

ROMÂNIA

Buletin informativ

An 19, Nr. 2 (74), trim. II 2017

*Agenția
Națională a
Medicamentului
și a
Dispozitivelor Medicale*

Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II 2017

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. I 2017

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. I 2017

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a notificat intenția de punere pe piață în România în trim. I 2017

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

CUPRINS

Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM

Hotărârea nr. 1/26.06.2017 de aprobare a Strategiei de comunicare a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pentru 2017-20204

Hotărârea nr. 2/26.06.2017 de adoptare a Ghidului privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman28

Hotărârea nr. 3/26.06.2017 de modificare a HCS nr. 19/12.08.2013 de aprobare a Ghidului referitor la detaliile privind diferitele tipuri de variații la termenii autorizațiilor de punere pe piață și la modalitatea de gestionare a acestora de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în cadrul procedurii pur naționale de autorizare a medicamentelor de uz uman, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei, modificat prin Regulamentul (UE) nr. 712/2012524

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II 2017526

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. I 2017535

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim I 2017537

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a notificat intenția de punere pe piață în România în trim. I 2017.....561

HOTĂRÂREA

Nr. 1/26.06.2017

de aprobare a Strategiei de comunicare a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pentru 2017-2020

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 26.06.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic. - Se aprobă Strategia de comunicare a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pentru 2017-2020.

**PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,**

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

**Strategia de comunicare
a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
2017-2020**

Elaborarea și implementarea strategiei de comunicare a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) reprezintă o condiție esențială în consolidarea statutului de instituție europeană ale cărei decizii vizează promovarea inovării și garantarea siguranței pacienților, având în același timp datoria de a asigura informarea tuturor părților interesate referitor la aspectele relevante pentru aria sa de competență.

I. INTRODUCERE

1. Contextul general al strategiei

Integrarea României în Uniunea Europeană (UE) a creat contextul în care poate fi încadrată politica de comunicare a ANMDM, care s-a aliniat în ritm rapid la cerințele unei comunicări și ale unui schimb de informații eficiente în vederea unei coordonări și a unei colaborări cu instituțiile omoloage din UE. Prin abordarea unei strategii de comunicare adecvate, cu formularea și difuzarea de informații clare, exacte, furnizate în timp util, care să se adreseze tuturor părților interesate (profesioniștii din domeniul sănătății și cercetării, reprezentanții industriei farmaceutice, instituțiile de sănătate, pacienții, publicul larg, mass-media) ANMDM își poate întări credibilitatea în fața partenerilor dovedind că își îndeplinește rolul de protector și promotor al sănătății publice în România. Acest obiectiv strategic primordial pentru ANMDM se realizează prin garantarea respectării standardelor impuse medicamentelor de uz uman autorizate de punere pe piață, pentru asigurarea eficacității acestora și a unui grad acceptabil de siguranță. Elaborarea și actualizarea periodică, adecvată, a strategiei de comunicare stau la baza unei abordări profesionale în interacțiunea cu părțile interesate atât la nivel extern, cât și intern. Strategia va veni în sprijinul realizării obiectivelor ANMDM, membră a Rețelei europene de reglementare. Optimizarea modalităților de dialog și comunicare va contribui la consolidarea încrederii părților interesate, care, la rândul lor, trebuie să se constituie în parteneri reali și activi de dialog.

2. Domeniu de aplicare și scop

La nivelul organismelor europene de profil s-a identificat în mod clar necesitatea unui program de sprijinire a dezvoltării și implementării unei strategii de comunicare care să se adreseze tuturor părților interesate. În cadrul acestui proces, șefilor autorităților naționale competente li se cere să analizeze principiile fundamentale care stau la baza „bunelor practici” încorporate în strategiile de comunicare abordate, în vederea implementării unor strategii cuprinzătoare și mature. Principiile și avantajele punerii în aplicare a acestora în acest tip de abordare trebuie prezentate alături de riscurile neglijării acestora.

Strategia de comunicare descrie cadrul activității de comunicare internă și externă desfășurate de ANMDM, stabilind acțiunile cheie care se impun în vederea dezvoltării comunicării Agenției, ca autoritate națională de reglementare și control în domeniile sale de competență: medicamentul de uz uman, evaluarea tehnologiilor medicale, dispozitivele medicale.

Departamentul Politici si strategii din cadrul ANMDM are in atributie elaborarea strategiei de comunicare si propunerea acesteia spre aprobare conducerii Agentiei si membrilor Consiliului stiintific al ANMDM, o strategie bazata pe transparenta, care sa asigure:

- pe plan intern, impartasirea cunostintelor si valorizarea activitatilor
- pe plan extern, o informare si comunicare orientata spre diferitele parti interesate
- interfata cu organizatiile profesionale si asociatiile de pacienti, utilizatoare ale sistemului de sanatate
- adaptarea mesajelor nevoilor si capacitatii de perceptie a publicului tinta extern (in principal, profesionistilor din domeniul sanatatii si pacientilor).

Aducerea la îndeplinire a obiectivelor strategiei de comunicare propuse este realizata de Departamentul politici si strategii, cu suportul si cooperarea pamanenta a întregului personal al Agenției. Tot colectivul de specialisti ai ANMDM, farmacisti, medici, biologi, fie ca desfasoara o activitate de evaluare a documentatiei de autorizare, de control si/sau de inspectie, isi aduc astfel aportul la implementarea strategiei de comunicare.

Se impune cu necesitate ca:

- ANMDM sa dezvolte continuu o strategie de comunicare care sa se alinieze si sa sprijine obiectivele retelei europene a autoritatilor nationale competente in domeniul medicamentului de uz uman, pentru asigurarea unei abordări complexe, în ceea ce privește atât domeniul de aplicare, cât și conținutul și modalitățile de implementare
- strategia de comunicare a ANMDM sa contureze ariile de politici comune între diferitele părți interesate, recunoscând în același timp diferențele care pot exista
- ANMDM sa constientizeze impactul negativ al absenței unei politici comune de comunicare a autoritatilor in cadrul retelei europene din domeniu, asupra profilului, credibilității și obiectivelor acestora.

Exista mai multi **factori** care determină necesitatea unei strategii de comunicare a organismelor si institutiilor europene din domeniu:

• **Noua legislație**, concentrată pe îmbunătățirea accesului la informație și nivel superior de transparență impune căutarea unor noi modalități de comunicare și dialog cu părțile interesate, altele decat cele traditionale . Pentru evitarea confuziilor și a unor plângeri din partea părților interesate din cauza unor abordari diferite între Statele Membre UE, este necesară înțelegerea comuna a unor aspecte fundamentale, dintre care se evidențiază printre altele:

- semnificația sintagmei „informatii disponibile publicului”;
- ordinea de zi, procesele verbale și înregistrările reuniunilor, care trebuie făcute publice;
- „informațiile comerciale cu caracter confidențial” care trebuie eliminate din documentele publice;
- Comunicările de farmacovigilență care implică toate Statele Membre

UE.

- **Sincronizarea**, transmiterea informatiilor in timp util, reprezinta un element cheie in comunicare
- **Schimbarile aparute in viata sociala si in tehnologie** au facut ca societatea in general sa fie mai informata in probleme de sanatate si consumatorul sa devina mai activ in planificarea propriului tratament. Cresterea fenomenului automedicatiei impune, din partea autoritatilor, o informare de inalta calitate a publicului.
- **Raspandirea rapida a stirilor** prin posta electronica, retelele de socializare si internet pune autoritatile in fata unei cereri crescute de informatii curente precise si de raspunsuri rapide in situatii de criza, dar si in situatiile vietii de zi cu zi, in comunicarea curenta.
- **Cresterea interesului general.** Majoritatea partilor interesate, din randul publicului larg, al profesionistilor din sanatate, jurnalistilor si politicianilor) a devenit din ce in ce mai sensibila la probleme care privesc produsele de sanatate, cerand un acces sporit la informatia privind procesul de evaluare (eficacitate, siguranta, calitate).
- **Lipsa de intelegere a sistemului de reglementare.** Pacientii, jurnalistii, chiar profesionistii din domeniul sanatatii sunt adesea ferm convinsi fie ca rolul si puterea autoritatilor nationale sunt cu mult mai mari decat in realitate, fie ca sunt neputincioase. Sunt aspecte care impun ca autoritatile din domeniu sa furnizeze informatii precise despre sistem si procesul de evaluare.
- **Complexitatea mediului de reglementare.** Sistemul consta din tot mai multe autoritati de reglementare la nivel european. Comunicarea eficienta cu Agentia Europeana a Medicamentului (EMA), organismul Sefii Agentiilor Medicamentului (HMA), Consiliul Uniunii Europene, Directoratul European pentru Calitatea Medicamentului (EDQM), Comisia Europeana (CE) etc., reprezinta o alta aplicare si scop in sine al strategiei de comunicare. Trebuie precizat ca la nivelul EMA, comunicarea cu United States Food and Drug Administration (FDA) in special pe diferite aspecte legate de eficacitatea si siguranta in administrare a medicamentelor, este de importanta majora in ultimii ani, avand in vedere misiunea speciala, la nivel global, a farmacovigilentei.

ANMDM impartaseste opinia organismelor europene de profil in ceea ce priveste scopul si respectiv beneficiile unei strategii de comunicare de succes prin:

- Recunoasterea angajamentului ANMDM privind dialogul cu toate partile interesate
- Gestionarea proactivă a comunicărilor referitoare la reglementare
- Îmbunătățirea comunicării atât în situații de criză, cât și a celei curente
- Consolidarea principiului „încrederii”, care să ofere părților interesate siguranța că autoritatea nationala competenta de reglementare si control reprezinta cea mai bună sursă de informații actualizate și de calitate
- Consolidarea participării ANMDM la schimbul de informații în cadrul rețelei europene de reglementare, ca fundament primordial al procesului decizional

- Optimizarea relațiilor cu părțile interesate
- Dezvoltarea mecanismelor de gestionare a relației cu reprezentanții mass-media.

Riscurile absenței unei strategii de comunicare consecvente sunt:

- abordare inconsecventă a subiectului în cauză, concretizată în transmiterea de mesaje diferite din mai multe surse
- omunicarea de date neconcludente sau incomplete; calitate sub-standard a informațiilor

II. DESCRIERE GENERALA

1. Obiectivul general al strategiei de comunicare

Obiectivul general al strategiei de comunicare îl reprezintă îmbunătățirea capacităților de comunicare pentru atingerea unui nivel superior de înțelegere a evaluării raportului beneficiu/risc și a modului în care ANMDM ia decizii în vederea exercitării atribuțiilor sale, precum și a stimulării activității de raportare a reacțiilor/evenimentelor adverse de către profesioniștii din domeniul sănătății (medic, medic legist, farmacist, asistent medical, moașă) și pacienți.

2. Obiective specifice ale strategiei de comunicare

Strategia de comunicare este un document viu, cu obiective suficient de flexibile pentru a răspunde mediului extern în continuă schimbare. Este motivul pentru care strategia de comunicare odată elaborată și implementată va continua să fie permanent evaluată de conducerea ANMDM, actualizată ori de câte ori dinamica alertă a cadrului legislativ în domeniul farmaceutic o va impune pentru a se asigura astfel adaptarea permanentă a acesteia la schimbările survenite în timp.

Comunicarea trebuie să constituie un instrument strategic de sprijin în realizarea viziunii ANMDM. Strategia de comunicare urmărește să demonstreze angajarea ANMDM în ceea ce privește dezvoltarea relațiilor cu părțile interesate, în deplină aliniere la politica EMA și HMA în această direcție.

Strategia ANMDM de comunicare are ca obiective specifice:

- îmbunătățirea capacității specialiștilor instituției de a analiza, dezbate, propune, actualiza și transmite reglementările în domeniul medicamentului de uz uman în deplină concordanță cu legislația și standardele europene în vigoare;
- dezvoltarea activității de comunicare prin îmbunătățirea și dezvoltarea infrastructurii responsabile cu această activitate;
- întărirea procedurilor și proceselor pentru a clarifica rolurile și responsabilitățile în cadrul misiunii ANMDM;
- evidențierea în raport cu alte organisme, respectiv recunoașterea statutului ANMDM de sursă expertă și de încredere, de informații exacte în domeniul medicamentului de uz uman;
- consolidarea impactului comunicării asupra partenerilor ANMDM prin asigurarea unei largi disponibilități a informațiilor și a unei accesibilități imediate a acestora;
- asigurarea unei comunicări bilaterale, de calitate, cu diferitele părți interesate (prin schimbul de mesaje, punerea de întrebări); analiza partilor interesate constituie un element important în stabilirea obiectivelor specifice strategiei de comunicare. Pentru o comunicare eficientă, ANMDM va identifica clar ce și cui trebuie să transmită și ce rezultate urmărește să

obține prin comunicare. Este esențial ca ANMDM să constientizeze diferențele între diferitele părți interesate și să-și adapteze comunicarea la specificul părții careia i se adresează;

- schimbul de informații/„bune practici” cu alte autorități din cadrul rețelei UE cu privire la momentul și modul de comunicare cu privire la:

- comunicarea proactivă
- comunicarea curentă, de rutină
- comunicarea în situații de criză
- confidențialitate / acorduri de embargo

- menținerea încrederii în ANMDM, prin continuarea aducerii la îndeplinire, în mod constant, a tuturor obiectivelor propuse, indiferent de dificultățile întâmpinate în rezolvarea problemei apărute.

3. Continut

Prezentul document analizează diferitele aspecte ale activității ANMDM, relația Agenției cu partenerii săi, așteptările părților interesate din partea acestei instituții și, în acest sens, stabilește o strategie de comunicare.

Strategia a fost elaborată și actualizată după o cercetare amplă de materiale, prin studierea strategiilor de comunicare ale unor agenții europene omoloage, prin raportarea la realitate în plan național și european.

Pentru a putea atinge cel mai important obiectiv strategic al instituției, de promovare și protejare a sănătății publice, Agenția trebuie să fie în măsură să descrie, în mod constant, ce implică activitatea pe care o desfășoară în acest sens.

Următoarele mesaje fundamentale, definesc activitatea Agenției și reprezintă **mesajele cheie**, la cel mai înalt nivel, pe care ANMDM urmărește să le transmită continuu prin implementarea strategiei de comunicare:

- Niciun medicament nu este lipsit de reacții adverse, esențial fiind ca raportul beneficiu/risc să fie pozitiv.
- ANMDM răspunde de asigurarea respectării standardelor europene de către medicamentele autorizate de punere pe piață, precum și de asigurarea eficacității și a unui grad acceptabil de siguranță pentru medicamentele de uz uman.
- Uniunea Europeană a introdus în 2013 un nou proces de etichetare a medicamentelor care fac obiectul unei monitorizări deosebit de atente din partea autorităților de reglementare din domeniul medicamentului. Aceste medicamente au un triunghi negru tipărit în prospect și Rezumatul caracteristicilor produsului, ca o măsură de protejare și informare suplimentară a pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății.
- ANMDM supraveghează siguranța medicamentelor de uz uman aflate în circuitul terapeutic prin activitatea de inspecție și farmacovigilență, dar unele medicamente sunt monitorizate chiar mai atent decât celelalte. Simbolul negru arată că pentru aceste medicamente există mai puține informații disponibile, deoarece sunt medicamente noi sau există date limitate cu privire la utilizarea pe termen lung a acestora.
- ANMDM adoptă prompt, ori de câte ori este necesar, deciziile care se impun în vederea protejării sănătății publice.

