mg/5 mg	compr.	5mg/5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6996	2014	01
COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+ AMLODIPINUM)	SOBYCOMBI 5 mg/10 mg	compr.	5mg/10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6997	2014	01

COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+ AMLODIPINUM)	SOBYCOMBI 10 mg/5 mg	compr.	10mg/5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6998	2014	01
COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+ AMLODIPINUM)	SOBYCOMBI 10 mg/10 mg	compr.	10mg/10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6999	2014	01
COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+ AMLODIPINUM)	ALOTENDIN 5 mg/5 mg	compr.	5mg/5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7033	2014	01
COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+ AMLODIPINUM)	ALOTENDIN 5 mg/10 mg	compr.	5mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7034	2014	01
COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+ AMLODIPINUM)	ALOTENDIN 10 mg/5 mg	compr.	10mg/5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7035	2014	01
COMBINAȚII (BISOPROLOLUM+ AMLODIPINUM)	ALOTENDIN 10 mg/10 mg	compr.	10mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7036	2014	01
COMBINAȚII (BUDESONIDUM + FORMOTEROLUM)	SYMBICORT TURBUHALER 80 micrograme/4,5 micrograme/ inhalatie	pulb. de inhal.	80micrograme/ 4,5micrograme/ inhalatie	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	7050	2014	01
COMBINAȚII (BUDESONIDUM + FORMOTEROLUM)	SYMBICORT TURBUHALER 160 micrograme/4,5 micrograme/ inhalatie	pulb. de inhal.	160micrograme/ 4,5micrograme/ inhalatie	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	7051	2014	01
COMBINAȚII (BUDESONIDUM + FORMOTEROLUM)	SYMBICORT TURBUHALER 320 micrograme/9 micrograme/ inhalatie	pulb. de inhal.	320micrograme/ 9micrograme/ inhalatie	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	7052	2014	01
COMBINAȚII (CLOPIDOGRELUM+ ACIDUM ACETYLSALCYLICUM	CLOPIDOGREL/ACID ACETILSALICILIC BILLEV 75 mg/75 mg	compr. film.	75mg/75mg	BILLEV PHARMA APS	DANEMARCA	7002	2014	01
COMBINAȚII (CLOPIDOGRELUM+ ACIDUM ACETYLSALCYLICUM	CLOPIDOGREL/ACID ACETILSALICILIC BILLEV 75 mg/100 mg	compr. film.	75mg/100mg	BILLEV PHARMA APS	DANEMARCA	7003	2014	01
COMBINAȚII (DIENOGESTUM+ ETINILESTRADIOLUM)	VELBIENNE 2 mg/1 mg	compr. film.	2mg/1mg	LADEEPHARMA KFT.	UNGARIA	7271	2014	01

COMBINAȚII (DROSPIRENONUM+ ETINILESTRADIOLUM)	DAYLLA ZILNIC 3 mg/0,02 mg	compr. film.	3mg/00,2mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	6989	2014	01
COMBINAȚII (DROSPIRENONUM+ ETINILESTRADIOLUM)	MIDIANA ZILNIC 3 mg/0,03 mg	compr. film.	3mg/0,03mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	6990	2014	01
COMBINAȚII (EZETIMIBUM+ ATORVASTATINUM)	ATOZET 10 mg/10 mg	compr. film.	10mg/10mg	MERCK SHARP & DOHME LTD	MAREA BRITANIE	7169	2014	01
COMBINAȚII (EZETIMIBUM+ ATORVASTATINUM)	ATOZET 10 mg/20 mg	compr. film.	10mg/20mg	MERCK SHARP & DOHME LTD	MAREA BRITANIE	7170	2014	01
COMBINAȚII (EZETIMIBUM+ ATORVASTATINUM)	ATOZET 10 mg/40 mg	compr. film.	10mg/40mg	MERCK SHARP & DOHME LTD	MAREA BRITANIE	7171	2014	01
COMBINAȚII (EZETIMIBUM+ ATORVASTATINUM)	ATOZET 10 mg/80 mg	compr. film.	10mg/80mg	MERCK SHARP & DOHME LTD	MAREA BRITANIE	7172	2014	01
COMBINAȚII (FACTORI DE COAGULARE)	PROTHROMPLEX TOTAL 600 UI	pulb+solv. pt. sol. inj.	600UI	BAXTER AG	AUSTRIA	7176	2014	01
COMBINAȚII (IPRATROPII BROMIDUM+ SALBUTAMOLUM)	IPRATROPIU/SALBUTAMOL CIPLA 0,5 mg/2,5 mg	sol. de inhalat prin nebulizator	0,5mg/2,5mg	CIPLA EUROPE NV	BELGIA	7213	2014	01
COMBINAȚII (LATANOPROSTUM+ TIMOLOLUM)	LATANOPROST/TIMOLOL ALAPIS 50 microgram/ml+ 5 mg/ml	pic. oft., sol.	50 microgram/ml+ 5 mg/ml	ALAPIS ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	7219	2014	01
COMBINAȚII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM)	DUODOPA 20 mg/ml+5 mg/ml	gel int.	20mg/ml+5mg/ ml	ABBVIE DEUTSCHLAND GmbH & Co. KG	GERMANIA	7217	2014	01
COMBINAȚII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	LEVODOPA/CARBIDOPA/ ENTACAPONA TEVA 50 mg/12,5 mg/200 mg	compr. film.	50mg/12,5mg/ 200mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7112	2014	01
COMBINAȚII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	LEVODOPA/CARBIDOPA/ ENTACAPONA TEVA 75 mg/18,75 mg/200 mg	compr. film.	75mg/18,75mg/ 200mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7113	2014	01

