

Ministerul Sănătății

**ORDIN Nr. 775
din 20 mai 2019**

**privind înregistrarea fabricanților, importatorilor și distribuitorilor de substanțe active care vor fi
utilizate ca materii prime pentru medicamente de uz uman**

Publicat în: Monitorul Oficial Nr. 473 din 11 iunie 2019

Văzând Referatul de aprobare nr. SP 6.271 din 16.05.2019 al Direcției politica medicamentului și a dispozitivelor medicale și propunerea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale nr. 49.081E din 26.02.2019, înregistrată la Ministerul Sănătății cu nr. 49.092 din 26.02.2019, în temeiul art. 771, precum și al art. 857 alin. (3) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

în temeiul art. 4 alin. (2) lit. a) și al art. 12 alin. (9) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare,

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

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. 1 - (1) Fabricanții, importatorii și distribuitorii de substanțe active stabiliți în România au obligația de a-și înregistra activitatea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (**ANMDM**), în conformitate cu prevederile prezentului ordin.

(2) Obligația prevăzută la alin. (1) se aplică numai fabricanților, importatorilor și distribuitorilor de substanțe active care se utilizează în fabricația medicamentelor de uz uman.

Art. 2 - (1) Pentru înregistrarea activității, fabricanții, importatorii sau distribuitorii de substanțe active trebuie să depună la ANMDM, cu cel puțin 60 de zile înainte de data preconizată pentru începerea activității, formularul de înregistrare, conform modelului prevăzut în anexa nr. 1.

(2) Fabricanții, importatorii și distribuitorii de substanțe active care, la data adoptării prezentului ordin, desfășoară deja această activitate trebuie să depună formularul de înregistrare la ANMDM în termen de maximum 30 de zile de la data intrării în vigoare a prezentului ordin, fără a înceta activitatea.

(3) Formularul de înregistrare trebuie depus chiar dacă fabricantul/importatorul deține la data adoptării prezentului ordin certificat de bună practică de fabricație emis de ANMDM pentru activitatea respectivă.

Art. 3 - (1) Formularul de înregistrare trebuie să fie însoțit de un dosar care să cuprindă documente administrative și tehnice.

(2) Documentele administrative prevăzute la alin. (1) sunt următoarele:

a) acte constitutive ale societății comerciale (act constitutiv, statut, contract de societate, după caz), în copie certificată pentru conformitate;

b) încheiere/rezoluție pentru autorizarea și înmatricularea societății comerciale, în copie certificată pentru conformitate;

c) certificat de înregistrare emis de Oficiul Național al Registrului Comerțului, cu anexele sale, în copie certificată pentru conformitate;

d) certificat constatator emis cu cel mult 30 de zile anterior depunerii cererii, în original;

e) dovada deținerii spațiului/spațiilor societății comerciale, în copie certificată pentru conformitate;

f) contract de prestări servicii cu un depozit de substanțe active autorizat pentru distribuție angro, în cazul importatorilor care nu dețin spații de depozitare proprii, în copie certificată.

(3) Documentele tehnice prevăzute la alin. (1) sunt următoarele:

a) lista substanțelor active fabricate, importate, distribuite; în cazul importatorilor și distribuitorilor de substanțe active, în listă se vor menționa datele de identificare ale fabricantului fiecărei substanțe active;

b) în cazul fabricantilor și al importatorilor, dosarul standard, întocmit pentru fiecare loc de fabricație/import conform Ghidului pentru întocmirea dosarului standard al locului de fabricație, care face parte integrantă din Ghidul de bună practică de fabricație în vigoare. Importatorii întocmesc dosarul standard pentru fiecare loc de import, ținând cont de specificul activității de import;

c) în cazul distribuitorilor de substanță activă, dosarul standard al unității, conform Ordinului ministrului sănătății nr. 131/2016 pentru aprobarea Normelor privind autorizarea unităților de distribuție angro de medicamente de uz uman, certificarea de bună practică de distribuție și înregistrarea brokerilor de medicamente de uz uman, cu modificările și completările ulterioare.