- ANMDM incurajeaza pacientii sa raporteze orice reactii adverse suspectate direct catre autoritate si sa discute despre orice nelamurire sau temeri legate de medicamente cu medicii lor.
- ANMDM urmărește asigurarea, cât de mult posibil, a accesului la informații pentru public.
- ANMDM urmărește asigurarea transparenței practicilor și procedurilor utilizate în instituție.

Sunt mesaje cheie care coincid, de fapt, cu elemente ale misiunii ANMDM, exprimând într-un limbaj clar și accesibil, obiectivele urmărite de Agenție. Prin implementarea acestei strategii, ANMDM comunica și susține mesajele cheie, ori de câte ori este necesar, asigurându-se în același timp, prin autoevaluare permanentă, că acestea continuă să aiba impact asupra audienței țintă a instituției.

4. Soluții, valorificare

Unul dintre principalele obiective este, în primul rând, decizia cu privire la ce informații anume sunt de relevanță pentru publicul tinta și mass-media și, în al doilea rând, transmiterea clară, cuprinzătoare și promptă a tuturor informațiilor relevante către profesioniștii din domeniul sănătății, public și mass-media.

Într-o lume în care comunicarea este un instrument cotidian permanent, în care arsenalul terapeutic se extinde enorm ca număr și specificitate, iar atenția publicului se concentrează și aceasta pe terapia farmacologică, ANMDM se va concentra asupra necesității unei abordări adecvate a activității de comunicare, pentru realizarea unei informări permanente, corecte din punct de vedere științific și utile.

Bunele practici de comunicare curentă sunt un criteriu de succes în gestionarea crizelor și cel mai bun mod de a te pregăti pentru situațiile de criză.

Gestionarea situației de criză și comunicarea cu privire la riscul pentru pacienți este vitală pentru încrederea publicului în ANMDM și alte instituții publice implicate în sistemul național de sanătate. Comunicarea ANMDM în situații de risc și de criză se va axa în continuare pe respectarea următoarelor principii de comunicare:

- Informația rapidă și deschisă este singura posibilitate de menținere a încrederii în situații de criză deoarece transparența, predictibilitatea și coordonarea comunicării la nivelul instituțiilor publice constituie un motiv de îngrijorare, în special pentru pacienți, publicul larg, mass-media
- Cooperarea cu Ministerul Sănătății și alte autorități naționale relevante implicate este esențială pentru asigurarea încrederii publicului, mass-media.
- Atitudinea proactivă reprezintă modalitatea optimă de abordare pentru evitarea unei situații în care mass-media deține controlul.
- Raportarea zilnică a situației către părțile interesate (absența știrilor constituie o știre în sine!)
- Informațiile privind utilizarea medicamentelor în condiții de siguranță și eficacitate constituie o responsabilitate asumată pentru sănătatea publică; aceste informații trebuie comunicate profesioniștilor din domeniul sanatații și partenerilor relevanți în toate etapele de gestionare a

riscurilor

- Toate informațiile noi sau emergente privind siguranța precum și modificările raportului beneficiu-risc trebuie transmise prompt, în primul rând către profesioniștii din domeniul sanatații (în practică, comunicările directe către aceștia sunt transmise după apariția știrilor în mass-media, care preiau comunicatele de presa ale EMA și respectiv ANMDM)
 - Informațiile (faptele și mesajele) transmise, armonizate la nivel UE, trebuie să fie clare, concise și cât mai complete posibil, prezentate în mod obiectiv și să nu fie înșelătoare
 - Comunicarea în situații de risc și de criză necesită cooperarea și coordonarea tuturor partenerilor, inclusiv a mass-media și organizațiilor de pacienți
 - Pentru evaluarea eficacității, promptitudinii, înțelegerii și respectării informațiilor, impactul informațiilor transmise trebuie măsurat și analizat.
- Mesajele ANMDM în situații de risc și criză trebuie să răspundă, de regulă, la cinci întrebări principale:
 - Ce știm?
 - Ce nu știm?
 - De ce nu știm?
 - Ce măsuri se întreprind pentru reducerea riscului?
 - Când revenim cu mai multe informații?

Strategia de comunicare a ANMDM va urmări în perioada enunțată (2017-2020):

- sprijinirea, în continuare, a misiunii ANMDM de promovare și protejare a sănătății publice prin furnizarea în timp util, a celor mai recente și exacte informații referitoare la medicamentele de uz uman;
- asigurarea unui înalt nivel de accesibilitate a informațiilor;
- identificarea unor modalități de asigurare a unui cât mai mare grad de transparență în procesul decizional, atât la nivelul ANMDM, cât și al industriei care aparține domeniului său de reglementare;
- identificarea unor metode adecvate de apelare la profesioniștii din domeniul sănătății în vederea îmbunătățirii nivelului de raportare a reacțiilor adverse;
- informarea adecvată a profesioniștilor din domeniul sănătății în vederea promovării utilizării medicamentelor de uz uman în condiții de siguranță (de exemplu, prin prescriere adecvată, căutarea și solicitarea de informații corespunzătoare de la ANMDM);
- urmărirea respectării integrale a cerințelor stabilite pentru lizibilitatea și îmbunătățirea gradului de înțelegere a informațiilor din prospect și de pe etichetă și testarea prospectului de către utilizatori;
 - punerea de informații la dispoziția publicului larg pentru a putea iniția și apoi dezvolta procesul de raportare a reacțiilor adverse de către pacient direct către autoritatea națională, nu numai către medic, în lumina noii abordări a farmacovigilentei în UE, prin care se urmărește capacitatea pacienților;
 - informarea adecvată a publicului larg în vederea promovării unei decizii mai bine informate a pacientului privind utilizarea medicamentelor de uz uman;
 - alinierea la strategia de comunicare a Agenției Europene a Medicamentului (EMA) privind monitorizarea suplimentară a medicamentelor (prevăzute cu simbolul negru

si textul aferent de (atentionare in Informatiile despre medicament) prin lansarea propriei campanii adresate pacientilor si profesionistilor din domeniul sanatatii pana in luna martie 2014.

- dezvoltarea și permanenta actualizare a website-ului ANMDM, in vederea consolidarii statutului de sursă de încredere pentru cele mai recente informații privind medicamentul de uz uman;
- promovarea înțelegerii riscurilor și îndreptarea atenției publicului asupra pericolului pe care îl presupune cumpărarea medicamentelor de pe internet;
- promovarea înțelegerii riscurilor și îndreptarea atenției publicului asupra pericolului pe care îl presupune incurajarea automedicatiei, a consumului irational de medicamente, printr-o publicitate necorespunzatoare a medicamentului de uz uman;
- contribuția la o mai bună înțelegere din partea pacientilor și a publicului larg, a faptului că niciun medicament nu este lipsit de riscuri, dar ca beneficiile sale pentru pacient și public justifică pe deplin riscurile, atâta timp cât raportul beneficiu/risc este pozitiv;
- conlucrarea între ANMDM și organismele profesionale din domeniu, mediul academic etc., astfel încât să se asigure o tematică adecvată a programelor de instruire și formare a profesioniștilor din domeniul sănătății, în ceea ce privește siguranța și riscul în prescrierea și utilizarea medicamentelor de uz uman, regulile de buna practica in studiul clinic etc.;
- asigurarea recunoasterii statutului ANMDM de autoritate competenta prin înțelegerea de catre partile interesate a modului în care Agenția reglementează efectiv domeniul medicamentului de uz uman, al evaluarii tehnologiilor medicale si al dispozitivelor medicale;
- conceperea și implementarea a noi modalități de îmbunătățire a implicării pacientului și publicului larg în activitatea ANMDM și de valorizare la maximum a contribuției acestora la procesul decizional ;
- implicarea efectiva a tuturor profesionistilor Agentiei în:
 - ✓ elaborarea raspunsurilor solicitate de mass-media si/sau de orice alta parte interesata, in vederea transmiterii de informatii de specialitate tuturor partenerilor,
 - ✓ in dezvoltarea website-ului ANMDM,
 - ✓ in identificarea de noi necesități ale partenerilor Agentiei,
 - ✓ in organizarea si participarea efectiva la întâlnirile cu acestia. Se impune cu necesitate ca Agentia sa manifeste o deschidere sporita spre eficientizarea comunicarii cu toti partenerii din domeniu si in acest sens ANMDM a avut si isi propune in continuare sa aiba intalniri cu detinatorii de autorizatii de punere pe piata (DAPP), cu asociatii ale producatorilor de medicamente (internazionali si romani), ale pacientilor, cu asociatiile companiilor coordonatoare de studii clinice, cu asociatiile distribuitorilor de medicamente, etc.
- organizarea si sustinerea unor cursuri de formare profesionala pentru parteneri: profesionisti din domeniu sanatatii, asociatiile de pacienti, reprezentanti ai mass-media, pe subiecte de

interes major (legislatie, bune practici de fabricatie si control, farmacovigilenta etc), care sa urmareasca in final facilitarea dialogului dintre ANMDM ca autoritate nationala de reglementare si control si partile interesate.

III. ANALIZA SITUATIEI REALE

Daca in faza de preaderare la UE, activitatea de comunicare a Agentiei se confunda cu aspiratia de integrare in Uniune, institutia propunandu-si a fi prima voce publica in domeniul medicamentului de uz uman , capabila sa poarte un dialog national cu referire la cerintele de integrare in domeniul sau de competenta, in anul 2017, strategia de comunicare a Agentiei urmareste, primordial, mentinerea si chiar cresterea nivelului de incredere a tuturor partilor interesate in activitatea desfasurata de structurile sale, capabile sa-si exercite functia de reglementare si control in domeniul medicamentului de uz uman, al evaluarii tehnologiilor medicale si al dispozitivelor medicale.

1. Analiza SWOT

Puncte tari :

- Autoritate nationala competenta in domeniul medicamentului de uz uman, al evaluarii tehnologiilor medicale si al dispozitivelor medicale
- Recunoastere considerabila la nivel UE
- Serviciu de comunicare capabil sa comunice eficient
- Informatiile sunt furnizate în mod adecvat și sunt verificabile.

- Sub diverse forme sau în diferite ocazii, fiecare membru al instituției este implicat în procesul de comunicare cu diferitele parti interesate.

Puncte slabe :

- Lipsa fonduri de finantare adecvata a activitatilor de comunicare
- Personal instruit in comunicare insuficient
- Lipsa mijloace adecvate pentru facilitarea comunicarii cu toate partile interesate

Oportunitati :

- Crearea, mentinerea si consolidarea parteneriatului cu societatea civila si mass-media , bazat pe comunicare si transparenta in activitate
- Implicarea crescanda a partenerilor ANMDM in activitate, este in masura sa consolideze sustinerea din partea tuturor partilor interesate
- Interesul din ce in ce mai mare manifestat de profesionistii din domeniul sanatatii, mass-media, pacienti, publicul larg, in legatura cu medicamentul de uz uman
- Participarea si schimbul de informatii si expertiza la intrunirile Grupului de lucru al profesionistilor in comunicare, sub egida organismului european Segii Agentiilor Medicamentului (Heads of Medicines Agencies – HMA)
- Demonstrarea integrarii in sistemul de functionare conjugata a rețelei europene de reglementare in domeniul medicamentului si al dispozitivelor medicale (EMA, Consiliul UE, Consiliul Europei, CE si autoritatile nationale competente)

Amenințări :

- Scaderea încrederii și credibilității publice în contextul social-politic al momentului
- Lipsa unei relații consolidate cu o parte a mass-media
- Strategia de comunicare poate deveni neproductivă în lipsa unui parteneriat real cu mass-media, ca formator de opinie și care poate constitui, în această calitate, un posibil factor de manipulare a pacientului și a publicului larg prin desfășurarea unei campanii de denigrare a autorităților competente comunitare și naționale în domeniul medicamentului și al dispozitivelor medicale
- Strategia de comunicare nu-și poate atinge obiectivele în lipsa unui parteneriat real cu societatea civilă

2. Priorități strategice

Astăzi, la zece ani de la aderare, misiunea și obiectivele strategice ale Agenției evoluează în aceeași direcție cu cele ale oricărei alte autorități omoloage competente din celelalte State Membre UE. Credibilitatea mesajului Agenției este susținută de capacitatea structurilor sale de a demonstra atât alinierea la standardele europene de calitate, eficacitate și siguranță, cât și capacitatea de a crea și menține relații coerente de cooperare cu instituțiile, organismele și forurile competente europene de profil.

Strategia de comunicare exprimă astfel prioritățile strategice în vederea îndeplinirii misiunii ANMDM de a contribui la protejarea și promovarea sănătății publice prin:

- evaluarea la cel mai înalt nivel de competență științifică a documentației de autorizare în vederea punerii pe piață a unor medicamente de uz uman de bună calitate, sigure și eficiente;
- evaluarea documentației în vederea autorizării studiilor clinice în România și a unităților în care acestea se desfășoară;
- evaluarea tehnologiilor medicale, pe baza unor criterii științifice adoptate prin legislația în vigoare, în vederea includerii/neincluderii/menținerii/excluderii din lista anexă la HG 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate;
- supravegherea siguranței medicamentelor de uz uman aflate în circuitul terapeutic prin activitatea de inspecție și farmacovigilență;
- asigurarea accesului profesioniștilor din domeniul sănătății, industria farmaceutică, al pacienților și publicului larg la informații utile și corecte privind medicamentele de uz uman autorizate de punere pe piață în România;
- menținerea unui nivel ridicat al performanțelor și securității dispozitivelor medicale aflate în utilizare în rețelele sanitare din întreaga țară, indiferent de natura proprietății asupra acestora;
- evaluarea cu maximă exigență a unităților tehnico-medice prestatoare de servicii în domeniul dispozitivelor medicale, pentru ca serviciile de protezare de orice fel și cele de reparare-întreținere a dispozitivelor medicale să se desfășoare la nivelul de calitate și competență optim;
- elaborarea de proceduri tehnice specifice în domeniul dispozitivelor medicale;
- asigurarea eficacității și eficienței administrative a instituției și a transparenței practicilor și procedurilor utilizate.

ANMDM își propune continuarea abordării acelor priorități strategice pentru dezvoltarea activităților de comunicare, ca de exemplu:

3. Îmbunătățirea profilului de comunicator al ANMDM

3a. ANMDM direct implicată în susținerea și implementarea la nivel național a acțiunilor de comunicare care constituie parte integrantă a priorităților-cheie ale Planului Multianual de Lucru al organismului Sefii Agențiilor Medicamentului (Heads of Medicines Agencies – HMA) (Multi-Annual Work Plan =MAWP)

ANMDM este pe deplin constienta de importanta comunicarii eficiente și a împărtășirii de informații în cadrul rețelei europene de profil, care constituie parte integrantă a priorităților-cheie ale Planului Multianual de Lucru al organismului Sefii Agențiilor Medicamentului (Heads of Medicines Agencies – HMA) (Multi-Annual Work Plan =MAWP), elaborat după finalizarea strategiei HMA/EMA la nivel înalt, până în 2020 (HMA-EMA HLS).

Grupul de Lucru al Profesioniștilor din Comunicare (WGCP) coordonat de HMA a fost înființat în anul 2008, în principal în scopul construirii unei rețele și al împărtășirii de bune practici între profesioniștii în domeniul comunicării din cadrul Autorităților Competente Naționale (ANC) și ai Agenției Europene a Medicamentului (EMA). Grupul, constituit din reprezentanți ai tuturor Statelor Membre (inclusiv un reprezentant ANMDM) are, în cadrul MAWP, sarcina, printre altele, de a elabora o metoda de schimb de informații privind aspectele importante la nivelul întregii rețele de comunicare. MAWP cuprinde cinci acțiuni strategice de comunicare care trebuie îndeplinite de WGCP (activitățile 48, 49, 50, 51, 52), o acțiune împreună cu HMA Management Group (47) și o altă acțiune (8) împreună cu sub-grupul privind accesul neîntârziat al pacienților la medicamente noi (HMA Timely Access sub-group, în care România este reprezentată de președintele ANMDM).