COMBINAȚII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	LEVODOPA/CARBIDOPA/ ENTACAPONA TEVA 100 mg/25 mg/200 mg	compr. film.	100mg/25mg/ 200mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7114	2014	01
COMBINAȚII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	LEVODOPA/CARBIDOPA/ ENTACAPONA TEVA 125 mg/31,25 mg/200 mg	compr. film.	125mg/31,25mg /200mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7115	2014	01
COMBINAȚII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	LEVODOPA/CARBIDOPA/ ENTACAPONA TEVA 150 mg/37,5 mg/200 mg	compr. film.	150mg/37,5mg/ 200mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7116	2014	01
COMBINAȚII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	LEVODOPA/CARBIDOPA/ ENTACAPONA TEVA 175 mg/43,75 mg/200 mg	compr. film.	175mg/43,75mg /200mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7117	2014	01
COMBINAȚII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	LEVODOPA/CARBIDOPA/ ENTACAPONA TEVA 200 mg/50 mg/200 mg	compr. film.	200mg/50mg/ 200mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7118	2014	01
COMBINAȚII (MIFEPRISTONUM+ MISOPROSTOLUM)	MIFEGYNE COMBIKIT 600 mg/400 micrograme	compr.	600mg/ 400micrograme	EXELGYN	FRANȚA	7153	2014	01
COMBINAȚII (PARACETAMOLUM+ PHENYLEPHRINUM)	LEKADOL 500 mg/12,2 mg	pulb. pt. sol. orală	500mg/12,2mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	7209	2014	01
COMBINAȚII (PARACETAMOLUM+ PHENYLEPHRINUM)	LEKADOL 1000 mg/12,2 mg	pulb. pt. sol. orală	1000mg/12,2mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	7210	2014	01
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM+ INDAPAMIDUM)	ARPLEXAM 2,5 mg/5 mg/0,625 mg	compr. film.	2,5mg/5mg/ 0,625mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANȚA	7095	2014	01
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM+ INDAPAMIDUM)	ARPLEXAM 5 mg/5 mg/1,25 mg	compr. film.	5mg/5mg/ 1,25mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANȚA	7096	2014	01

COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM+ INDAPAMIDUM)	ARPLEXAM 5 mg/10 mg/1,25 mg	compr. film.	5mg/10mg/ 1,25mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANȚA	7097	2014	01
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM+ INDAPAMIDUM)	ARPLEXAM 10 mg/5 mg/2,5 mg	compr. film.	10mg/5mg/ 2,5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANȚA	7098	2014	01
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM+ INDAPAMIDUM)	ARPLEXAM 10 mg/10 mg/2,5 mg	compr. film.	10mg/10mg/ 2,5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANȚA	7099	2014	01
COMBINAȚII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	RAMIPRIL/AMLODIPINA ADAMED 2,5 mg/5 mg	caps.	2,5mg/5mg	ADAMED SP. Z.O.O.	POLONIA	7199	2014	01
COMBINAȚII RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	RAMIPRIL/AMLODIPINA ADAMED 5 mg/5 mg	caps.	5mg/5mg	ADAMED SP. Z.O.O.	POLONIA	7200	2014	01
COMBINAȚII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	RAMIPRIL/AMLODIPINA ADAMED 5 mg/10 mg	caps.	5mg/10mg	ADAMED SP. Z.O.O.	POLONIA	7201	2014	01
COMBINAȚII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	RAMIPRIL/AMLODIPINA ADAMED 10 mg/5 mg	caps.	10mg/5mg	ADAMED SP. Z.O.O.	POLONIA	7202	2014	01
COMBINAȚII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	RAMIPRIL/AMLODIPINA ADAMED 10 mg/10 mg	caps.	10mg/10mg	ADAMED SP. Z.O.O.	POLONIA	7203	2014	01
COMBINAȚII (ROSUVASTATINUM+ EZETIMIBUM)	LIPOCOMB 10 mg/10 mg	caps.	10mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7026	2014	01
COMBINAȚII (ROSUVASTATINUM+ EZETIMIBUM)	LIPOCOMB 20 mg/10 mg	caps.	20mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7027	2014	01
COMBINAȚII (ROSUVASTATINUM+ EZETIMIBUM)	LIPOCOMB 40 mg/10 mg	caps.	40mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7028	2014	01