Art. 4 - (1) În cazul în care documentația depusă nu este în conformitate cu prevederile art. 3 alin. (2) și (3), în termen de 15 zile de la înregistrarea formularului, ANMDM solicită fabricantului, importatorului sau distribuitorului de substanțe active completarea documentației.

(2) În cazul în care dosarul care însoțește formularul de înregistrare este complet, ANMDM, pe baza unei evaluări a riscului, poate decide efectuarea unei inspecții înainte ca solicitantul să își înceapă activitatea; în acest caz, solicitantul va fi notificat în termen de 60 de zile de la primirea formularului de înregistrare cu privire la data la care urmează să aibă loc inspecția.

(3) Dacă raportul de inspecție conține o concluzie favorabilă privind conformitatea cu buna practică de fabricație/distribuție, conform modelului prevăzut în anexa nr. 2 la prezentul ordin, potrivit formatului european aprobat de Comisia Europeană, ANMDM îl informează pe solicitant cu privire la acordul său pentru începerea activității.

(4) În cazul în care ANMDM nu notifică solicitantul, în termen de 60 de zile de la primirea formularului de înregistrare și a dosarului complet prevăzut la art. 3, că va efectua o inspecție, acesta poate începe activitatea.

(5) Ulterior începerii activității, ANMDM poate inspecta în orice moment facilitățile fabricantului/importatorului/distribuitorului de substanțe active.

Art. 5 - Pentru efectuarea unei inspecții la fabricantul, importatorul sau distribuitorul de substanțe active, ANMDM solicită acestuia achitarea tarifului de inspecție, aprobat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 888/2014 privind aprobarea cuantumului tarifului pentru activitățile desfășurate de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în domeniul medicamentelor de uz uman, cu modificările și completările ulterioare.

Art. 6 - (1) Inspecția se desfășoară în conformitate cu un plan de inspecție întocmit de inspectorul/inspectorii desemnat/desemnați din cadrul ANMDM, care se transmite unității solicitante cu minimum 3 zile înainte de data inspecției.

(2) Cu excepția situațiilor justificate, inspecția are loc în termen de 10 zile de la confirmarea efectuării plății, la o dată care se stabilește de comun acord cu fabricantul, importatorul sau distribuitorul de substanțe active.

Art. 7 - (1) În cazul fabricanților de substanțe active, inspecția urmărește respectarea principiilor și ghidurilor de bună practică de fabricație pentru substanțele active adoptate de Comisia Europeană, precum și respectarea Ghidului de bună practică de fabricație pentru medicamente - partea a II-a.

(2) În cazul importatorilor și distribuitorilor de substanțe active, inspecția urmărește respectarea Ghidului privind principiile de bună practică de distribuție pentru substanțele active ale medicamentelor de uz uman, aprobat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 634/2017, și a capitolelor specifice din Ghidul de bună practică de fabricație pentru medicamente - partea a II-a.

Art. 8 - (1) În maximum 20 de zile de la data efectuării inspecției, ANMDM transmite unității lista de deficiențe constatate sau raportul de inspecție, după caz.

(2) În cazul unei liste de deficiențe constatate, unitatea inspectată este obligată să transmită în maximum 15 zile planul de măsuri corective și preventive propuse.

(3) În cazul în care măsurile corective/preventive propuse nu sunt suficiente pentru a corecta deficiențele constatate, se poate transmite unității inspectate o singură solicitare de completare/refacere a planului, înainte de întocmirea raportului final de inspecție.

(4) În cazul în care unitatea inspectată nu transmite planul de măsuri corective/preventive în termen de maximum 15 zile, acest termen se poate prelungi o singură dată, la cererea solicitantului, pe o durată similară. În cazul în care unitatea inspectată nu transmite planul de măsuri corective/preventive în termenul stabilit, inspectorul/inspectorii care a/au efectuat inspecția întocmește/întocmesc un raport de inspecție nefavorabil.

(5) În cazul unui raport de inspecție nefavorabil prin care se constată nerespectarea bunei practici de fabricație/distribuție de substanțe active, după rezolvarea deficiențelor constatate de către inspectorii ANMDM, unitatea inspectată poate solicita efectuarea unei noi inspecții.