Activitățile HMA MAWP de comunicare, care urmează a fi îndeplinite de WGCP și Subgrupul HMA privind accesul la timp la medicamente, au fost prioritizate în decembrie 2016, după cum sunt prezentate în tabelul următor și vor fi susținute prin contribuția și respectiv implementarea de către Statele Membre (inclusiv ANMDM) în propriile strategii de comunicare :

Prioritate	Acțiune	Realizat de	Indicatori de performanță	Termen
Colaborare internațională	8. În următorii ani, HMA va acționa în vederea elaborării unor modalități de îmbunătățire a implicării pacienților/utilizatorilor, profesioniștilor din domeniul	WGCP privind contribuția pacienților Subgrupul HMA privind accesul la timp, care să colaboreze cu HTA (instituțiile de evaluare a	Numărul de interacțiuni HMA - pacienți/ utilizatori la nivel național și european, profesioniști din domeniul sănătății și reprezentanți ai comunității academice în cadrul întâlnirilor cu părțile interesate.	Mediu

	<p>sănătății și a comunității academice în activitățile de reglementare cu impact la nivelul acestora sau pe care aceștia le pot influența.</p> <p>În plus, este necesară consolidarea colaborării cu alte organisme de primă importanță (instituțiile de evaluare tehnologii medicale - HTA, autoritățile de stabilire a prețurilor și de rambursare și platitori) pentru a permite luarea deciziilor adecvate și schimbul corespunzător de informații care să asigure accesul pe piața farmă în condiții optime.</p>	<p>tehnologiilor medicale), platitorii și autoritățile de stabilire a prețurilor și de rambursare, profesioniștii din domeniul sănătății și comunitatea academică</p>	<p>Efectuarea unei evaluări a impactului măsurilor întreprinse în cadrul sistemului, pentru facilitarea colaborării cu organismele implicate în HTA/autoritățile de stabilire a prețurilor și de rambursare</p>	
<p>Optimizarea operațiunilor de reglementare:</p>	<p>47. Creșterea gradului de transparență și intensificarea demersurilor proactive în comunicarea misiunii HMA și a autoritatilor nationale competente</p>	<p>HMA Management Group</p> <p>HMA WGCP</p>	<p>Stabilirea de comun acord și punerea în aplicare a unei strategii clare în ceea ce privește deciziile ANC la nivel de rețea</p> <p>Existența unor aspecte care să dovedească consolidarea legăturilor cu</p>	<p>Scurt</p>

	(ANC) în ceea ce privește rolul acestora în protejarea sănătății publice, asigurând în același timp o abordare comună a modalităților de comunicare cu EMA		comunicările EMA	
Optimizarea operațiunilor de reglementare:	48. Elaborarea unei prezentări a strategiei de lucru a HMA, alinierea acesteia la obiectivele strategiei HMA/EMA la nivel înalt și punerea acesteia în practică prin intermediul Planului Multi-Anual în cadrul unui plan de comunicare de cinci ani. Îmbunătățirea comunicării regulate între HMA și părțile interesate, inclusiv explorarea unor noi modalități de comunicare.	HMA WGCP	Stabilirea și publicarea unei prezentări a strategiei de lucru a HMA (da/nu)	Mediu
Optimizarea operațiunilor de reglementare:	49. Evaluarea și consolidarea mecanismelor actuale de schimb de informații între echipele de	HMA WGCP	Efectuarea unei evaluări a schimbului de informații realizat	Scurt

	comunicare de la nivel național.			
Optimizarea operațiunilor de reglementare:	<p>51. Identificarea principalelor părți interesate la nivelul UE. Stabilirea de comun acord a principalelor domenii strategice de interacțiune. Elaborarea unui plan de angajare proactivă a părților interesate identificate. Stabilirea de comun acord a unui plan de acțiune cu părțile interesate identificate. Consolidarea la nivel național de către ANC a legăturilor cu diferite autorități (de stabilirea a prețurilor și rambursare, HTA), pacienți și public.</p>	HMA WGCP	<p>Elaborarea unui plan de angajare proactivă și interacțiune cu fiecare parte interesată identificată.</p> <p>Identificarea obiectivelor strategice de primă importanță pentru interacțiune. Elaborarea unui plan de realizare a obiectivelor</p>	Mediu / Lung

Optimizarea operațiunilor de reglementare:	52. Dezvoltarea de mecanisme mai eficiente de obținere de feedback regulat de la părțile interesate de primă importanță privind desfășurarea activităților HMA și calitatea rezultatelor.	HMA WGCP	Stabilirea unui mecanism de obținere de feedback și îmbunătățirea efectivă a calității și eficacității feedback-ului din partea părților interesate.	Scurt
Sprijin pentru o mai bună utilizare a medicamentelor	50. Îmbunătățirea instrumentelor de comunicare puse la dispoziția pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății pentru o mai bună utilizare a medicamentelor, inclusiv adoptarea de noi modalități de abordare pentru optimizarea comunicării cu diferitele mijloace media, adaptarea recomandărilor privind prescrierea de medicamente și îmbunătățirea informațiilor adresate pacienților.	HMA WGCP	Existența unor aspecte care să dovedească utilizarea în mai mare măsură și creșterea în amploare a comunicării cu pacienții	Scurt

3b. Îmbunătățirea fluxului de informații către profesioniștii din domeniul sănătății

ANMDM este constienta de faptul că pacienții și publicul, în general, iau contact, în primul rând, în majoritatea situațiilor, cu serviciile de sănătate, respectiv cu profesioniștii din domeniul sănătății, care îi tratează. De aceea, profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să li se furnizeze la timp, informații exacte, de înaltă calitate, care să îi ajute să sfătuiască pacienții în legătură cu utilizarea medicamentelor de uz uman.

Acesta este motivul pentru care Agenția și-a polarizat atenția asupra furnizării informațiilor care sunt indispensabile profesioniștilor din domeniul sănătății și va continua această activitate, în același ritm susținut, pentru a sprijini, în mod adecvat, munca profesioniștilor sau a altor persoane, de îngrijire a pacienților.

În acest sens, ANMDM va urmări:

- finalizarea noii versiuni de desktop a website-ului, optimizate pentru dispozitive mobile (telefon și tableta), în vederea unei accesibilități sporite a informației pentru toate părțile interesate; noua versiune asigură o mai bună structurare a informației și un motor de căutare nou, care facilitează, de asemenea, accesul mai rapid la informație;
- evaluarea canalelor de comunicare folosite în mod curent în relația cu profesioniștii din domeniul sănătății: alerte rapide, probleme curente de farmacovigilență (comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății, comunicate de presa ale Agenției Europene a Medicamentului referitoare la problemele de eficacitate și siguranță, anunțuri în atenția medicilor practicieni, reglementări privind activitatea de farmacovigilență, de inspecție farmaceutică, prezentarea Rezumatelor caracteristicilor produselor, a prospectelor etc.);
- extinderea utilizării paginii de Facebook a ANMDM pentru facilitarea socializării prin [Internet](#) cu părțile interesate, în principal cu pacienții/asociațiile de pacienți și mass-media.

3c. ANMDM- comunicator proactiv și reactiv

Prin exercitarea funcției de comunicator proactiv și reactiv și îmbunătățirea continuă a profilului său de comunicator, Agenția își propune asigurarea unui echilibru între activitatea pe care o desfășoară și problemele curente cu care se confruntă.

Este un adevăr axiomatic faptul că încrederea și o bună imagine se construiesc în ani de zile și se distrug în numai câteva clipe. În acest context, ANMDM este constienta de importanța perfecționării ca și comunicator și de faptul că cea mai bună modalitate de pregătire pentru situațiile de criză și de gestionare a comunicărilor de criză, o constituie activitățile curente eficiente de comunicare. Acestea presupun:

- existența unei strategii de comunicare, a competențelor de comunicare la nivelul atât al conducerii, cât și al structurii de comunicare
- integrarea comunicării în toate procesele principale de lucru. Concret, sunt necesare practici curente de schimb de informații referitoare la riscuri și de dialog cu părțile interesate

- comunicarea și gestionarea crizelor trebuie desfășurate conform unui plan stabilit de Comisia pentru gestionarea situațiilor de criză care își desfășoară activitatea în baza Deciziei Președintelui ANMDM și în conformitate cu propriul regulament de organizare și funcționare, aprobat prin hotărâre a Consiliului de administrație.

ANMDM își asumă responsabilitatea unei relații corecte și eficiente de comunicare cu mass-media. Mass-media funcționează non-stop și fluxul de știri se desfășoară rapid pe calea rețelelor electronice și prin internet. ANMDM se confruntă cu o cerere tot mai mare de informații actualizate și exacte, precum și cu necesitatea luării de măsuri rapide în situații de criză.

Presa, pacienții, publicul larg nu accepta întârzierile în comunicare!

Procesul de comunicare și informare cu privire la siguranță devine din ce în ce mai strâns legat de activitățile de farmacovigilență, fiind totodată consumator de timp și de resurse umane și necesitând expertiză în domeniu.

Având în vedere că dincolo de rolul de informare, prin intermediul mass-media se pot contura opinii, idei și se formează atitudini, relația ANMDM cu presa trebuie în așa fel construită încât corpul de informații despre medicamente, în special cele legate de siguranța în administrare să fie precise, clare și adecvat exprimate pentru a asigura un grad maxim de înțelegere din partea publicului larg. Este vorba, într-o măsură mai mică sau mai mare, de controlul Agenției asupra informației despre medicamentul de uz uman, iar o relație bună cu presa este indispensabilă pentru realizarea acestui scop.

3d. Îmbunătățirea comunicării interne

Comunicarea internă se desfășoară pe mai multe niveluri, contribuind la aducerea la îndeplinire a obiectivelor Agenției. Ca și multe alte organizații, ANMDM folosește intranetul și e-mail-urile, datorită rapidității și ușurinței cu care pot fi utilizate. ANMDM urmărește completarea și actualizarea informațiilor pe care salariații agenției le pot găsi pe intranet, în scopul unei cât mai bune și rapide informări în domeniul profesional și/sau sub aspect organizatoric.

Alte soluții alternative de comunicare internă sunt: ședințele operative ale conducerii ANMDM cu șefii diferitelor structuri interne și comisii ale Agenției, ședințele din cadrul unui departament/serviciu/birou, întâlnirile între departamente, publicațiile interne de pe intranet etc.

Agenția își propune:

- urmărirea continuă a dezvoltării unor abilități de comunicare mai eficiente ale angajaților săi în sensul comunicării interpersonale sau "față în față" (F-T-F, face to face);
- îmbunătățirea mecanismului de comunicare pe verticală (de "sus în jos"-urmând cursul ierarhic al organizației și de "jos în sus"-dinspre nivelele inferioare către cele superioare ale ierarhiei), în special în ceea ce privește:

- asigurarea posibilității de a primi „feedback”;
- creșterea vitezei de primire a „feedback”-ului;
- îmbunătățirea mecanismului de comunicare la nivel de grup, care se manifestă la nivelul departamentelor, serviciilor, laboratoarelor, birourilor. Acest nivel se concentrează asupra împărtășirii informațiilor, discutării problemelor, coordonării sarcinilor, rezolvării problemelor și a formării unui consens.

- programarea unor întâlniri în cadrul Agenției care să urmărească conștientizarea angajaților cu privire la rolul funcției de comunicare, la importanța asigurării unei bune comunicări interne pentru îndeplinirea misiunii ANMDM;

- colaborarea cu Departamentul resurse umane, salarizare în vederea elaborării unui program de instruire pentru dezvoltarea abilităților de comunicare ale angajaților ANMDM;
- reevaluarea canalelor existente de comunicare internă și concentrarea eforturilor în direcția dezvoltării comunicării bilaterale scrise și verbale.

3e. Îmbunătățirea implicării pacienților în activitatea Agenției

ANMDM va urmări cu prioritate continuarea comunicării directe cu reprezentanții asociațiilor pacienților, care să permită identificarea mai multor posibilități de implicare a acestora în activitatea Agenției, cum ar fi:

- planificarea de întâlniri cu grupurile de interese ale pacienților/publicului în vederea propunerii de specialiști ai ANMDM care să participe la ședințele acestora;
- crearea unui „grup de referință” din rândul pacienților care, în cadrul colaborării cu ANMDM, să-și aducă contribuția la îmbunătățirea procesului decizional și a nivelului de înțelegere a problematicii siguranței și a riscului în prescrierea și utilizarea medicamentelor de uz uman.

3f. Promovarea de noi dezbateri și campanii de informare cu privire la diferitele aspecte pe care le implica medicamentul de uz uman: raportul beneficiu/risc, medicamentul generic în raport cu cel inovator, rolul pacientului în elaborarea de prospecte lizibile, care să asigure un înalt grad de înțelegere, rolul pacientului în raportarea de reacții adverse atât către profesionistul în domeniul sănătății (medic, farmacist, asistent medical), cât și direct către ANMDM, studiile clinice: legislație și posibilitățile de înrolare în studiu, evaluarea tehnologiilor medicale: accesul pacientului român la tratamente moderne, inovative etc.

- Dezbaterile cu privire la faptul că niciun medicament nu este lipsit de reacții adverse, esențial fiind ca raportul beneficiu/risc să fie pozitiv, vor asigura un grad sporit de înțelegere a activității Agenției și va constitui un exemplu de promovare a transparenței în politica și strategia ANMDM, ca autoritate națională de reglementare în domeniul medicamentului de uz uman.
- Continuarea dezbaterilor pe tema medicamentului generic în raport cu inovatorul.
- Continuarea dezbaterilor cu tema implicării nu numai a profesioniștilor (medic, medic legist, farmacist, asistent medical, moasa), dar și a pacienților în implementarea noii Directive 2010/84/UE de modificare, în ceea ce privește farmacovigilenta, a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar în domeniul medicamentului de uz uman, transpusă în legislația națională prin OUG 35/2012 care modifică Legea 95/2006 în ceea ce privește noua abordare a farmacovigilentei în UE; de precizat că dezbaterile privind posibilitățile multiple de raportare a reacțiilor adverse

Continuarea informării partilor interesate (în special a pacienților și mass-media) referitor la semnificația simbolului negru din prospectele și RCP ale medicamentelor supuse unei monitorizări suplimentare a siguranței postautorizare de punere pe piață.

IV. REZULTATE SCONTATE

1. Asigurarea comunicării și a transparenței în activitate

ANMDM va acorda o atenție deosebită asigurării unei bune informări și comunicări cu mass-media și alte părți interesate în conformitate cu prevederile Legii nr. 544/2001 privind liberul acces la informațiile de interes public și ale Legii 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVIII – Medicamentul, referitor la transparența și comunicare.

1a. Comunicarea externă

Agentia va asigura o bună și corectă informare a partenerilor instituției cu privire la activitățile desfășurate în toate domeniile care alcătuiesc obiectul său de activitate.