COMBINAȚII (TAFLUPROSTUM+ TIMOLOLUM)	TAPTIQOM 15 micrograme/ml+5 mg/ml	pic. oft. sol. in flacon unidoza	15micrograme/ ml+5mg/ml	SANTEN OY	FINLANDA	7175	2014	01
COMBINAȚII (TRAMADOLUM+ PARACETAMOLUM)	DORETA 37,5mg/325mg	compr. film.	37,5mg/325mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6991	2014	01
COMBINAȚII (TRAMADOLUM+ PARACETAMOLUM)	DORETA 75 mg/650 mg	compr. film.	75 mg/650 mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6992	2014	01
COMBINAȚII (OLMESARTAN MEDOXOMIL+ AMLODIPINA)	INOVUM 20 mg/5 mg	compr. film.	20mg/5mg	MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBURG S.A.	LUXEMBOURG	7206	2014	01
COMBINAȚII (OLMESARTAN MEDOXOMIL+ AMLODIPINA)	INOVUM 40 mg/5 mg	compr. film.	40mg/5mg	MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBURG S.A.	LUXEMBOURG	7207	2014	01
COMBINAȚII (OLMESARTAN MEDOXOMIL+ AMLODIPINA)	INOVUM 40 mg/10 mg	compr. film.	40mg/10mg	MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBURG S.A.	LUXEMBOURG	7208	2014	01
CYCLOPHOSPHAMIDUM	CICLOFOSFAMIDA SANDOZ 500 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	500mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	7088	2014	01
CYCLOPHOSPHAMIDUM	CICLOFOSFAMIDA SANDOZ 1000 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	1000mg	SANDOZ SRL	ROMÂNIA	7089	2014	01
CYCLOPHOSPHAMIDUM	CICLOFOSFAMIDA SANDOZ 2000 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	2000mg	SANDOZ SRL	ROMÂNIA	7090	2014	01
DEXAMETHASONUM	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE 8 mg/2 ml	sol. inj.	8mg/2ml	E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	ROMÂNIA	7220	2014	01
DEXRAZOXANUM	CYRDANAX 20 mg/ml	pulb. pt. sol. perf.	20mg/ml	PHARMASELECT INTERNATIONAL BETEILIGUNGS GMBH	AUSTRIA	7000	2014	01
DICLOFENACUM	VIKLAREN 75 mg	caps. gastrorez.	75mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	CEHIA	7001	2014	01

DICLOFENACUM	VOLTAREN FORTE 23,2 mg/g	gel	23,2mg/g	NOVARTIS CONSUMER HEALTH GMBH	GERMANIA	7270	2014	01
DONEPEZILUM	DONECEPT 5 mg	compr. film.	5mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	7004	2014	01
DONEPEZILUM	DONECEPT 10 mg	compr. film.	10mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	7005	2014	01
DONEPEZILUM	DONEPEZIL STADA 5 mg	compr. film.	5mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	7254	2014	01
DONEPEZILUM	DONEPEZIL STADA 10 mg	compr. film.	10mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	7255	2014	01
DORZOLAMIDUM	TRUSOPT 20 mg/ml	pic. oft., sol.	20mg/ml	MERCK SHARP&DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	7216	2014	01
DROTAVERINUM	NO-SPA 40 mg/2 ml	sol. inj.	40mg/2ml	CHINOIN PRIVATE CO. LTD.	UNGARIA	6973	2014	01
DROTAVERINUM	ANTISPASMIN FORTE 80 mg	compr.	80mg	BIOFARM S.A.	ROMÂNIA	7277	2014	01
DUTASTERIDUM	AVODART 0,5 mg	caps. moi	0,5mg	GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL	ROMÂNIA	7029	2014	01
DUTASTERIDUM	DUTASTERIDA CIPLA 0,5 mg	caps. moi	0,5mg	CIPLA EUROPE NV	BELGIA	7154	2014	01
DUTASTERIDUM	DUTASTERIDA TEVA PHARMA 0,5 mg	caps. moi	0,5mg	TEVA PHARMA B.V.	OLANDA	7173	2014	01
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM ATB 5 mg	compr. film.	5mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	7164	2014	01
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM ATB 10 mg	compr. film.	10mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	7165	2014	01
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM ATB 15 mg	compr. film.	15mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	7166	2014	01
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM ATB 20 mg	compr. film.	20mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	7167	2014	01
ESCITALOPRAMUM	ESCITASAN ODT 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	STADA HEMOFARM SRL	ROMÂNIA	7265	2014	01
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL TERAPIA 20mg	compr. gastrorezistente	20mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	7261	2014	01
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL TERAPIA 40mg	compr. gastrorezistente	40mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	7262	2014	01
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL HOSPIRA 40 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	40mg	HOSPIRA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7075	2014	01

ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL CIPLA 20 mg	compr. gastrorez.	20mg	CIPLA EUROPE NV,	BELGIA	7274	2014	01
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL CIPLA 40 mg	compr. gastrorez.	40mg	CIPLA EUROPE NV,	BELGIA	7275	2014	01
ETOPOSIDUM	VEPESID 50 mg	caps. moi	50mg	BRISTOL-MYERS SQUIBB KFT.	UNGARIA	7279	2014	01
ETOPOSIDUM	VEPESID 100 mg	caps. moi	100mg	BRISTOL-MYERS SQUIBB KFT.	UNGARIA	7280	2014	01
ETORICOXIBUM	ETORICOXIB CHANELLE MEDICAL 30 mg	compr. film.	30mg	CHANELLE MEDICAL	IRLANDA	7266	2014	01
ETORICOXIBUM	ETORICOXIB CHANELLE MEDICAL 60 mg	compr. film.	60mg	CHANELLE MEDICAL	IRLANDA	7267	2014	01
ETORICOXIBUM	ETORICOXIB CHANELLE MEDICAL 90 mg	compr. film.	90mg	CHANELLE MEDICAL	IRLANDA	7268	2014	01
ETORICOXIBUM	ETORICOXIB CHANELLE MEDICAL 120 mg	compr. film.	120mg	CHANELLE MEDICAL	IRLANDA	7269	2014	01
EVEROLIMUS	CERTICAN 0,5 mg	compr.	0,5mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	7239	2014	01
EVEROLIMUS	CERTICAN 0,75 mg	compr.	0,75mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	7240	2014	01
EVEROLIMUS	CERTICAN 1 mg	compr.	1mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	7241	2014	01
EVEROLIMUS	CERTICAN 0,25 mg	compr.	0,25mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	7238	2014	01
EVEROLIMUS	CERTICAN 0,25 mg	compr. pt. disp. orala	0,25mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	7243	2014	01
EVEROLIMUS	CERTICAN 0,1 mg	compr. pt. disp. orala	0,1mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	7242	2014	01
FACTOR VIII DE COAGULARE	CLUVOT 250 UI	pulb.+solv. pt. sol. inj./perf.	250UI	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7157	2014	01
FACTOR VIII DE COAGULARE	CLUVOT 1250 UI	pulb.+solv. pt. sol. inj./perf.	1250UI	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7158	2014	01
FACTOR VIII DE COAGULARE	OCTANATE LV 100 UI/ml	pulb+solv. pt. sol. inj.	100UI/ml	OCTAPHARMA (IP) LTD.	MAREA BRITANIE	7186	2014	01
FACTOR VIII DE COAGULARE	OCTANATE LV 200 UI/ml	pulb+solv. pt. sol. inj.	200UI/ml	OCTAPHARMA (IP) LTD.	MAREA BRITANIE	7187	2014	01

FACTOR VIII DE COAGULARE SI FACTOR VON WILLEBRAND	WILATE 500 500 UI FVW/ 500 UI FVIII	pulb+solv. pt. sol. inj	500 UI FVW/ 500 UI FVIII	OCTAPHARMA (IP) LTD.	MAREA BRITANIE	6978	2014	01
FACTOR VIII DE COAGULARE SI FACTOR VON WILLEBRAND	WILATE 1000 1000 UI FVW/ 1000 UI FVIII	pulb+solv. pt. sol. inj	1000 UI FVW/ 1000 UI FVIII	OCTAPHARMA (IP) LTD.	MAREA BRITANIE	6979	2014	01
FLURBIPROFEN	STREPSILS INTENSIV 8,75 mg/doza	spray bucofaringian, sol	8,75mg/doza	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LIMITED	MAREA BRITANIE	7174	2014	01
FOSFOCREATININUM	NEOTON 1g PHLEBO	pulb.+solv. sol. perf.	1g	ALFA WASSERMANN S.P.A.	ITALIA	6986	2014	01
GABAPENTINUM	GABAGAMMA 600 mg	compr. film.	600mg	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	7204	2014	01
GABAPENTINUM	GABAGAMMA 800 mg	compr. film.	800mg	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	7205	2014	01
GANCICLOVIRUM	CYMEVENE 500 mg	pulb. pt. sol. perf.	500mg	ROCHE ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	7024	2014	01
GEMCITABINUM	GEMCITABINA TEVA 40 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	40mg/ml	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7041	2014	01
HEPARINUM	LIOTON GEL 100000U.I./100 g	gel	100000U.I./ 100g	A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.	ITALIA	7283	2014	01
HOMEOPATE	MEDICAMENTE HOMEOPATICE UNITARE 2CH-200CH	granule	2CH-200CH	BOIRON	FRANȚA	7224	2014	01
HOMEOPATE	MEDICAMENTE HOMEOPATICE UNITARE 3K-1000000K	granule	3K-1000000K	BOIRON	FRANȚA	7284	2014	01
HYDROCORTISONUM	HYDROCORTISONE SUCCINAT SODIC EIPICO 100 mg	pulb+solv. pt. sol. inj./perf.	100mg	E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	ROMÂNIA	7221	2014	01
IBUPROFENUM	ADAGIN 200 mg	compr. film.	200mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	7161	2014	01
IBUPROFENUM	ADAGIN 400 mg	compr. film.	400mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	7162	2014	01