Art. 9 - Fabricanții, importatorii și distribuitorii de substanțe farmaceutice active transmit anual către ANMDM o listă a modificărilor care au avut loc în ceea ce privește informațiile furnizate în formularul de înregistrare; orice modificare care ar putea avea un impact asupra calității sau a siguranței substanțelor active fabricate, importate sau distribuite trebuie anunțată imediat.

Art. 10 - ANMDM introduce informațiile referitoare la importatorii, fabricanții și distribuitorii angro de substanțe farmaceutice active înregistrați în baza de date a Uniunii Europene menționată la art. 857 alin. (14) și (15) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare.

Art. 11 - Anexele nr. 1 și 2 fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 12 - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,
Sorina Pinte

Anexa Nr. 1¹⁾

¹⁾ Anexa nr. 1 este reprodusă în facsimil.

Formular de solicitare a înregistrării fabricantului, importatorului sau distribuitorului de substanțe active care vor fi utilizate ca materii prime pentru medicamente de uz uman*)

(Completați toate secțiunile relevante din acest formular cu litere mari, lizibil, utilizând cerneală neagră.)

*) Se va tăia, după caz.

Secțiunea 1: Date administrative

1.1 Detaliile solicitantului

Denumirea societății:

Numele solicitantului:

Adresa:

Codul poștal: Telefon:

Tel. mobil: Fax:

E-mail

Solicitarea este făcută în numele solicitantului? (de ex. dacă sunteți consultant/reprezentant). Dacă DA, completați secțiunea 1.2

☐ Da ☐ Nu

1.2 Informații privind persoana de contact (dacă sunt diferite de cele de mai sus)

Nume de contact:

Denumirea societății:

Adresa:

Codul poștal: Telefon:

Tel. mobil: Fax:

E-mail

1.3 Informații privind adresa de transmitere a facturii (dacă este diferită de cea a solicitantului)

Nume de contact:

Societatea:

Adresa:

Codul poștal:

Telefon:

Tel. mobil:

Fax:

E-mail

Numele locului de fabricație/import/distribuție

Codul poștal:

Secțiunea 2: Informații privind locul de fabricație/import/distribuție*)**2.1 Detalii privind locul de fabricație/import/distribuție*)**

Secțiunile 2 și 3 trebuie completate pentru fiecare loc de fabricație totală, parțială, import sau distribuție care se dorește a fi înregistrat

Numele locului de fabricație/import/distribuție*):

Adresa:

Codul poștal:

Nume de contact

Telefon:

Fax:

Tel. mobil:

E-mail

*) Se va tăia, după caz.

2.2 Tipurile de activități desfășurate în locul de fabricație/import/distribuție

Fabricație de substanțe active prin sinteză chimică	☐
Extracția de substanțe active din surse naturale	☐
Fabricație de substanțe active prin procese biologice	☐
Fabricație de substanțe active sterile	☐
Etape generale de fabricație substanțe active (procesare fizică, ambalare primară, ambalare secundară)	☐
Teste pentru controlul calității substanțelor active	☐
Import substanțe active	☐
Distribuție substanțe active	☐
Altele, specificați:	☐

Numele locului de fabricație/import/distribuție

Codul poștal:

Secțiunea 3: Operații efectuate**Partea 1 OPERAȚII DE FABRICAȚIE**

- Operațiile de fabricație includ fabricația totală și parțială (inclusiv diferite procese de divizare, ambalare sau prezentare)

- Se va completa separat pentru fiecare categorie de substanțe active

1. OPERAȚII DE FABRICAȚIE Substanța (substanțe) activă (active):	Operații de fabricație, se bifează
Fabricația de substanțe active prin sinteză chimică	
1. Fabricație de intermediari de substanță activă	
2. Fabricație de substanțe active brute	
3. Etape de formare de săruri/purificare: <se va completa> (de ex. cristalizare)	
4. Altele <se va completa>	
Extracția de substanțe active din surse naturale	
1. Extracția de substanțe din surse vegetale	
2. Extracția de substanțe din surse animale	
3. Extracția de substanțe din surse umane	
4. Extracția de substanțe din surse minerale	
5. Modificarea substanțelor extrase <se va specifica sursa 1, 2, 3, 4>	
6. Purificarea substanțelor extrase <se va specifica sursa 1, 2, 3, 4>	
7. Altele <se va completa>	
Fabricație de substanțe active prin procese biologice	
1. Fermentare	
2. Culturi celulare <se va specifica tipul celulelor> (de ex. de mamifere/bacteriene)	
3. Izolare/Purificare	