De menționat că, în condițiile manifestării, începând din 2015, a unui deficit de aprovizionare cu medicamente, care constituie un subiect constant de presă atât la nivel național, cât și european și internațional, ANMDM gestionează adresa de e-mail lipsamedicament@anm.ro, înființată la cererea Ministerului Sănătății în februarie 2015. Coordonarea zilnică a activității de formulare răspunsuri la sesizările primite pe adresa lipsamedicament@anm.ro, de la pacienți, aparținători, spitale, farmacii de circuit deschis și de spital, asociații de pacienți, depozite farmaceutice, societăți medicale, medici, redirectionate de Ministerul Sănătății de pe site-ul dedicat semnării deficitului de medicamente, se bazează pe o colaborare interdepartamentală în cadrul Agenției, dar și, în unele situații, această activitate presupune și contactarea reprezentanților C.N. Unifarm S.A. și/sau ai unor distribuitori angro de medicamente, pentru a veni în sprijinul efectiv al pacientului cu informații la zi.

ANMDM va continua de asemenea, actualizarea permanentă pe website a rubricii create la 01.06.2016, pentru postarea de informații privind notificările primite de la detinatorii de autorizații de punere pe piață referitoare la întreruperea temporară sau permanentă a disponibilității unor medicamente în lanțul de distribuție din România.

În conformitate cu dispozițiile art. 5 din *Ordinul ministrului Sănătății nr. 269/2017 privind obligația de a asigura stocuri adecvate și continue de medicamente*, deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață și distribuitorilor angro le revine, începând din martie 2017, obligația de a notifica ANMDM cu 10 zile lucrătoare înainte de efectuarea unei livrări intracomunitare, inclusiv a tranzacțiilor între două sau mai multe reprezentanțe ale aceleiași companii, aflate în țări diferite, prin completarea declarației pe propria răspundere de respectare a obligației de serviciu public. Pe pagina de internet a instituției, la adresa http://www.anm.ro/anmdm/med_notificari_livrari_intracomunitare.html, se publică, în maximum 5 zile de la comunicarea notificării, datele de identificare ale medicamentului respectiv (denumire comercială/ Denumire Comuna Internațională/ formă farmaceutică/mărime ambalaj/cantitate/lot). Este, în mod evident, o măsură menită să asigure o disponibilitate continuă a medicamentelor pe piața farmaceutică din România. În plus, ANMDM, în baza prevederilor aceluiași OMS 269/ martie 2017, ANMDM va continua ampla activitate de investigare a situațiilor reclamate în baza Art. 2 (9), referitoare la neonorarea de către distribuitorii angro a comenzilor justificate.

Administrarea paginii de Facebook a ANMDM (redactarea anunțurilor și a comunicatelor ANMDM, postarea Comunicatelor Agenției Europene a Medicamentului referitoare la reevaluarea profilului de siguranță al unor medicamente/clase de medicamente, formularea răspunsurilor la mesajele adresate direct pe pagina de socializare) va continua să fie integrată în activitatea de comunicare a instituției.

ANMDM va continua organizarea de întruniri, mese rotunde cu asociațiile reprezentative ale pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății, ale industriei farmaceutice pe teme de interes major pentru acestea.

În această perioadă se va finaliza noua versiune de desktop a website-ului, optimizate pentru dispozitive mobile (telefon și tableta), în vederea unei accesibilități sporite a informației pentru toate părțile interesate; noua versiune asigură o mai bună structurare a informației și un motor de căutare nou, care facilitează, de asemenea, accesul mai rapid la informație.

ANMDM va continua publicarea trimestrială, pe website, a Buletinelor Informativ (BI) bilingve, care sunt o oglindă a activității de reglementare legislativă în domeniul medicamentului, în concordanță cu legislația europeană, precum și a altor activități prioritare ale Agenției. În cuprinsul BI ale ANMDM se publică:

- Legi, Ordonanțe, Hotărâri de Guvern în domeniul medicamentelor de uz uman și al dispozitivelor medicale sau din alte domenii de interes pentru ANMDM

- Ordine ale ministrului sănătății de aprobare a hotărârilor Consiliului științific al ANMDM și Ordine ale ministrului sănătății care privesc alte domenii de interes pentru ANMDM

- Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM

- Hotărâri ale Consiliului de administrație al ANMDM

- Lista trimestrială a cererilor de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM

- Lista trimestrială a medicamentelor noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA, pentru care s-a stabilit un pret de comercializare în România

- Lista trimestrială a medicamentelor autorizate de punere pe piață de către ANM/ANMDM

- Lista trimestrială a seriilor de medicamente retrase de ANMDM din cauza unor neconformități de calitate.

ANMDM va continua elaborarea și publicarea pe website a Nomenclatorului medicamentelor de uz uman, în care sunt cuprinse toate medicamentele cu drept de circulație pe piața farmaceutică din România, cu date despre denumirea comercială, denumirea comună internațională (DCI), deținătorul autorizației de punere pe piață, forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, forma de ambalare, modul de eliberare etc. Se va continua implementarea, pentru fiecare medicament, a versiunilor electronice ale Rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP), prospectului și ale informațiilor privind etichetarea.

ANMDM va dezvolta și actualiza permanent informațiile care pot fi găsite pe website-ul Agenției. În acest spirit, pe website-ul ANMDM se vor publica și actualiza continuu următoarele informații și documente:

- comunicate de presă ale EMA referitoare la siguranța medicamentelor;

- anunțuri importante ale ANMDM, luări de poziție în raport cu anumite aspecte din presa scrisă și TV referitoare la politica Agenției în domeniul medicamentului, în atenția persoanelor interesate

- comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății;

- anunțuri în atenția deținătorilor de autorizații de punere pe piață (DAPP) sau a altor părți interesate în legătură cu probleme de interes pentru acestea;

- lista angajaților ANMDM desemnați ca titulari sau înlocuitori în Consiliul de Administrație, comitetele științifice și grupurile de lucru ale Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency – EMA), ale Șefilor Agențiilor Medicamentului (Heads of Medicines Agencies – HMA), ale Directoratului European pentru Calitatea Medicamentelor (EDQM), ale Consiliului European, ale Consiliului Uniunii Europene, ale Schemei de Cooperare în domeniul Inspectiilor Farmaceutice (PIC/S) și ale Comisiei Europene.

- informații referitoare la procedurile de autorizare de punere pe piață (procedura centralizată, procedurile europene și procedura națională) : informații privind persoanele de contact, atenționări speciale, RCP, prospecte și informații privind etichetarea; rubrica „Procedura națională” va continua punerea la dispoziție și a „Listei autorizațiilor de import paralel”, emise de Agenție începând din 2009.

Fiind de mare interes pentru utilizatorii externi ai website-ului ANMDM, se va continua actualizarea rubricilor cuprinzând:

- legislația în domeniul medicamentului, structurata în funcție de tipul actului normativ:
 - Legi, Ordonanțe, Hotărâri de Guvern
 - Ordine ale ministrului sănătății
 - Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM
 - Hotărâri ale Consiliului de administrație al ANMDM
 - Nomenclatorul medicamentelor de uz uman autorizate de punere pe piața farmaceutică din România;
 - formularele,
 - informațiile utile.

Informațiile referitoare la:

- studii clinice,
- farmacovigilenta,
- inspecție farmaceutică,
- evaluarea tehnologiilor medicale
- publicitate
- medicamente falsificate

vor fi continuu postate pe site, fiind de interes major pentru partenerii ANMDM.

De asemenea secțiunea referitoare la activitatea ANMDM ca autoritate națională competentă în domeniul dispozitivelor medicale va fi dezvoltată și actualizată periodic.

ANMDM va continua să informeze părțile interesate în legătură cu activitatea desfășurată și prin intermediul altor publicații decât propriul Buletin Informativ. Astfel, se va continua publicarea pe site a Raportului de activitate al ANMDM pentru anul precedent, (disponibilă și versiunea în limba engleză).

Se va urmări publicarea, și pe viitor, de articole referitoare la diverse aspecte ale activității Agenției, în reviste de specialitate românești („Politici de sănătate”, „Farmacist.ro”, „Medical Business”, „Viața Medicală”, „Pharma Business”, „Medica Academica”, „Practica farmaceutică”, etc.).

Se va continua participarea reprezentanților ANMDM, cu lucrări de specialitate, la diferitele manifestări științifice organizate în țară (eventual și în străinătate) atât pentru farmaciști, cât și pentru medici. Se poate asigura astfel o comunicare între două profesii: medic și farmacist, ambele în slujba omului bolnav.

1b. Comunicarea internă

Se va urmări continuarea completării și actualizării informațiilor pe care salariații agenției să le poată găsi pe intranet, în scopul unei cât mai bune și rapide informări în domeniul profesional și/sau sub aspect organizatoric, ca de exemplu:

- instrucțiuni ale Președintelui ANMDM;
- politici ANMDM în domeniul calității;

- regulamente ale ANMDM;
- glosar privind asigurarea calității;
- planurile de activități ale departamentelor;
- formulare utile;
- informatii ale Serviciului Farmacopee;
- informații privind cursuri de instruire organizate de ANMDM/firme specializate;
- rapoarte întocmite de persoanele care au participat la instruirii atât în țară cât și în străinătate;
- situația instruirii personalului;
- rezultatele sondajului referitor la motivarea personalului;
- informații utile;
- adrese utile etc.

2. Actiuni urmatoare, implementarea de activitati în vederea realizării obiectivelor strategice propuse

2a.Recrutarea de personal

ANMDM își propune, în funcție de evoluția situației economice și a cadrului legislativ, realizarea unor acțiuni eficiente atât în vederea menținerii, dar și a recrutării de personal de înaltă calificare și cu un grad superior de motivare, care să aibă abilitățile de comunicare necesare îndeplinirii obiectivelor și priorităților strategiei de comunicare a Agenției.

2b.Finanțarea activității de comunicare

Agenția își propune, cel puțin, menținerea în continuare a stabilității financiare printr-un exercițiu bugetar echilibrat, în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

În funcție de resursele financiare, materiale și umane disponibile, Agenția își propune dezvoltarea și diversificarea instrumentelor de comunicare, având în vedere faptul că o strategie eficientă de comunicare combină unele sau toate din următoarele instrumente: internet, publicații și alte materiale imprimare, comunicate de presă, interviuri, anunțuri importante, conferințe etc. Instrumentele folosite depind, în principal, de obiectivele strategice propuse, de profilul publicului țintă (profesioniștii din domeniul sănătății, cercetării și industriei, pacienții, publicul larg și nu în ultimul rând. mass-media) și de bugetul destinat comunicării.

CONCLUZII

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, ale cărei baze au fost create în 1999, este în prezent recunoscută pe plan european și internațional ca fiind o instituție pe deplin capabilă să răspundă exigențelor impuse de consolidarea statutului de autoritate de reglementare în domeniul medicamentului de uz uman, al evaluării tehnologiilor medicale și al dispozitivelor medicale, în cadrul unui Stat Membru al Uniunii Europene.

Pentru a-și aduce la îndeplinire, cu succes, cel mai important dintre obiectivele sale strategice, protejarea sănătății publice, ANMDM trebuie și va continua să fie o sursă expertă și

de încredere de informații exacte în domeniul medicamentului de uz uman, al evaluării tehnologiilor medicale și al dispozitivelor medicale, informații furnizate în timp util către cele mai importante părți interesate, care includ: profesioniștii din domeniul sănătății, cercetării și industriei de medicamente și dispozitive medicale, pacienții, publicul larg, mass-media.

Prin implementarea unei strategii coerente în activitatea de comunicare, se va asigura posibilitatea unei estimări mai corecte, din partea profesioniștilor din domeniul sănătății, a partenerilor interni și externi, a pacienților, a eforturilor depuse constant de Agenție pentru a i se recunoaște statutul consolidat de autoritate competentă europeană în domeniul său de competență.

HOTĂRÂREA

Nr. 2/26.06.2017

de adoptare a Ghidului privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 26.06.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

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

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se anulează Hotărârea Consiliului științific nr. 23/03.07.2015 referitoare la aprobarea Ghidului privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

ANEXĂ

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

Versiunea Iunie 2017

INTRODUCERE

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

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

Principiile BPF și ghidul detaliat se aplică tuturor proceselor de fabricație care necesită autorizația la care se face referire în articolul 755 al Legii 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, Titlul XVIII - Medicamentul (cu modificările și completările ulterioare), celor care necesită autorizația la care se face referire în Articolul 48 al Ordinului Ministrului Sănătății nr. 904/2006 și, de asemenea, tuturor celorlalte procese de fabricație farmaceutică, cum sunt cele efectuate în farmaciile de circuit închis din spitale.

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

Capitolele Părții I privind „cerințele de bază” încep cu principiile, așa cum au fost ele definite în Ordinul ministrului sănătății nr. 905/2006. Capitolul 1, referitor la Managementul Calității, subliniază conceptul fundamental de management al calității, așa cum este aplicat în fabricația medicamentelor. În continuare, fiecare capitol conține un Principiu care subliniază obiectivele managementului calității din acel capitol și un text

care furnizează suficiente detalii, astfel încât fabricanții să devină conștienți de aspectele esențiale care trebuie luate în considerare în implementarea principiului.

În conformitate cu Articolul 764 din Legea 95/2006 republicată, Titlul XVIII, Comisia Europeană va adopta și publica ghiduri detaliate privind principiile BPF pentru substanțele active utilizate ca materii prime. Partea a II-a a fost elaborată pe baza unui ghid întocmit de către Conferința Internațională pentru Armonizare (ICH) și publicată ca document ICH Q7A, despre „ingredientele farmaceutice active”. Se aplică atât în sectorul medicamentelor de uz uman, cât și al celor de uz veterinar.

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

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

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

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

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

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

Nu se intenționează ca prezentul ghid să impună vreo restricție în dezvoltarea oricăror noi concepte sau tehnologii care au fost validate și care

furnizează un nivel de Management al Calității cel puțin echivalent cu cel stabilit în prezentul Ghid.