IBUPROFENUM	IBALGIN RAPID 400 mg	compr. film.	400mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	7102	2014	01
IBUPROFENUM	ADVIL ULTRA FORTE 400 mg	caps. moi	400mg	PFIZER CORPORATION AUSTRIA GMBH	AUSTRIA	7168	2014	01
IBUPROFENUM	NUROFEN EXPRESS 200 mg	caps. moi	200mg	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LIMITED	MAREA BRITANIE	7253	2014	01
IBUPROFENUM	NUROFLEX CU AROMA DE PORTOCALE 40 mg/ml	susp. orala	40mg/ml	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LIMITED	MAREA BRITANIE	7256	2014	01
IBUPROFENUM	NUROFLEX CU AROMA DE CAPSUNI 40 mg/ml	susp. orala	40mg/ml	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LIMITED	MAREA BRITANIE	7257	2014	01
IMATINIBUM	IMATINIB KRKA 100 mg	compr. film.	100mg	KRKA ,D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6970	2014	01
IMATINIBUM	IMATINIB KRKA 400 mg	compr. film.	400mg	KRKA ,D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	6971	2014	01
IMATINIBUM	IMATINIB FAIR-MED 100 mg	compr. film.	100mg	FAIR-MED HEALTHCARE GMBH	GERMANIA	7229	2014	01
IMATINIBUM	IMATINIB FAIR-MED 400 mg	compr. film.	400mg	FAIR-MED HEALTHCARE GMBH	GERMANIA	7230	2014	01
INHIBITOR DE ESTERAZA C1, UMANA	BERINERT 500 UI	pulb+solv. pt. sol. inj./perf.	500 UI	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7182	2014	01
ITRACONAZOLUM	MICOGAL 100 mg	caps.	100mg	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMÂNIA	7080	2014	01
KETOROLACUM TROMETHAMIN	KETANOV 10 mg	compr. film.	10mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	7211	2014	01
LANSOPRAZOLUM	LANSOPRAZOL MOMAJA 15 mg	compr. gastrorez.	15mg	MOMAJA S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	7147	2014	01
LANSOPRAZOLUM	LANSOPRAZOL MOMAJA 30 mg	compr. gastrorez.	30mg	MOMAJA S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	7148	2014	01
LATANOPROSTUM	XALATAN 50 µg/ml	picaturi oft., sol.	50µg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	7107	2014	01

LATANOPROSTUM	XALOPTIC 0,05 mg/ml	picaturi oft., sol.	0,05 mg/ml	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	6969	2014	01
LETROZOLUM	LETROZOL STADA 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	7139	2014	01
LEUPRORELINUM	LEPTOPROL 5 mg	implant	5mg	SANDOZ SRL	ROMÂNIA	7133	2014	01
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM POLIPHARMA 100 mg/ml	sol. orală	100mg/ml	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	7025	2014	01
LEVOCETIRIZINUM	LEVOCETIRIZINA STADA 5 mg	compr. film.	5mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	7188	2014	01
LISINOPRILUM	LISINOPRIL ATB 10 mg	compr.	10mg	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	7192	2014	01
LISINOPRILUM	LISINOPRIL ATB 20 mg	compr.	20mg	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	7193	2014	01
LISINOPRILUM	LISINOPRIL ATB 40 mg	compr.	40mg	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	7194	2014	01
LOSARTANUM	LODIAL 50 mg	compr. film.	50 mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	7037	2014	01
LOSARTANUM	LODIAL 100 mg	compr. film.	100 mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	7038	2014	01
LOSARTANUM	LOSARTAN MYLAN 12,5 mg	compr. film.	12,5mg	MYLAN S.A.S.	FRANȚA	6974	2014	01
LOSARTANUM	LOSARTAN MYLAN 25 mg	compr. film.	25mg	MYLAN S.A.S.	FRANȚA	6975	2014	01
LOSARTANUM	LOSARTAN MYLAN 50 mg	compr. film.	50mg	MYLAN S.A.S.	FRANȚA	6976	2014	01
LOSARTANUM	LOSARTAN MYLAN 100 mg	compr. film.	100mg	MYLAN S.A.S.	FRANȚA	6977	2014	01
MEBEVERINUM	COLOSPASMIN 100 mg drajeuri	draj.	100mg	E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	ROMÂNIA	7198	2014	01
MEDROXYPROGESTERONUM	SAYANA 104 mg	susp. inj. în seringă preumplută	104mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	7212	2014	01
MELOXICAMUM	MELOXICAM LPH 7,5 mg	compr.	7,5mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	7189	2014	01
MELOXICAMUM	MELOXICAM LPH 15 mg	compr.	15mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	7190	2014	01
MELOXICAMUM	MOVALIS 15 mg	compr.	15mg	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	GERMANIA	7196	2014	01
MELOXICAMUM	MOVALIS 7,5 mg	compr.	7,5mg	BOEHRINGER INGELHEIM	GERMANIA	7195	2014	01