4. Modificare	
5. Altele <se va completa>	
Fabricație de substanțe active sterile	
1. Preparate aseptice	
2. Sterilizate final	
Etape generale finale	
1. Etape de procesare fizică <se va specifica> (de ex. uscare, măcinare/micronizare, sitare)	
2. Ambalare primară (ambalarea/sigilarea substanței active într-un material de ambalare care este în contact direct cu substanța)	
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 și trasabilitatea (număr de serie) substanței active]	
4. Altele <se va completa> (pentru operații care nu sunt descrise mai sus)	
Teste pentru controlul calității	
Această secțiune trebuie completată numai dacă a fost completată orice parte a secțiunilor	
1. Testare fizico-chimică	
2. Testare microbiologică (fără testul de sterilitate)	
3. Testare microbiologică (inclusiv testul de sterilitate)	
4. Testare biologică	

Numele locului de fabricație/import/distribuție		Codul poștal:	
---	--	---------------	--

Partea 2 - IMPORTUL SAU DISTRIBUȚIA DE SUBSTANȚE ACTIVE

- Activități de import sau distribuție fără activitate de fabricație.
- Activitățile de import includ depozitarea și distribuția, cu excepția situației în care sunt informații contrare.

2. OPERAȚII DE IMPORT ȘI DISTRIBUȚIE		
A	Import (se vor lista toate substanțele active importate, împreună cu detaliile relevante referitoare la fabricanți și, unde este cazul, distribuitori)	
	Substanța activă	Fabricantul din țara terță (nume și adresă)
		Distribuitor (nume și adresă)
B	Distribuție Substanța (substanțele) activă (active) (se vor lista toate substanțele active la care se aplică operațiile de distribuție)	

ALTE INFORMAȚII

Localurile sunt gata pentru a fi inspectate?

☐ da ☐ nu

Sunteți la curent cu Principiile de bună practică de fabricație/distribuție angro și cu Ghidul privind ☐ **da** ☐ **nu** buna practică de fabricație/distribuție angro și aveți disponibile procedurile și înregistrările relevante?

Dacă este cazul, contractele pe care le dețineți sunt disponibile pentru inspecție? ☐ **da** ☐ **nu**

Secțiunea 4. Persoane nominalizate

Indicați mai jos categoriile de personal care lucrează în locul de fabricație

Personal	Nume	Calificare
Persoană responsabilă cu eliberarea seriilor de substanțe active		
Persoană responsabilă cu producția		
Persoană responsabilă cu controlul calității		

Indicați mai jos categoriile de personal care lucrează în locul de import/distribuție

Personal	Nume	Calificare
Persoană responsabilă		

Secțiunea 5. Comentarii

Precizați orice altă informație care poate veni în sprijinul solicitării dumneavoastră. De asemenea, puteți detalia orice schimbări ale adreselor, persoanelor nominalizate etc.

--

Secțiunea 6. Declarație

Solicit înregistrarea fabricantului/importatorului/distribuitoare angro nominalizat în formularul de solicitare, pentru activitățile la care se referă solicitarea.