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

ISTORICUL REVIZUIRILOR

Data	Revizuire
Octombrie 2001	<ul style="list-style-type: none">➤ Modificarea paragrafului 42 al Anexei 1➤ Renumerotarea anexelor➤ Revizuirea anexei 4 - „Fabricația gazelor medicinale”➤ Noua anexă 13 - „Calificarea și validare”➤ Noua anexă 14 - „Eliberarea parametrică”➤ Revizuirea anexei 12 - „Fabricația produselor medicamentoase derivate din sânge sau plasmă umană”➤ Eliminarea anexei 13 - „Produse homeopate”➤ Modificarea glosarului
Iunie 2003	<ul style="list-style-type: none">➤ Alinieri și completări în acord cu :<ul style="list-style-type: none">- Directiva 2001/83/EC a Parlamentului și Consiliului European din 6 noiembrie 2001 instituind codul comunitar al medicamentelor de uz uman- Introducerea Anexei 15 - „Certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei”➤ Introducerea Anexei 16 - „Reguli de bună practică de fabricație pentru substanțe farmaceutice active”
Septembrie 2006	<ul style="list-style-type: none">➤ Alinieri și completări în acord cu :<ul style="list-style-type: none">- Directiva Comunității Europene 2001/83/EC a Parlamentului și Consiliului European din 6 noiembrie 2001 instituind codul comunitar al medicamentelor de uz uman, în forma consolidată, transpusă în legislația românească prin Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul;- Directiva 2003/94/EC privind principiile și liniile

Data	Revizuire
	<p>directoare de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman inclusiv cele pentru investigație clinică, transpusă în legislația românească prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 905/2006</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Reorganizare în acord cu Ghidul de bună practică de fabricație european: Partea I - Cerințe de baza pentru medicamente, Partea a II-a - Cerințe de bază pentru substanțele active folosite ca materii prime și Anexe ➤ Introducerea Anexei 19 – „Probe de referință și contraprobe” ➤ Actualizarea Capitolului 1 – “Managementul Calității” ➤ Actualizarea Anexei 1 – „Fabricația medicamentelor sterile” ➤ Actualizarea Anexei 12 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică” ➤ Renumerotarea Anexelor în acord cu Ghidul BPF al Uniunii Europene (UE) https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
Martie 2009	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Actualizarea Capitolului 1 – „Managementul Calității” (introducerea principiului de management al riscului în domeniul calității) ➤ Actualizarea Părții II – „Fabricația substanțelor farmaceutice active” (introducerea principiului de management al riscului în domeniul calității) ➤ Actualizarea Anexei 1 – Fabricația medicamentelor sterile” ➤ Actualizarea Anexei 3 – „Fabricația medicamentelor radiofarmaceutice” ➤ Actualizarea Anexei 7 – „Fabricația medicamentelor de origine vegetală” ➤ Introducerea Anexei 20 – „Managementul riscului cu privire la calitate”

Istoricul revizuirilor

Data	Revizuire
Septembrie 2010	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Modificarea Părții II - „Fabricația substanțelor farmaceutice active” ➤ Modificarea Anexei 6 - „Fabricația Gazelor medicinale” ➤ Modificarea Anexei 13 - „Medicamente pentru investigație clinică”
Martie 2012	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Modificarea Capitolului 4 - „Documentație” ➤ Modificarea Anexei 11 - „Sisteme computerizate” ➤ Modificarea Anexei 14 - „Fabricația medicamentelor derivate din sânge și plasmă umană” ➤ Introducerea părții a III-a - „Documente legate de BPF” ➤ Eliminarea Anexei 20 și introducerea sa în partea a III-a - „Managementul riscului în domeniul calității”
Februarie 2015	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Modificarea Capitolului 1 - „Managementul calității” ➤ Modificarea Capitolului 2 - „Personalul” ➤ Modificarea Capitolului 3 - „Localurile și echipamentele” ➤ Modificarea Capitolului 5 - „Fabricația” ➤ Modificarea Capitolului 6 - „Controlul calității” ➤ Modificarea Capitolului 7 - „Activitățile externalizate” ➤ Modificarea Capitolului 8 - „Reclamațiile, Neconformitățile de calitate și retragerea produsului” ➤ Modificarea Părții II - „Cerințe de bază pentru substanțele active folosite ca materii prime”
Iulie 2015	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Modificarea Anexei 2 - „Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman”

Istoricul revizuirilor

Data	Revizuire
	<ul style="list-style-type: none">➤ Modificarea Anexei 15 – „Calificarea și validarea”➤ Introducerea în partea a III a următoarelor documente:<ul style="list-style-type: none">- Ghidul privind evaluarea standardizată a riscurilor pentru identificarea bunelor practici de fabricație corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman- Modelul pentru “confirmarea scrisă” pentru substanțe active utilizate la medicamente de uz uman exportate în Uniunea Europeană, în acord cu art. 755¹ alin. 2 lit. b din Legea 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul
Iunie 2017	<ul style="list-style-type: none">➤ Modificarea Anexei 16 – „Certificarea de către o persoană calificată și eliberarea seriei”➤ Introducerea în partea a III a următorului document:<ul style="list-style-type: none">- Ghidul privind stabilirea limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate, pentru utilizare la identificarea riscului pentru fabricația medicamentelor în aceleași clădiri

CUPRINS

INTRODUCERE

ISTORICUL REVIZUIRILOR

CUPRINS

PARTEA I CERINȚE DE BAZĂ PENTRU MEDICAMENTE

CAPITOLUL 1 - MANAGEMENTUL CALITĂȚII

Principiu

Asigurarea calității
Buna practică de fabricație pentru medicamente (BPF)
Controlul calității
Analiza calității produsului
Managementul riscului în domeniul calității

CAPITOLUL 2 – PERSONALUL

Principiu
Generalități
Personalul cheie
Instruire
Igiena personalului
Consultanți

CAPITOLUL 3 - LOCALURILE ȘI ECHIPAMENTELE

Principiu
Localuri

Generalități
Zona de fabricație
Zone de depozitare
Zone de control al calității

Zone anexe
Echipamente

CAPITOLUL 4 - DOCUMENTAȚIA

Principiu
Generalități
Documente cerute
 Specificații
 Specificații pentru materii prime și materiale de ambalare
 Specificații pentru produse intermediare și vrac
 Specificații pentru produse finite
Formula de fabricație și instrucțiunile de procesare
Instrucțiuni de ambalare
Înregistrări de procesare a seriei
Înregistrările de ambalare a seriei
Proceduri și înregistrări
 Recepția
 Prelevarea
 Testarea
Alte documente

CAPITOLUL 5 – FABRICAȚIA

Principiu
Generalități
Prevenirea contaminării încrucișate în fabricație
Validarea
Materii prime
Operații de procesare: produse intermediare și vrac
Materiale de ambalare
Operații de ambalare

Produse finite
Materiale respinse, recuperate și returnate
Lipsa de pe piață a unui produs din cauza problemelor de fabricație

CAPITOLUL 6 - CONTROLUL CALITĂȚII

Principiu
Generalități

Buna practică a laboratorului de control al calității
Documentație
Prelevare probe
Testare
Programul de monitorizare continuă a stabilității
Transferul tehnic al metodelor de testare

CAPITOLUL 7 - ACTIVITĂȚILE EXTERNALIZATE

Principiu
Generalități
Furnizorul de contract
Beneficiarul de contract
Contractul

CAPITOLUL 8 - RECLAMAȚIILE, NECONFORMITĂȚILE DE CALITATE ȘI RETRAGEREA PRODUSULUI

Principiu
Personal și organizare
Proceduri pentru tratarea și investigarea reclamațiilor, inclusiv a posibilelor neconformități de calitate
Efectuarea investigației și luarea deciziei
Analiza cauzei primare. Măsuri corective și preventive
Retrageri și orice alte măsuri de reducere a riscului potențial

CAPITOLUL 9 – AUTOINSPECȚIA

Principiu

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

PARTEA a III-a DOCUMENTE LEGATE DE BPF

Dosarul Standard al Locului de Fabricație
Managementul riscului în domeniul calității
Ghid privind sistemele de calitate în domeniul farmaceutic
Conținutul certificatului seriei de fabricație a unui medicament exportat de

[fabricant într-o țară în baza unui acord de recunoaștere mutual \(Mutual Recognition Agreement = MRA\)](#)

[Modelul pentru "confirmarea scrisă" pentru substanțe active utilizate la medicamente de uz uman exportate în Uniunea Europeană, în acord cu art. 763 alin. 2 lit. b din Legea 95/2006, Titlul XVIII-Medicamentul](#)

[Ghid privind stabilirea limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate, pentru utilizare la identificarea riscului pentru fabricația medicamentelor în aceleași clădiri](#)

[Ghid privind evaluarea standardizată a riscurilor pentru identificarea bunelor practici de fabricație corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman](#)

ANEXE

[Anexa 1 Fabricația medicamentelor sterile](#)

Principiu

Generalități

Tehnologia izolatorului

Tehnologia de suflare/ umplere/ închidere etanșă

Produse sterilizate în recipientul final

Prepararea aseptică

Personal

Localuri

Echipamente

Igienizarea

Procesarea

Sterilizarea

Sterilizarea prin căldură

Căldură umedă

Căldură uscată

Sterilizarea prin iradiere

Sterilizarea cu oxid de etilen

Filtrarea medicamentelor care nu pot fi sterilizate în recipientul final

Operațiile finale de fabricație a produselor sterile

Controlul calității

[Anexa 2 Fabricația substanțelor active și a medicamentelor biologice de uz uman](#)

Domeniu

Principiu

Partea A. Ghid general

Personal

Localuri și echipamente

Animale

Documentație

Fabricație

Materii prime și materiale de pornire

Lot de sămânță și sistem de bancă de celule

Principii de operare

Controlul calității

Partea B. Recomandări specifice privind anumite tipuri de produse

B1. Produse de origine animală

B2. Produse alergene

B3. Imunoseruri de origine animală

B4. Vaccinuri

B5. Produse recombinante

B6. Anticorpi monoclonali

B7. Medicamente din animale transgenice

B8. Medicamente din plante transgenice

B9. Medicamente pentru terapie genică

B10. Medicamente pentru terapie celulară somatică și xenogenă și produse obținute prin inginerie tisulară

Glosar

[Anexa 3 Fabricația medicamentelor radiofarmaceutice](#)

Principiu

Introducere

Asigurarea calității

Personal

Documentație

Generalități

Fabricația de sterile

Localuri și echipamente

Fabricația

Controlul calității

Probe de referință și contraprobe

Distribuția

Glosar

Anexa 4 Fabricația medicamentelor de uz veterinar altele decât cele

imunologice*

Anexa 5 Fabricația medicamentelor imunologice de uz veterinar*

[Anexa 6 Fabricația gazelor medicinale](#)

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

[Anexa 7 Fabricația medicamentelor de origine vegetală](#)

Principiu
Localuri și echipament
 Zone de depozitare
 Zona de fabricație
 Echipament
Documentație
 Specificații pentru materiile prime
 Instrucțiuni de procesare
Controlul calității
 Prelevare

[Anexa 8 Prelevarea materiilor prime și a materialelor de ambalare](#)

Principiu
Personal
Materii prime
Materiale de ambalare

* Neadoptată ca parte a prezentului ghid

[Anexa 9 Fabricația lichidelor, cremelor și unguentelor](#)

Principiu
Localuri și echipamente
Fabricație

[Anexa 10 Fabricația medicamentelor sub formă de aerosoli presurizați pentru inhalat, cu valvă dozatoare](#)

Principiu
Generalități
Localuri și echipamente
Fabricație și controlul calității

[Anexa 11 Sisteme computerizate](#)

Principiu
Personal
Validare
Sistem

[Anexa 12 Utilizarea radiațiilor ionizante în fabricația medicamentelor](#)

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

Anexa 13 Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

Principiu
Glosar
Managementul calității
Personal
Localuri și echipamente
Documentație
 Comandă
 Formula de fabricație și instrucțiunile de procesare
 Instrucțiuni de ambalare
 Înregistrările procesării, testării și ambalării seriei
 Specificații și instrucțiuni
 Specificațiile medicamentului
Fabricația
 Ambalare
 Codul de randomizare
 Etichetare
 Materiale de ambalare
 Operații de fabricație
 Operații de codificare
 Principii aplicabile produsului de referință
Controlul calității
Eliberarea seriilor
Contractul de fabricație și de control
Transportul
Reclamații
Retrageri și returnări
 Retrageri
 Returnări
Distrugere

Anexa 14 Fabricația medicamentelor derivate din sânge și plasmă umane

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

[Anexa 15 Calificarea și validarea](#)

- Principiu
- Generalități
- Organizarea și planificarea calificării și validării
- Documente, inclusiv PSV
- Etapele de calificare a echipamentelor, facilităților, clădirilor și sistemelor
- Recalificarea
- Validarea procesului
- Verificarea transportului
- Validarea ambalării
- Calificarea utilităților
- Validarea metodelor de testare
- Validarea curățării
- Controlul schimbărilor
- Glosar

[Anexa 16 Certificarea de către o persoană calificată și eliberarea seriei](#)

- Domeniu
- Principii generale
- Introducere
- 1. Procesul de certificare
- 2. Încrederea în evaluarea BPF efectuată de părți terțe (de ex. audituri)
- 3. Tratarea deviațiilor neașteptate
- 4. Eliberarea unei serii
- 5. Glosar

[Anexa 17 Eliberarea parametrică](#)

- Principiu
- Eliberarea parametrică
- Eliberarea parametrică pentru medicamente sterile
- Glosar

Anexa 19 Probe de referință și contraprobe

Scop

Principiu

Durata de păstrare

Cantitatea probelor de referință și contraprobelor

Condiții de păstrare

Acorduri scrise

Probe de referință-aspecte generale

Contraprobe-aspecte generale

Probe de referință și contraprobe pentru produsele importate/distribuite paralel

Probe de referință și contraprobe în cazul închiderii fabricantului

GLOSAR

PARTEA I

CERINȚE DE BAZĂ PENTRU MEDICAMENTE

Principiu

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

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

Pentru a atinge în mod sigur acest obiectiv privind calitatea, unitatea de fabricație trebuie să posede un sistem de asigurarea calității¹ corect conceput și pus în practică, care include conceptele referitoare la Buna practică de fabricație și Managementul riscului în domeniul calității. Acest sistem trebuie să beneficieze de o documentare completă iar eficacitatea sa trebuie monitorizată. Toate componentele sistemului de asigurarea calității trebuie să aibă resurse adecvate, personal competent, localuri, echipamente și facilități corespunzătoare și suficiente.

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

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

Asigurarea calității¹

¹ Cap. 7 din Ordinul ministrului sănătății publice 905/2006 prevede ca fabricanții să stabilească și să implementeze un sistem eficient de asigurare a calității în domeniul farmaceutic. Termenul "sistem de calitate în domeniul farmaceutic" este utilizat în acest capitol pentru consecvență cu terminologia ghidului Q10 al Conferinței Internaționale pentru Armonizare (International Conference for Harmonization = ICH). În sensul acestui capitol, cei 2 termeni pot fi considerați interschimbabili.

- 1.1 Asigurarea calității este un concept larg care cuprinde toate aspectele care, individual sau colectiv, pot influența calitatea unui produs; reprezintă un ansamblu de măsuri care urmăresc obținerea de produse a căror calitate să corespundă scopului pentru care au fost concepute. Prin urmare, asigurarea calității încorporează Buna practică de fabricație.

- 1.2. BPF se aplică în toate etapele duratei de viață, de la fabricația medicamentelor pentru investigație clinică, transferul tehnologic, fabricația comercială, până la dispariția de pe piață a medicamentului. Cu toate acestea, sistemul de calitate în domeniul farmaceutic poate fi extins la etapa de dezvoltare farmaceutică, conform ghidului ICH Q10 care, deși optional, trebuie să faciliteze inovația și îmbunătățirea continuă și să întărească legătura între dezvoltarea farmaceutică și activitățile de fabricație. Ghidul ICH Q 10 este inclus în Partea a III-a a Ghidului BPF și poate fi utilizat pentru a suplimenta conținutul acestui capitol.

- 1.3 Mărimea și complexitatea activităților 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 și utilizarea instrumentelor adecvate. Deși unele aspecte ale sistemului se pot adresa întregii companii, iar altele pot fi specific unui singur loc de fabricație, eficacitatea sistemului se demonstrează, de regulă, la locul de fabricație.