				INTERNATIONAL GMBH				
MELOXICAMUM	MELOXICAM ROMPHARM 15 mg/1,5 ml	sol inj.	15mg/1,5ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMÂNIA	7091	2014	01
MEMANTINUM	MELUTRIN 10 mg/ml	sol. orală	10mg/ml	NEOLA PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	7059	2014	01
MEMANTINUM	MANTOMED 10 mg	compr. film.	10mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	7231	2014	01
MEMANTINUM	MANTOMED 20 mg	compr. film.	20mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	7232	2014	01
MEROPENEMUM	MEROPENEM HOSPIRA 500 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	500mg	HOSPIRA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7272	2014	01
MEROPENEMUM	MEROPENEM HOSPIRA 1 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	1g	HOSPIRA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7273	2014	01
MESALAZINUM	PENTASA 2 g	gran. elib. prel.	2g	FERRING GMBH	GERMANIA	7178	2014	01
METFORMINUM	GLUCOPHAGE XR 500 mg	compr. elib. prel.	500mg	MERCK SANTE S.A.S.	FRANȚA	7236	2014	01
METOPROLOLUM	BETALOC 5 mg/5 ml	sol. inj. i.v/perf.	5mg/5ml	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	7137	2014	01
METOPROLOLUM	BETALOC ZOK 100 mg	compr. elib. prel.	100mg	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	7136	2014	01
METOPROLOLUM	BETALOC ZOK 50 mg	compr. elib. prel.	50mg	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	7135	2014	01
METOPROLOLUM	BETALOC ZOK 25 mg	compr. elib. prel.	25mg	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	7134	2014	01
METOPROLOLUM	METOPROLOL RETARD TERAPIA 100 mg	compr. elib. prel.	100mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	7106	2014	01
METOPROLOLUM	EGILOK EP 25 mg	compr. elib. prel.	25mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	6965	2014	01
METOPROLOLUM	EGILOK EP 50 mg	compr. elib. prel.	50mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	6966	2014	01
METOPROLOLUM	EGILOK EP 100 mg	compr. elib. prel.	100mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	6967	2014	01

METOPROLOLUM	EGILOK EP 200 mg	compr. elib. prel.	200mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	6968	2014	01
METRONIDAZOLUM	METRONIDAZOL B 5 g/l	sol. perf.	5g/l	INFOMED FLUIDS S.R.L.	ROMÂNIA	7124	2014	01
MIDODRINUM	GUTRON 2,5 mg	compr.	2,5mg	TAKEDA AUSTRIA GMBH	AUSTRIA	7023	2014	01
MIFEPRISTONUM	MIFEGYNE 600 mg	compr.	600mg	EXELGYN	FRANȚA	7152	2014	01
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST CIPLA 5 mg	compr. mast.	5mg	CIPLA (EU) LIMITED	MAREA BRITANIE	7040	2014	01
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST CIPLA 5 mg	compr. mast.	4mg	CIPLA (EU) LIMITED	MAREA BRITANIE	7039	2014	01
NALTREXONUM	NALTREXONA TORREX 50 mg	compr. film.	50mg	CHIESI PHARMACEUTICALS GMBH	AUSTRIA	6028	2014	01
NAPROXENUM	ETRIXENAL 250 mg	compr.	250mg	PROENZI S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	7263	2014	01
NIMESULIDUM	NIMELID 100 mg/plic	granule pt. susp. orală	100mg/plic	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMÂNIA	7278	2014	01
OXYCODONUM	PANCOD 5 mg	compr. elib. prel.	5mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	CEHIA	7082	2014	01
OXYCODONUM	PANCOD 10 mg	compr. elib. prel.	10mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	CEHIA	7083	2014	01
OXYCODONUM	PANCOD 20 mg	compr. elib. prel.	20mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	CEHIA	7084	2014	01
OXYCODONUM	PANCOD 40 mg	compr. elib. prel.	40mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	CEHIA	7085	2014	01
PANTOPRAZOLUM	PANTOPRAZOL AUROBINDO 20 mg	compr. gastrorez.	20mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7086	2014	01
PANTOPRAZOLUM	PANTOPRAZOL AUROBINDO 40 mg	compr. gastrorez.	40mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7087	2014	01