6.1 Activitățile vor fi în acord cu informațiile din solicitare sau transmise în legătură cu aceasta.

6.2 Potrivit cunoștințelor și opiniilor mele, detaliile din solicitare sunt corecte și complete.

Semnătura (solicitantului):

_____ Data: _____

Numele în clar: _____

Precizați calitatea în care semnați:

Modelul Acordului privind înregistrarea fabricanților, importatorilor sau distribuitorilor de substanțe active care vor fi utilizate ca materii prime pentru medicamente de uz uman

ACORD

privind înregistrarea fabricanților, importatorilor sau distribuitorilor de substanțe active care vor fi utilizate ca materii prime pentru medicamente de uz uman

1. Număr de înregistrare
2. Numele unității înregistrate
3. Adresa permanentă sau legală a unității înregistrate
4. Adresa (adresele) locului (locurilor) unde se efectuează activitățile înregistrate
(Trebuie listate toate locurile autorizate, cu excepția situației în care acestea fac obiectul unei înregistrări separate.)
5. Baza legală a înregistrării
6. Numele persoanei responsabile din Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (autoritatea competentă din România care validează înregistrarea)
7. Semnătura
8. Data

Acest acord de înregistrare este valid numai dacă sunt prezentate toate paginile sale. Autenticitatea acestui acord de înregistrare poate fi verificată în baza de date a Uniunii Europene sau la autoritatea care l-a validat.

Unitatea înregistrată la care se face referire în secțiunea 2 trebuie să comunice anual Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale o listă a tuturor schimbărilor care au avut loc referitoare la informațiile furnizate în formularul de înregistrare. Orice schimbări care pot avea impact asupra calității sau siguranței substanțelor active listate trebuie notificate imediat.

Domeniul acoperit de înregistrare

Numele și adresa locului:

1. Operații de fabricație	
Substanța (substanțe) activă (active):	
A	Fabricația de substanțe active prin sinteză chimică
	1. Fabricație de intermediari de substanță activă 2. Fabricație de substanțe active brute 3. Etape de formare de săruri/purificare: <se va completa> (de exemplu, cristalizare) 4. Altele <se va completa>
B	Extracția de substanțe active din surse naturale
	1. Extracția de substanțe din surse vegetale 2. Extracția de substanțe din surse animale 3. Extracția de substanțe din surse umane 4. Extracția de substanțe din surse minerale 5. Modificarea substanțelor extrase <se va specifica sursa 1, 2, 3, 4> 6. Purificarea substanțelor extrase < se va specifica sursa 1, 2, 3, 4> 7. Altele <se va completa>
C	Fabricație de substanțe active prin procese biologice
	1. Fermentare

	2. Culturi celulare <se va specifica tipul celulelor> (de exemplu, de mamifere/bacteriene)						
	3. Izolare/Purificare						
	4. Modificare						
	5. Altele <se va completa>						
D	Fabricație de substanțe active sterile (părțile A, B & C vor fi completate, după caz)						
	1. Preparate aseptice						
	2. Sterilizate final						
E	Etape generale finale						
	1. Etape de procesare fizică <se va specifica> (de exemplu, uscare, măcinare/micronizare, sitare)						
	2. Ambalare primară (ambalarea/sigilarea substanței active într-un material de ambalare care este în contact direct cu substanța)						
	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 și trasabilitatea (număr de serie) substanței active.]						
	4. Altele <se va completa> (pentru operații care nu sunt descrise mai sus)						
F	Teste pentru controlul calității						
	Această secțiune trebuie completată numai dacă a fost completată orice parte a secțiunilor A, B, C, D, E.						
	1. Testare fizico-chimică						
	2. Testare microbiologică (fără testul de sterilitate)						
	3. Testare microbiologică (inclusiv testul de sterilitate)						
	4. Testare biologică						
2. Operații de import și distribuție							
A	Import (Se vor lista toate substanțele active importate, împreună cu detaliile relevante referitoare la fabricanți și, unde este cazul, distribuitori.)						
	<table border="1"> <tr> <th>Substanța activă</th><th>Fabricantul din țara terță (nume și adresă)</th><th>Distribuitor (nume și adresă)</th></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>	Substanța activă	Fabricantul din țara terță (nume și adresă)	Distribuitor (nume și adresă)			
Substanța activă	Fabricantul din țara terță (nume și adresă)	Distribuitor (nume și adresă)					
B	Distribuție						
	Substanța (substanțele) activă (active) (Se vor lista toate substanțele active la care se aplică operațiile de distribuție.)						

Orice restricții sau observații care să clarifice domeniul acoperit de aceste operații înregistrate:

.....

Numele persoanei responsabile din Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale care validează înregistrarea

Semnătura

.....