- 1.4 Un sistem de calitate în domeniul farmaceutic corespunzător fabricației medicamentelor trebuie să asigure următoarele:
 - i. obținerea medicamentelor prin conceperea, planificarea, implementarea, menținerea și îmbunătățirea continuă a unui sistem care duce la obținerea de produse care au caracteristicile de calitate corespunzătoare;
 - ii. cunoașterea procesului și a produsului în toate etapele duratei de viață;
 - iii. medicamentele sunt concepute și dezvoltate în conformitate cu cerințele Bunei practici de fabricație;

- iv. descrierea clară a operațiilor de producție și control și respectarea Bunei practici de fabricație;
- v. definirea clară a responsabilităților manageriale;
- vi. existența unor prevederi privind fabricarea, aprovizionarea și folosirea materiilor prime și materialelor de ambalare corecte, selecția și monitorizarea furnizorilor și verificarea faptului că fiecare livrare se încadrează în lanțul de aprovizionare aprobat;
- vii. existența unor proceduri care să asigure managementul activităților contractate în exterior;
- viii. stabilirea și menținerea controlului prin dezvoltarea și utilizarea sistemelor eficiente de monitorizare și control al performanței procesului și al calității produsului;
- ix. eliberarea seriei și investigarea deviațiilor sunt realizate cu luarea în considerare a rezultatelor monitorizării produsului și proceselor; aceste rezultate se au în vedere și pentru aplicarea măsurilor preventive cu scopul de a evita eventualele deviații care ar putea apărea;
- x. efectuarea tuturor controalelor necesare pentru produse intermediare, efectuarea controalelor în proces și a tuturor validărilor;
- xi. îmbunătățirea continuă este facilitată prin implementarea îmbunătățirilor adecvate în domeniul calității, conform cunoștințelor privind produsul și procesele;
- xii. se iau măsuri pentru evaluarea în avans a schimbărilor planificate și aprobarea lor înainte de implementare, ținând cont de notificarea și aprobarea, după caz, a autorității de reglementare în domeniul medicamentului;
- xiii. evaluarea oricărei schimbări, după implementare, pentru a confirma că obiectivele în domeniul calității au fost îndeplinite și că nu a existat un impact negativ neintenționat asupra calității produsului;
- xiv. se realizează analiza cauzei la un nivel adecvat, în cazul investigației deviațiilor, neconformităților suspectate ale produselor și altor probleme; acest nivel se poate stabili utilizând principiile de management al riscului în domeniul calității. Atunci când cauza (cauzele) reală(e) nu poate fi identificată, trebuie să se acorde atenție

stabilirii și tratării cauzei (cauzelor) cea (cele) mai probabilă(e). Atunci când se suspectează sau se identifică eroarea umană drept cauză, aceasta trebuie justificată ținând cont ca erorile de proces, de procedură sau de sistem să nu fi fost trecute cu vederea, dacă au existat. Măsurile corective și/sau preventive adecvate (CAPA) trebuie identificate și aplicate ca răspuns la investigații. Eficacitatea acestor acțiuni trebuie monitorizată și evaluată, conform principiilor de management al riscului în domeniul calității.

- xv. interdicția vânzării sau distribuirii medicamentelor înainte ca persoana calificată să certifice că fiecare serie de producție a fost fabricată și controlată conform cerințelor din autorizația de punere pe piață și conform oricăror alte reglementări referitoare la producția, controlul și eliberarea medicamentelor;
- xvi. luarea măsurilor corespunzătoare astfel încât depozitarea, expedierea și manipularea ulterioară a medicamentelor să se realizeze în condiții care să asigure pe cât posibil menținerea calității acestora pe perioada de valabilitate;
- xvii. existența unei proceduri de autoinspecție și/sau audit de calitate care evaluează în mod regulat aplicarea și 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 și că rolurile, responsabilitățile și autoritățile sunt definite, comunicate și implementate în întreaga organizație. Conducerea managerială de la cel mai înalt nivel și participarea sa activă la sistemul de calitate în domeniul farmaceutic sunt esențiale. Conducerea trebuie să asigure susținerea și angajamentul personalului de la toate nivelurile și locurile de fabricație din organizație, față 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 funcționarea sistemului de calitate în domeniul farmaceutic, pentru a identifica modalitățile de îmbunătățire continuă a produselor, proceselor și sistemului însuși.

- 1.7 Sistemul de calitate în domeniul farmaceutic trebuie să fie definit și documentat. Trebuie creat un Manual al Calității sau o documentație echivalentă, care să conțină o descriere a sistemului de management al calității, inclusiv responsabilitățile manageriale.

Buna practică de fabricație pentru medicamente (BPF)

- 1.8 Buna practică de fabricație (BPF) este acea parte a managementului calității care garantează că produsele sunt fabricate și controlate în mod consecvent conform cu standarde de calitate adecvate utilizării lor și conform cerințelor autorizației de punere pe piață, cerințelor autorizației de studiu clinic sau ale specificației produsului. BPF se aplică atât producției cât și controlului calității.

Cerințele fundamentale ale BPF sunt următoarele:

- i. definirea clară a proceselor de fabricație și revizuirea lor sistematică în acord cu experiența dobândită, astfel încât acestea să poată asigura fabricarea în mod consecvent a medicamentelor de calitate cerută și care să corespundă specificațiilor lor;
- ii. validarea etapelor critice ale procesului de fabricație și a schimbărilor semnificative ale acestuia;
- iii. asigurarea tuturor mijloacelor necesare pentru aplicarea BPF și anume:
 - personal calificat și instruit în mod corespunzător;
 - localuri și spații adecvate;
 - echipamente și întreținere corespunzătoare;
 - materiale, recipiente și etichete corespunzătoare;
 - proceduri și instrucțiuni aprobate, în conformitate cu sistemul de calitate în domeniul farmaceutic;
 - depozitarea și transportul corespunzătoare;
- iv. redactarea clară, fără ambiguități și utilizând formulări imperative, a instrucțiunilor și procedurilor aplicabile în mod specific facilităților respective;

- v. respectarea procedurilor și instruirea operatorilor în acest sens;
- vi. înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare a tuturor rezultatelor din toate etapele procesului de fabricație, evidențiindu-se în acest mod respectarea riguroasă a procedurilor și instrucțiunilor, astfel încât produsul obținut să corespundă calitativ și cantitativ specificațiilor;
- vii. înregistrarea și investigarea completă a oricărei deviații semnificative, pentru a determina cauza, și implementarea acțiunilor corective și preventive adecvate;
- viii. documentele de fabricație și de distribuție trebuie să oglindească fidel istoricul complet al unei serii; acestea trebuie să fie păstrate într-o formă completă și ușor accesibilă;
- ix. distribuția (angro) medicamentelor în condiții care să micșoreze riscul privind calitatea lor și cu respectarea Bunei Practici de Distribuție;
- x. existența unui sistem de retragere a oricărei serii de produs, de la vânzare sau distribuție;
- xi. examinarea reclamațiilor privind medicamentele fabricate, investigarea cauzelor neconformităților de calitate și luarea măsurilor adecvate, atât în ceea ce privește produsul necorespunzător reclamat, cât și pentru prevenirea repetării neconformității.

Controlul calității

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

Cerințele fundamentale pentru controlul calității sunt:

- i. existența facilităților adecvate, a unui personal instruit și a procedurilor aprobate pentru: prelevarea probelor, testarea materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare, vrac și finite și,

- unde este cazul, pentru monitorizarea condițiilor de mediu, conform BPF;
- ii. prelevarea de către personalul departamentului de control al calității, conform metodelor aprobate, a probelor de materii prime, de materiale de ambalare, de produse intermediare, vrac și finite;
 - iii. validarea metodelor de testare;
 - iv. înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare, astfel încât să fie dovedită efectuarea reală a operațiilor de prelevare, verificare și testare; orice deviație trebuie înregistrată și investigată complet;
 - v. respectarea pentru produsele finite a compoziției calitative și cantitative de substanțe active înscrise în autorizația de punere pe piață sau în autorizația de studiu clinic; produsele finite trebuie să aibă puritatea cerută și să fie corect ambalate și etichetate;
 - vi. păstrarea înregistrării rezultatelor de la testarea materiilor prime, produselor intermediare, vrac și finite, a materialelor de ambalare, trebuie să se facă în conformitate cu prevederile specificațiilor de calitate; evaluarea produsului necesită parcurgerea și evaluarea documentelor de fabricație, precum și evaluarea deviațiilor de la procedurile stabilite;
 - vii. interdicția vânzării sau distribuirii seriilor de medicamente înainte ca persoana calificată să certifice calitatea acestora în conformitate cu autorizațiile relevante și cu Anexa 16;
 - viii. obligativitatea păstrării probelor de referință, în cantitate suficientă, din materiile prime și din produsele finite, conform Anexei 19, care să permită o examinare ulterioară, dacă este necesar; probele de referință din produsul finit se păstrează în ambalajul final.

Analiza calității produsului

- 1.10 Trebuie să se efectueze, periodic, cu regularitate, analiza calității tuturor produselor autorizate, inclusiv a produselor destinate numai exportului, în scopul verificării consistenței procesului existent, corectitudinii specificațiilor curente, atât pentru materiile prime cât și pentru produsul

finit, pentru a sesiza orice tendință și pentru a identifica modalitățile de îmbunătățire a produsului și procesului.

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

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

xii. o evaluare a contractelor/acordurilor tehnice, cum sunt definite în Capitolul 7, pentru a garanta că acestea sunt actualizate.

1.11 Fabricantul și deținătorul autorizației de punere pe piață, dacă acesta este diferit, trebuie să evalueze rezultatele acestei analize și să decidă dacă sunt necesare acțiuni corective, preventive sau revalidări, în conformitate cu sistemul de calitate în domeniul farmaceutic. Trebuie să existe proceduri generale pentru efectuarea și evaluarea acestor acțiuni, iar eficacitatea lor se verifică în timpul autoinspecțiilor. Analiza calității poate fi grupată pentru tipuri de produse, de exemplu: forme solide dozate, forme lichide dozate, produse sterile etc. atunci când se justifică științific.

În cazul în care deținătorul autorizației de punere pe piață nu este fabricantul, trebuie să existe un contract/acord tehnic între diferitele părți care să definească responsabilitățile fiecăreia în ceea ce privește efectuarea analizei calității.

Managementul riscului în domeniul calității

1.12 Managementul riscului în domeniul calității este un proces sistematic pentru evaluarea, controlul, comunicarea și re-examinarea riscurilor asupra calității medicamentului. Se poate aplica atât prospectiv cât și retrospectiv.

1.13 Sistemul de management al riscului în domeniul calității trebuie să asigure că:

i. evaluarea riscului în domeniul calității se bazează pe cunoștințe științifice, pe experiența acumulată referitoare la proces și, în cele din urmă, conduce la protecția pacientului;

ii. nivelul de efort, caracterul oficial și documentarea procesului de management al riscului în domeniul calității este proporțional cu nivelul riscului;

Exemple ale proceselor și aplicațiilor managementului riscului în domeniul calității pot fi găsite printre altele în documentul ICH Q9, care este inclus în Partea a III-a acestui Ghid.

CAPITOLUL 2 PERSONALUL***Principiu***

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

Generalități

- 2.1 Fabricantul trebuie să dispună de personal în număr suficient, cu calificarea și experiența practică necesare. Conducerea superioară trebuie să stabilească și să furnizeze resursele necesare corespunzătoare (umane, financiare, materiale, facilități și echipamente) pentru a implementa și menține sistemul de management al calității și pentru a îmbunătăți continuu eficacitatea acestuia. Trebuie stabilite responsabilități individuale care să fie limitate, astfel încât să nu fie prezente nici un risc pentru calitate.
- 2.2 Fiecare fabricant trebuie să aibă stabilită organigrama unității de fabricație, în care relațiile dintre șefii de Producție, Controlul calității și, după caz, șeful de Asigurarea calității sau unitatea de calitate la care se face referire la punctul 2.5, și Persoana (persoanele) calificată(e) să fie evidențiate în structura ierarhică.
- 2.3 Membrii personalului din posturile cheie trebuie să aibă îndatoriri specifice, detaliate, înscrise în fișa postului și autoritatea necesară pentru a-și putea exercita responsabilitățile. Îndatoririle acestora pot fi delegate unor înlocuitori desemnați, cu un nivel de calificare adecvat. Nu trebuie să existe lipsuri sau suprapuneri nejustificate în responsabilitățile personalului care se ocupă cu aplicarea bunei practici de fabricație.

2.4. Conducerea superioară are responsabilitatea finală de a asigura existența unui sistem de management al calității eficiente, pentru realizarea obiectivelor privind calitatea și de a asigura că rolurile, responsabilitățile și autoritățile sunt definite, comunicate și implementate în întreaga organizație. Conducerea superioară trebuie să stabilească o politică în domeniul calității care să descrie intențiile generale și orientarea companiei în domeniul calității și trebuie să asigure, de continuitate, adecvarea și eficacitatea sistemului de management al calității, precum și conformitatea cu BPF, prin participarea la analiza efectuată de management.

Personalul cheie

2.5 Conducerea superioară trebuie să numească personalul cheie, care include șeful producției, șeful controlului calității și, dacă cel puțin una din aceste persoane nu este responsabilă cu sarcinile descrise în art. 769 din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVIII - Medicamentul, un număr adecvat de persoane calificate desemnate în acest scop. Posturile cheie trebuie să fie ocupate de personal cu normă întreagă. Șefii producției și controlului calității trebuie să fie independenți unul față de celălalt. În unitățile mari poate fi necesar să se delege anumite funcții citate la punctele 2.7, 2.8 și 2.9. Suplimentar, în funcție de mărimea și structura organizațională a companiei, poate fi numit, separat, un șef de Asigurarea calității sau un șef al Unității de calitate. Când această funcție există, unele dintre responsabilitățile descrise la 2.7, 2.8 și 2.9 sunt împărțite cu șeful Controlului calității și șeful Producției și, prin urmare, conducerea superioară trebuie să asigure definirea rolurilor, responsabilităților și autorităților.

2.6. Sarcinile persoanei/persoanelor calificate descrise pe larg în art. 769 din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVIII - 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

și testată/verificată în acord cu legislația națională și autorizația de punere pe piață²;

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 puțin a tuturor substanțelor active și a oricăror altor teste sau verificări necesare pentru asigurarea calității medicamentelor conform cerințelor autorizației de punere pe piață; Persoana Calificată trebuie să certifice într-un registru sau document echivalent, pe măsură ce operațiile sunt efectuate și înainte de orice eliberare, că fiecare serie de produs îndeplinește cerințele prevăzute în art. 769 din Legea nr. 95/2006.

Persoanele responsabile cu aceste sarcini trebuie să îndeplinească cerințele de calificare prevăzute de art. 767 al Legii nr. 95/2006 și trebuie să fie permanent și continuu la dispoziția deținătorului autorizației de fabricație pentru a-și îndeplini responsabilitățile.

Responsabilitățile Persoanei calificate pot fi delegate, dar numai unei/unor alte persoane calificate.

Anexa 16 conține un ghid privind rolul Persoanei calificate.

2.7 Șeful producției are, în general, următoarele responsabilități:

- i. să se asigure că produsele sunt fabricate și depozitate în concordanță cu documentația adecvată, în vederea obținerii calității cerute;
- ii. să aprobe instrucțiunile cu privire la operațiile de fabricație și să asigure stricta lor aplicare;
- iii. să se asigure că înregistrările referitoare la fabricație sunt verificate și semnate de o persoană autorizată;
- iv. să verifice întreținerea departamentului său, a localurilor și echipamentelor;
- v. să se asigure că sunt efectuate validările corespunzătoare;

² În conformitate cu art. 769 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 piață în România, însoțite de rapoartele de control semnate de persoana calificată.

- vi. să se asigure că instruirea necesară, inițială și continuă a personalului din departamentul său este efectuată și este adaptată necesităților.

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

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

Alte îndatoriri privind controlul calității sunt rezumate în Capitolul 6.

2.9 Șefii producției și controlului calității și, când este necesar, șeful Asigurării calității sau al Unității de calitate au unele responsabilități comune referitoare la calitate. Acestea pot include următoarele:

- i. autorizarea procedurilor scrise și altor documente, incluzând modificările;
- ii. monitorizarea și controlul mediului înconjurător fabricației;
- iii. igiena locului de fabricație;
- iv. validarea de proces;
- v. instruirea;
- vi. aprobarea și monitorizarea furnizorilor de materiale;

- vii. aprobarea și monitorizarea fabricanților care lucrează sub contract, precum și a altor furnizori de servicii în legătură cu BPF;
- viii. stabilirea și verificarea condițiilor de depozitare a materialelor și a produselor;
- ix. păstrarea înregistrărilor;
- x. verificarea respectării cerințelor buneii practici de fabricație;
- xi. inspecția, investigarea și prelevarea probelor în vederea verificării factorilor care pot influența calitatea produsului;
- xii. participarea la analiza efectuată de management privind realizarea proceselor, calitatea produsului și a sistemului de management al calității și susținerea îmbunătățirii continue;
- xiii. Să se asigure că există o comunicare oportună și eficace, pentru a informa conducerea ierarhică referitor la problemele de calitate.