PARACETAMOLUM	PARACETAMOL POLIPHARMA 500 mg	compr.	500mg	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	7092	2014	01
PARICALCITOLUM	PARICALCITOL TEVA 1 microgram	caps. moi	1microgram	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7159	2014	01
PARICALCITOLUM	PARICALCITOL TEVA 2 micrograme	caps. moi	2micrograme	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7160	2014	01
PERINDOPRILUM	PRESTARIUM 5 mg	compr. film.	5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANȚA	7057	2014	01
PERINDOPRILUM	PRESTARIUM 10 mg	compr. film.	10 mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANȚA	7058	2014	01
PLANTE	HERBION LICHEN DE PIATRA 6 mg/ml	sirop	6mg/ml	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7179	2014	01
PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL STADA 0,088 mg	compr.	0,088mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	7144	2014	01
PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL STADA 0,18 mg	compr.	0,18mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	7145	2014	01
PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL STADA 0,7 mg	compr.	0,7mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	7146	2014	01
PROGESTERONUM	LUTINUS 100 mg	compr. vag.	100mg	FERRING GMBH	GERMANIA	7218	2014	01
PROPAFENONUM	RYTMONORM 150 mg	compr. film.	150mg	ABBOTT GMBH&CO.KG	GERMANIA	7093	2014	01
PROPAFENONUM	RYTMONORM 70 mg/20 mg	sol. inj.	70mg/20ml	ABBOTT GMBH&CO.KG	GERMANIA	7094	2014	01
PROPOFOLUM	PROPOFOL HOSPIRA 10 mg/ml	emulsie inj./perf.	10mg/ml	HOSPIRA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7006	2014	01
QUETIAPINUM	SEROQUEL 100 mg	compr. film.	100mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7048	2014	01
QUETIAPINUM	SEROQUEL 200 mg	compr. film.	200mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7049	2014	01
QUETIAPINUM	SEROQUEL XR 200 mg	compr. elib. prel.	200mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7126	2014	01
QUETIAPINUM	SEROQUEL XR 300 mg	compr. elib. prel.	300mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7127	2014	01
QUETIAPINUM	SEROQUEL XR 50 mg	compr. elib. prel.	50mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7125	2014	01

QUETIAPINUM	SEROQUEL XR 400 mg	compr. elib. prel.	400mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7128	2014	01
QUETIAPINUM	SEROQUEL XR 150 mg	compr. elib. prel.	150mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7223	2014	01
RIBAVIRINUM	RIBAVIRINA AUROBINDO 200 mg	compr. film.	200mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7185	2014	01
RIVASTIGMINUM	RIVASTIGMINA STADA 1,5 mg	caps.	1,5mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	7017	2014	01
RIVASTIGMINUM	RIVASTIGMINA STADA 3 mg	caps.	3mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	7018	2014	01
RIVASTIGMINUM	RIVASTIGMINA STADA 4,5 mg	caps.	4,5mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	7019	2014	01
RIVASTIGMINUM	RIVASTIGMINA STADA 6 mg	caps.	6mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	7020	2014	01
RIVASTIGMINUM	RIVASTIGMINA TORRENT 1,5 mg	caps.	1,5mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	7068	2014	01
RIVASTIGMINUM	RIVASTIGMINA TORRENT 3 mg	caps.	3mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	7069	2014	01
RIVASTIGMINUM	RIVASTIGMINA TORRENT 4,5 mg	caps.	4,5mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	7070	2014	01
RIVASTIGMINUM	RIVASTIGMINA TORRENT 6 mg	caps.	6mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	7071	2014	01
ROPINIROLUM	ROPINIROL ARENA 0,25 mg	compr. film.	0,25mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	7009	2014	01
ROPINIROLUM	ROPINIROL ARENA 0,5 mg	compr. film.	0,5mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	7010	2014	01
ROPINIROLUM	ROPINIROL ARENA 1 mg	compr. film.	1mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	7011	2014	01
ROPINIROLUM	ROPINIROL ARENA 2 mg	compr. film.	2mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	7012	2014	01
ROPINIROLUM	ROPINIROL ARENA 5 mg	compr. film.	5mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	7013	2014	01
SALMETEROLUM+ FLUTICASONUM	SALMETEROL/PROPIONAT DE FLUTICAZONA MOMAJA 25 micrograme/125 micrograme/doza	susp. inhal. presurizata	25micrograme/ 125micrograme/ doza	MOMAJA S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	6987	2014	01
SALMETEROLUM+ FLUTICASONUM	SALMETEROL/PROPIONAT DE FLUTICAZONA MOMAJA 25 micrograme/250 micrograme/doza	susp. inhal. presurizata	25micrograme/ 250micrograme/ doza	MOMAJA S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	6988	2014	01
SILDENAFILUM	ENAFILZIL 25 mg	compr. film.	25mg	SIGILLATA LIMITED	MAREA BRITANIE	7130	2014	01