Instruire

- 2.10 Fabricantul trebuie să asigure instruirea întregului personal care își desfășoară activitatea în zonele de producție, de depozitare sau în laboratoarele de control (incluzând personalul tehnic, de întreținere și de curățenie) și a oricăror alte persoane care, prin activitatea lor, ar putea influența calitatea produselor.
- 2.11 Personalul nou angajat, pe lângă instruirea de bază, teoretică și practică, privind sistemul de management al calității și buna practică de fabricație, trebuie să fie instruit adecvat în privința îndatoririlor care îi revin. De asemenea, instruirea trebuie să fie continuă și eficacitatea ei practică trebuie să fie evaluată periodic. Programele de instruire, aprobate de șeful producției sau de șeful controlului calității, după caz, trebuie să fie disponibile. Înregistrările instruirilor trebuie să fie păstrate.
- 2.12 Personalul care lucrează în zonele cu risc de contaminare, de exemplu zonele curate sau zonele unde sunt manipulate materiale puternic

active, toxice, cu potențial infecțios sau sensibilizant, trebuie să beneficieze de o instruire specifică.

- 2.13 Vizitatorii sau personalul neinstruit nu trebuie să intre în zonele de producție și de control al calității; dacă acest lucru nu poate fi evitat, aceștia trebuie să fie informați, în prealabil, despre practicile de igienă, îmbrăcămintea de protecție necesară și să fie îndeaproape supravegheați.
- 2.14 Sistemul de asigurare a calității în domeniul farmaceutic și toate măsurile capabile să îmbunătățească înțelegerea și 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 cerințe din unitatea de fabricație. Ele trebuie să includă proceduri referitoare la starea de sănătate, practicile de igienă și de îmbrăcămintă a personalului. Aceste proceduri trebuie să fie înțelese și respectate strict de către fiecare persoană ale cărei îndatoriri sunt legate de zonele de producție și de control. Programele de igienă trebuie să fie susținute de către conducerea unității de producție și discutate pe larg în timpul instruirilor.
- 2.16 Este obligatorie examinarea medicală a personalului la angajare. Fabricantul are responsabilitatea de a avea instrucțiuni clare, care să garanteze că problemele de sănătate care pot afecta calitatea produselor vor fi aduse la cunoștință fabricantului. După prima examinare medicală trebuie efectuate examinări ulterioare ori de câte ori este necesar, în vederea protejării fabricației și sănătății personalului.
- 2.17 Trebuie luate toate măsurile practice posibile care să asigure că în fabricarea medicamentelor nu este angajată nici o persoană afectată de o boală infecțioasă sau având leziuni deschise pe suprafața expusă a corpului.

- 2.18 Orice persoană care intră în zonele de fabricație trebuie să poarte îmbrăcăminte de protecție adecvată operațiilor care se efectuează.
- 2.19 Sunt interzise: mâncatul, băutul, mestecatul, fumatul sau depozitarea de alimente, băutură, țigări, medicație personală în zonele de fabricație sau de depozitare. În general, trebuie să fie interzisă orice practică neigienică în interiorul zonelor de fabricație sau în orice altă zonă unde produsul poate fi afectat.
- 2.20 Trebuie evitat contactul direct între mâinile operatorilor și produsul expus, precum și contactul cu orice parte a echipamentului care vine în contact direct cu produsul.
- 2.21 Personalul trebuie instruit să folosească instalațiile sanitare pentru spălarea mâinilor.
- 2.22 Orice cerințe specifice referitoare la fabricarea unor grupe speciale de produse, de exemplu preparatele sterile, sunt descrise în anexe.

Consultanți

- 2.23. Consultanții trebuie să aibă pregătire, instruire și experiență adecvate, pentru a oferi consultanță în domeniul pentru care sunt contractați.

Pentru fiecare consultant, trebuie să se păstreze înregistrări privind numele, adresa, calificările și tipul de serviciu furnizat.

Principiu

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

Localuri

Generalități

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

calității nu trebuie să fie folosite ca locuri de trecere pentru personalul care nu lucrează acolo.

Zona de fabricație

3.6 În cazul tuturor produselor, contaminarea încrucișată trebuie prevenită prin proiectarea și utilizarea adecvată a clădirilor în care se realizează fabricația. Măsurile de prevenire a contaminării încrucișate trebuie să fie proporționale cu riscurile. Pentru a evalua și controla riscurile, trebuie utilizate principiile de management al calității în domeniul riscului.

În funcție de nivelul de risc, pentru a controla riscul pe care îl prezintă anumite medicamente, poate fi necesar să se dedice localuri și echipamente pentru operații de fabricație și/sau ambalare.

Când un medicament prezintă riscuri, sunt necesare clădiri dedicate pentru fabricație, deoarece:

- i. riscul nu poate fi controlat adecvat prin măsuri tehnice sau organizatorice;
- ii. datele științifice obținute la evaluarea toxicologică nu susțin un risc controlabil (de ex. potențialul alergen 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 și în Anexele 2, 3, 4, 5 și 6.

3.7 Este preferabil ca localurile să fie amplasate astfel încât să permită efectuarea fabricației în ordinea logică a etapelor de fabricație și a nivelurilor de curățenie impuse.

3.8 Spațiile destinate fabricației și depozitării în timpul fabricației trebuie să permită amplasarea în ordine și în mod logic a echipamentelor și a materialelor, astfel încât să se reducă la minim riscurile de confuzie între diferite medicamente sau între constituenții acestora, să se evite

Capitolul 3 Localurile și echipamentele

contaminarea încrucișată și să se reducă la minim riscul omiterii sau aplicării incorecte a unei etape de fabricație sau de control.

- 3.9 Când materiile prime, materialele de ambalare primară, produsele intermediare sau produsele vrac sunt în contact direct cu mediul înconjurător, suprafețele interioare (pereți, plafoane și pardoseli) trebuie să fie netede, lipsite de fisuri sau crăpături și nu trebuie să elibereze particule; ele trebuie să permită o curățare ușoară și eficientă și, unde este necesară, dezinfecția.
- 3.10 Conductele, instalațiile de iluminat, de ventilație și alte instalații trebuie să fie proiectate și situate astfel încât să se evite formarea de locuri greu accesibile, dificil de curățat. Ele trebuie să permită, pe cât posibil, întreținerea lor din afara zonei de fabricație.
- 3.11 Canalele de evacuare trebuie să fie de mărime adecvată și să fie prevăzute cu sifoane anti-retur. Canalele deschise trebuie să fie evitate, pe cât posibil, dar, dacă este necesar, trebuie să fie puțin adânci pentru a permite curățarea și dezinfecția.
- 3.12 Zonele de fabricație trebuie să fie eficient ventilate, cu facilități de control al aerului (incluzând: temperatura și, unde este necesar, umiditatea și filtrarea) adecvate atât produselor manipulate, operațiilor efectuate în interior cât și mediului exterior.
- 3.13 Cântărirea materiilor prime trebuie să se efectueze de obicei într-o cameră de cântărire separată, destinată acestui scop.
- 3.14 În cazurile când se eliberează praf (de ex. prelevare de probe, cântărire, amestecare și operații de prelucrare, ambalare a produselor uscate) trebuie luate măsuri speciale pentru evitarea contaminării încrucișate și ușurarea curățeniei.

- 3.15 Localurile pentru ambalarea medicamentelor trebuie să fie special proiectate și realizate astfel încât să se evite amestecările și contaminarea încrucișată.
- 3.16 Zonele de fabricație trebuie să fie bine iluminate, în mod deosebit atunci când se efectuează controale vizuale pe flux.
- 3.17 Controalele în proces pot să se efectueze în zonele de fabricație, cu condiția să nu implice nici un risc pentru fabricație.

Zone de depozitare

- 3.18 Zonele de depozitare trebuie să fie de capacitate adecvată pentru a permite păstrarea în ordine a diferitelor categorii de materiale și produse: materii prime și materiale de ambalare, produse intermediare, vrac și finite, produse în carantină, eliberate, respinse, returnate sau retrase.
- 3.19 Zonele de depozitare trebuie să fie concepute sau adaptate astfel încât să se asigure condiții bune de păstrare. În mod deosebit, ele trebuie să fie curate și uscate și cu o temperatură menținută în limite acceptabile. Când sunt necesare condiții speciale de păstrare (de exemplu temperatură, umiditate), acestea trebuie să fie asigurate, controlate și verificate.
- 3.20 Zonele de recepție și de expediție trebuie să asigure protecția materialelor și a produselor față de intemperii. Zonele de recepție trebuie să fie proiectate și dotate corespunzător pentru a permite, dacă este necesar, curățirea recipientelor cu materiale, înaintea depozitării lor.
- 3.21 În situația în care carantina este asigurată prin depozitare în zone separate, ele trebuie să fie clar marcate și în aceste zone nu este admis decât personal autorizat. Oricare alt sistem, care înlocuiește carantina fizică, trebuie să ofere o siguranță echivalentă.

- 3.22 În mod normal, prelevarea probelor de materii prime trebuie să se efectueze într-o zonă separată. Dacă prelevarea probelor este efectuată în zona de depozitare, această operație trebuie să se facă astfel încât să se evite contaminarea sau contaminarea încrucișată.
- 3.23 Trebuie să se asigure zone separate pentru depozitarea produselor sau materialelor respinse, retrase sau returnate.
- 3.24 Materialele și produsele puternic active trebuie să fie depozitate în zone sigure.
- 3.25 Materialele de ambalare imprimate sunt considerate elemente critice pentru conformitatea medicamentelor și trebuie să fie depozitate în condiții de maximă securitate.

Zone de control al calității

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

3.29 Cerințe speciale se impun în laboratoarele în care se lucrează cu substanțe cu proprietăți deosebite, ca de exemplu probe biologice sau radioactive.

Zone anexe

3.30 Camerele de odihnă trebuie să fie separate de celelalte zone.

3.31 Vestiarele și grupurile sanitare trebuie să fie ușor accesibile și adecvate numărului de utilizatori. Grupurile sanitare nu trebuie să comunice direct cu zonele de fabricație sau cu zonele de depozitare.

3.32 Atelierele de întreținere trebuie să fie izolate, pe cât posibil, de zonele de fabricație. Ori de câte ori sunt păstrate piese și ustensile în zona de fabricație, acestea trebuie să fie ținute în camere sau dulapuri destinate acestui scop.

3.33 Vivariul trebuie să fie bine izolat de celelalte zone, cu intrare separată (accesul pentru animale) și cu facilități de tratare a aerului.

Echipamente

3.34 Echipamentul de fabricație trebuie să fie proiectat, instalat și întreținut astfel încât să corespundă scopului propus.

3.35 Operațiile de reparație și de întreținere nu trebuie să prezinte niciun risc pentru calitatea produselor.

3.36 Echipamentul de fabricație trebuie să fie proiectat astfel încât să permită o curățare ușoară și completă. Acesta trebuie să fie curățat conform unor proceduri detaliate și scrise și trebuie păstrat numai curat și uscat.

- 3.37 Echipamentul de spălat și de curățat trebuie să fie ales și folosit astfel încât să nu constituie o sursă de contaminare.
- 3.38 Echipamentul trebuie astfel instalat încât să se evite orice risc de eroare sau contaminare.
- 3.39 Echipamentul de fabricație nu trebuie să prezinte nici un risc pentru produse. Părțile echipamentului de fabricație care vin în contact cu produsul nu trebuie să reacționeze cu acesta, să cedeze sau să absoarbă impurități astfel încât să afecteze calitatea produsului și, astfel, să prezinte vreun risc.
- 3.40 Pentru operațiile de fabricație și de control trebuie să fie disponibile balanțe și echipament de măsurare, în domeniul și de precizia adecvată.
- 3.41 Echipamentul de măsurare, de cântărire, de înregistrare și de control trebuie să fie calibrat și verificat la intervale definite prin metode corespunzătoare. Înregistrările corespunzătoare acestor teste trebuie să fie păstrate.
- 3.42 Conductele fixe trebuie să fie clar etichetate, indicându-se vehiculul și, unde este cazul, sensul de curgere.
- 3.43 Conductele de apă distilată și deionizată și, unde este necesar, alte conducte de apă trebuie să fie dezinfectate conform unor proceduri scrise care să detalieze limitele de acțiune pentru contaminarea microbiologică și măsurile care trebuie luate.
- 3.44 Echipamentul defect trebuie să fie îndepărtat din zonele de fabricație și de control, dacă este posibil, sau cel puțin să fie clar etichetat ca defect.

CAPITOLUL 4 DOCUMENTAȚIA***Principiu***

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

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

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

Documentație cerută de BPF (pe tipuri):

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

Instrucțiuni (indicații, cerințe)

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

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

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

Protocoalele furnizează instrucțiuni pentru efectuarea și înregistrarea anumitor operații

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

Înregistrări/rapoarte

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

CertIFICATELE DE ANALIZĂ furnizează un rezumat al rezultatelor testării probelor de produse sau materiale³ împreună cu evaluarea conformității cu o anumită specificație.

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

Generarea și controlul documentației

4.1 Toate tipurile de documente trebuie definite și respectate. Cerințele se aplică în mod egal pentru toate tipurile de medii de stocare a documentelor. Sistemele complexe trebuie înțelese, bine documentate,

³ În mod alternativ, certificarea se poate baza, parțial sau în totalitate, pe evaluare de date în timp real (rapoarte rezumat și ale excepțiilor) din tehnologii analitice de proces (TAP) legate de serii, parametri sau valori conform dosarului de autorizare de punere pe piață aprobat.

validate și să dispună de sisteme adecvate de control. Multe documente (instrucțiuni și/sau înregistrări) pot exista în formă hibridă, de exemplu pot conține elemente în format electronic, precum și alte elemente pe format de hârtie. Relațiile dintre documente standard, copii oficiale, date și înregistrări, precum și măsurile de control aferente trebuie definite atât pentru sistemele omogene cât și pentru cele hibride. Pentru documentele electronice cum ar fi șabloane, formulare și documente standard trebuie stabilite controale adecvate, astfel încât să se asigure integritatea înregistrării pe toată perioada păstrării sale.

- 4.2 Documentele trebuie să fie concepute, pregătite, revizuite și distribuite cu grijă; trebuie să corespundă cu părțile relevante ale specificației produsului și ale dosarelor de autorizare de fabricație și de punere pe piață. Reproducerea documentelor de lucru din documentele standard nu trebuie să permită introducerea unor erori ca urmare a procesului de reproducere.
- 4.3 Documentele care conțin instrucțiuni trebuie să fie aprobate, semnate și datate de persoane competente și autorizate. Documentele trebuie să aibă un conținut care să nu fie ambiguu și să fie unic identificate. Data intrării lor în vigoare trebuie definită.
- 4.4 Documentele conținând instrucțiuni trebuie să fie prezentate într-un mod ordonat și trebuie să fie ușor de verificat. Stilul și limbajul folosit în documente trebuie să fie adecvat utilizării sale. Documentele reproduse trebuie să fie clare și ușor de citit. Reproducerea documentelor de lucru din documentele standard nu trebuie să permită nicio eroare. Procedurile Standard de Operare, Instrucțiunile și Metodele de Lucru trebuie scrise într-un stil imperativ în ceea ce privește obligativitatea lor.
- 4.5 Documentele din cadrul sistemului de management al calității trebuie să fie revizuite cu regularitate și actualizate.
- 4.6 Documentele nu trebuie să fie scrise de mână; totuși, când documentele necesită introduceri de date, spațiul rezervat acestor date trebuie să fie suficient.