SILDENAFILUM	ENAFILZIL 50 mg	compr. film.	50mg	SIGILLATA LIMITED	MAREA BRITANIE	7131	2014	01
SILDENAFILUM	ENAFILZIL 100 mg	compr. film.	100mg	SIGILLATA LIMITED	MAREA BRITANIE	7132	2014	01
SOMATROPINUM	GENOTROPIN 16 UI/ml (5,3 mg/ml)	pulb. + solv. pt. sol. inj.	16UI/ml(5,3mg/ ml)	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	7081	2014	01
SOMATROPINUM	ZOMACTON 10 mg/ml	pulb+solv.pt. sol.inj. in seringă preumplută	10mg/ml	FERRING GMBH	GERMANIA	7151	2014	01
TAMSULOSINUM	FOKUSIN 0,4 mg	caps. elib. modif.	0,4mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	7237	2014	01
TERBINAFINUM	TERBINARAN 250 mg	compr.	250mg	RANBAXY (U.K.) LIMITED	MAREA BRITANIE	7129	2014	01
TOPIRAMATUM	TOPRAN 25 mg	compr. film.	25mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	7062	2014	01
TOPIRAMATUM	TOPRAN 50 mg	compr. film.	50mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	7063	2014	01
TOPIRAMATUM	TOPRAN 100 mg	compr. film.	100mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	7064	2014	01
TOPIRAMATUM	TOPRAN 200 mg	compr. film.	200mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	7065	2014	01
TRAMADOLUM	MABRON RETARD 100 mg	compr. elib. prel.	100mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	7244	2014	01
TRAMADOLUM	MABRON RETARD 150 mg	compr. elib. prel.	150mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	7245	2014	01
TRAMADOLUM	MABRON RETARD 200 mg	compr. elib. prel.	200mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	7246	2014	01
TRANDOLAPRILUM	TRANDOLAPRIL ARENA 0,5 mg	caps.	0,5mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	7108	2014	01
TRANDOLAPRILUM	TRANDOLAPRIL ARENA 1 mg	caps.	1mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	7109	2014	01
TRANDOLAPRILUM	TRANDOLAPRIL ARENA 2 mg	caps.	2mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	7110	2014	01
TRANDOLAPRILUM	TRANDOLAPRIL ARENA 4 mg	caps.	4mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	7111	2014	01
TRAVOPROSTUM	TRAVOPROST PHARMATHEN 40 micrograme/ml	pic. oft., sol	40micrograme/ ml	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	6993	2014	01
TRIMETAZIDINUM	MODUXIN MR 35 mg	compr. elib. prel.	35mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	7061	2014	01
VACCIN GRIPAL INACTIVAT	AFLURIA	susp. inj. în seringă preumplută		BIOCSL GMBH	GERMANIA	7123	2014	01

ZIPRASIDONUM	ZIXADOX 20 mg	caps.	20mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	7249	2014	01
ZIPRASIDONUM	ZIXADOX 40 mg	caps.	40mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	7250	2014	01
ZIPRASIDONUM	ZIXADOX 60 mg	caps.	60mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	7251	2014	01
ZIPRASIDONUM	ZIXADOX 80 mg	caps.	80mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	7252	2014	01

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenţia Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a stabilit un preţ de comercializare în România în trim. IV 2014

DCI	Denumire Comerciala	Forma Farm.	Conc.	Firma Detinatoare	Tara	Nr. APP		
ACLIDINIUM BROMIDUM+ FORMOTEROLUM FUMARAT	DUAKLIR GENUAIR 340 micrograme/ 12 micrograme	pulb. de inhal.	340 micrograme/ 12 micrograme	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	964	2014	01
DULAGLUTIDUM	TRULICITY 0,75 mg/0,5ml	sol inj. in pen preumplut	0,75 mg/0,5ml	ELI LILLY NEDERLAND BV	OLANDA	956	2014	01
DULAGLUTIDUM	TRULICITY 1,5 mg/0,5ml	sol inj. in pen preumplut	1,5 mg/0,5ml	ELI LILLY NEDERLAND BV	OLANDA	956	2014	06
OLAPARIBUM	LYNPARZA	caps.	50mg	ASTRA ZENECA AB	SUEDIA	959	2014	01
RAMUCIRUMABUM	CYRAMZA	conc. pt. sol. perf.	10 mg/ml	ELI LILLY NEDERLAND BV	OLANDA	957	2014	01