Buna Practică privind Documentația

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

Păstrarea documentelor

- 4.10. Trebuie să se stabilească cu claritate ce înregistrări sunt legate de fiecare activitate de fabricație și unde sunt păstrate aceste înregistrări. Trebuie să existe controale de securitate care să asigure integritatea înregistrărilor pe toată perioada lor de valabilitate; aceste controale trebuie validate dacă este cazul.
- 4.11 Cerințe specifice se aplică documentației privind seria de fabricație, care trebuie păstrată un an după data de expirare a seriei respective sau cel puțin cinci ani după certificarea seriei de către Persoana Calificată, oricare dintre aceste perioade este mai lungă. Pentru medicamente de investigație clinică, documentația referitoare la seria de fabricație trebuie păstrată pentru cel puțin cinci ani după finalizarea sau întreruperea oficială a ultimului studiu clinic în care seria a fost utilizată. Alte cerințe privind perioada de păstrare a documentelor pot fi descrise în legislația națională în relație cu tipuri specifice de produse (de ex. medicamente pentru terapii avansate) și pot prevedea ca anumite documente să fie păstrate pentru perioade mai lungi.
- 4.12 Pentru alte tipuri de documente, perioada de păstrare va depinde de tipul de activitate pe care acele documente o susțin. Documentația

critică, inclusiv datele primare (de exemplu cele referitoare la validare sau studii de stabilitate) care stau la baza informațiilor din autorizația de punere pe piață trebuie păstrate pe toată perioada valabilității autorizației. Se poate considera acceptabilă eliminarea anumitor documente (de exemplu date primare care stau la baza rapoartelor de validare sau de stabilitate) atunci când acele date au fost înlocuite cu un nou set de date. Trebuie să existe o justificare documentată pentru acest lucru, care trebuie să țină seama de cerințele de păstrare a documentației seriei; de exemplu, în cazul datelor de validare de proces, acestea trebuie păstrate pentru o perioadă cel puțin la fel de lungă ca și înregistrările tuturor seriilor a căror eliberare s-a făcut pe baza exercițiului de validare.

Următoarea secțiune oferă unele exemple privind documentele necesare. Sistemul de management al calității trebuie să descrie toate documentele necesare pentru a asigura calitatea produsului și siguranța pacientului.

Specificații

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

Specificații pentru materii prime și materiale de ambalare

4.14 Specificațiile pentru materii prime și materiale de ambalare primară sau imprimare trebuie să conțină sau, dacă este cazul, să facă referire la:

a) descrierea materialelor, inclusiv:

- numele folosit în unitatea de fabricație și numărul de cod intern de referință;
- referința la o monografie din Farmacopee, dacă este cazul;
- numele furnizorului aprobat și, dacă este posibil, al fabricantului original al materialului;
- o mostră din materialele de ambalare imprimate;

- b) instrucțiuni de prelevare și testare;
- c) caracteristici calitative și cantitative, cu limite de admisibilitate;
- d) condiții de depozitare și precauții;
- e) perioada maximă de depozitare înaintea reexaminării.

Specificații pentru produse intermediare și vrac

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

Specificații pentru produse finite

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

Formula de fabricație și instrucțiunile de procesare

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

4.17 Formula de fabricație trebuie să conțină:

- a) numele produsului cu codul de referință din specificația sa;
- b) o descriere a formei farmaceutice, concentrația produsului și mărimea seriei;
- c) o listă a tuturor materiilor prime care intră în fabricație, cu cantitatea fiecăreia, cu numele desemnat și codul de referință care este unic pentru acel material; se menționează orice substanță care poate să dispară în cursul fabricației;
- d) o declarație privind randamentul final estimat, cu limitele admise și randamentele intermediare relevante, dacă este cazul.

4.18 Instrucțiunile de procesare trebuie să conțină:

- a) declararea locului de procesare și a principalelor echipamente care se vor folosi;
- b) metodele sau referirea la metodele care urmează să fie folosite pentru pregătirea echipamentului critic (de exemplu curățare, asamblare, calibrare, sterilizare);
- c) verificări privind faptul că echipamentele și posturile de lucru nu mai conțin produse anterioare, documente sau materiale care nu sunt necesare în procesul planificat și faptul că echipamentele sunt curate și adecvate utilizării;
- d) instrucțiuni detaliate pentru fiecare etapă de procesare [de exemplu verificarea materialelor, pre-tratamente, secvența de adăugare a materialelor, parametrii critici de proces (timp, temperatură etc)];
- e) instrucțiuni pentru oricare controale în proces, cu limitele lor;
- f) unde este cazul, cerințele referitoare la depozitarea produselor vrac cuprinzând informații privind recipientul, etichetarea și condițiile speciale de depozitare dacă este necesar;
- g) orice precauție specială care trebuie respectată.

Instrucțiuni de ambalare

4.19 Instrucțiunile de ambalare trebuie să fie aprobate pentru fiecare produs, pentru fiecare tip și mărime de ambalaj. În mod normal acestea trebuie să conțină sau să facă referire la următoarele:

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

Înregistrări de procesare a seriei

4.20 Înregistrările de procesare a seriei trebuie să fie păstrate pentru fiecare serie procesată. Acestea trebuie să se bazeze pe părțile relevante ale formulei de fabricație și ale instrucțiunilor de procesare aprobate, în vigoare și trebuie să conțină următoarele informații:

- a) numele și numărul seriei produsului;

- b) datele și orele de începere etapelor intermediare importante și cele de încheiere a fabricației;
- c) identificarea (inițialele) operatorului(operatorilor) care a(au) efectuat fiecare etapă semnificativă a procesului și, unde este cazul, numele persoanei care a verificat aceste operații;
- d) numărul seriei și/sau numărul buletinului de analiză și cantitățile din fiecare materie primă cântărită în mod efectiv (incluzând numărul de serie și cantitatea oricărui material recuperat sau reprocesat care a fost adăugat);
- e) orice operație de procesare sau eveniment important și principalele echipamente folosite;
- f) o înregistrare a controalelor în proces și inițialele persoanelor care le-au efectuat, precum și rezultatele obținute;
- g) randamentul produsului obținut în diferitele etape relevante ale fabricației;
- h) note detaliate privind orice problemă specială, cu aprobare semnată pentru orice deviație de la formula de fabricație și instrucțiunile de procesare.
- i) aprobarea persoanei responsabile pentru operațiile de procesare.

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

Înregistrări de ambalare a seriei

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

Înregistrările de ambalare a seriei trebuie să conțină următoarele informații:

- a) numele și numărul seriei produsului;
- b) data/datele și orele operațiilor de ambalare;
- c) identificarea (inițialele) operatorului(operatorilor) care a(au) efectuat fiecare etapă semnificativă a procesului și, unde este cazul, numele persoanei care a verificat aceste operații;

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

Proceduri și înregistrări

Recepția

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

4.23 Înregistrările de recepție trebuie să conțină:

- a) numele materialului înscris pe nota de livrare și pe recipiente;
- b) numele dat materialului în unitatea de fabricație (dacă este diferit de cel prevăzut la punctul a) și/sau codul său;
- c) data recepției;
- d) numele furnizorului și numele fabricantului;

- e) numărul seriei alocat de fabricantul materiei prime sau numărul de referință;
- f) cantitatea totală și numărul de recipiente primite;
- g) numărul de serie atribuit produsului după recepția sa;
- h) orice comentariu relevant.

4.24 Etichetarea internă, carantina, depozitarea materiilor prime, materialelor de ambalare și altor materiale, după caz, trebuie să facă obiectul procedurilor scrise.

Prelevarea

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

Testarea

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

Alte documente

4.27 Trebuie să existe proceduri scrise pentru acceptarea și respingerea materialelor și produselor și, în special, pentru certificarea pentru vânzare a produsului finit de către persoana/persoanele calificată/calificate. Toate înregistrările trebuie să fie disponibile persoanei calificate. Trebuie stabilit un sistem pentru a indica observațiile speciale și orice schimbări ale datelor critice.

4.28 Trebuie păstrate înregistrări privind distribuția fiecărei serii de produs, pentru a ușura retragerea în caz de necesitate.

4.29 Trebuie să existe politici, proceduri, protocoale, rapoarte scrise și înregistrări aferente privind măsurile luate și concluziile obținute, dacă este cazul, pentru:

- validarea și calificarea proceselor, echipamentelor și sistemelor;
- instalarea echipamentelor și calibrarea lor;
- transferul tehnologic;
- întreținere, curățare și dezinfecție;
- problemele personalului, incluzând lista de semnături, instruirea privind BPF și aspectele tehnice;
- monitorizarea mediului înconjurător;
- controlul dăunătorilor;
- reclamații;
- retrageri;
- returnări;
- controlul schimbărilor;
- investigații privind deviațiile și nconformitățile ;
- audituri interne/audituri de conformitate cu BPF ;
- rezumate ale înregistrărilor (de ex. analiza calității produsului) ;
- audituri ale furnizorilor.

4.30 Trebuie să existe proceduri de operare clare pentru cele mai importante echipamente de fabricație și testare.

4.31 Trebuie să se păstreze caiete de evidență pentru fiecare echipament de fabricație sau testare analitică important sau critic, și pentru zonele în care produsul a fost procesat. Acestea trebuie folosite pentru a înregistra în ordine cronologică, după caz, orice utilizare a zonei, echipamentului/metodei, operație de calibrare, de întreținere, de curățare sau de reparație, incluzând data și identitatea persoanelor care au realizat aceste operații.

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

CAPITOLUL 5 FABRICAȚIA***Principiu***

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

Generalități

- 5.1 Fabricația trebuie efectuată și supravegheată de către persoane competente.
- 5.2 Orice manipulare a materialelor și produselor, cum ar fi recepția și carantina, prelevarea probelor, depozitarea, etichetarea, divizarea, procesarea, ambalarea și distribuția, trebuie efectuată în conformitate cu proceduri sau instrucțiuni scrise și, unde este necesar, înregistrată.
- 5.3 Toate materialele recepționate trebuie să fie verificate pentru a se asigura că expediția corespunde cu nota de comandă. Recipientele trebuie să fie curățate, dacă este necesar și etichetate cu datele stabilite dinainte.
- 5.4 Deteriorarea recipientelor, precum și orice alte probleme care pot afecta calitatea unui material trebuie investigate, înregistrate și raportate departamentului de control al calității.
- 5.5 Materialele recepționate și produsele finite trebuie să fie puse în carantină, fizic sau administrativ, imediat după recepție sau procesare, până în momentul în care sunt eliberate pentru a fi folosite sau distribuite.

- 5.6 Produsele intermediare și vrac, achiziționate ca atare, trebuie tratate la recepție ca și cum ar fi materii prime.
- 5.7 Toate materialele și produsele trebuie depozitate în condiții corespunzătoare, stabilite de fabricant, într-un stil ordonat care să permită separarea seriilor și rotația stocurilor.
- 5.8. Trebuie să se verifice, când este cazul, randamentele și reconcilierea cantităților, pentru a asigura că nu sunt abateri față de limitele acceptate.
- 5.9 Nu trebuie să se desfășoare operații de fabricație pentru produse diferite, simultan sau consecutiv, în aceeași încăpere, decât dacă nu există nici un risc de amestecare sau contaminare încrucișată.
- 5.10 În fiecare etapă a procesării, produsele și materialele trebuie să fie protejate împotriva contaminării microbiene sau de altă natură.
- 5.11 Când se lucrează cu materiale și produse uscate trebuie luate măsuri speciale de protecție pentru a preveni generarea și răspândirea prafului. Această prevedere se aplică în mod deosebit la manipularea materialelor puternic active sau sensibilizante.
- 5.12 În orice etapă de procesare, toate materialele, recipientele cu produse vrac, părțile cele mai importante ale echipamentului și, unde este cazul, încăperile folosite, trebuie să fie etichetate sau identificate prin alt mijloc, în așa fel încât să fie indicat numele produsului sau al materialului care se procesează, concentrația acestuia (unde este cazul), și numărul seriei. De asemenea, unde este cazul, se va indica și etapa de fabricație.
- 5.13 Etichetele aplicate pe recipiente, echipamente sau localuri trebuie să fie clare, fără ambiguități și în forma agreată de unitatea de fabricație. În afara informațiilor de pe etichete, este adesea util să se folosească

culori pentru a se indica statutul (de exemplu: în carantină, eliberat, respins, curat etc.).

- 5.14 Trebuie să se verifice dacă toate conductele și alte echipamente folosite pentru transportul produselor dintr-o zonă în alta sunt corect conectate.
- 5.15 Orice deviație de la instrucțiuni sau proceduri trebuie evitată, pe cât posibil. În cazul unei deviații, aceasta trebuie aprobată în scris de o persoană competentă, cu implicarea departamentului de control al calității, dacă este cazul.
- 5.16 Accesul în zonele de fabricație trebuie să fie permis numai persoanelor autorizate.

Prevenirea contaminării încrucișate în fabricație

5.17 În mod normal, fabricarea altor produse decât medicamentele în zonele și cu echipamentul destinat fabricației de medicamente trebuie să fie evitată dar, când se justifică, poate fi permisă, dacă se pot aplica măsurile de prevenire a contaminării încrucișate cu medicamente, descrise mai jos și în cap. 3. Producția și/sau depozitarea substanțelor toxice tehnice, cum sunt pesticidele (cu excepția cazului când acestea sunt utilizate la fabricația medicamentelor) și ierbicidele nu trebuie permise în zonele utilizate pentru fabricația și/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 încrucișate survenite accidental, prin eliberarea necontrolată a prafului, gazelor, vaporilor, aerosolilor, materialelor genetice sau organismelor din substanțe active, alte materii prime și produse în curs de fabricație, din reziduurile provenite de la echipamente și din îmbrăcămintea operatorilor. Semnificația acestui risc variază în funcție de tipul contaminantului și de produsul care este contaminat. Produsele pentru care evitarea contaminării încrucișate este deosebit de importantă sunt cele injectabile și cele administrate

timp îndelungat. Contaminarea oricăror produse prezintă un risc pentru siguranța pacientului, în funcție de natura și amploarea contaminării.

- 5.19 Contaminarea încrucișată trebuie să fie evitată prin proiectarea cu atenție a localurilor și echipamentelor, conform prevederilor din capitolul 3. Aceste acțiuni trebuie susținute prin conceperea cu atenție a procesului și prin implementarea oricăror măsuri tehnice sau organizatorice adecvate pentru a controla riscul de contaminare încrucișată, inclusiv procese de curățare eficiente și reproductibile.
- 5.20 Pentru a evalua și controla riscurile de contaminare încrucișată ale medicamentelor fabricate, trebuie să se utilizeze un proces de management al calității care include o evaluare a concentrației și o evaluare din punct de vedere toxicologic. De asemenea, trebuie să se aibă în vedere factori care includ: proiectarea și utilizarea clădirii/echipamentelor, fluxul de personal și materiale, controalele microbiologice, caracteristicile fizico-chimice ale substanței active, caracteristicile procesului, procesele de curățare și capacitățile analitice privind limitele relevante stabilite la evaluarea produsului. Necesitatea de a utiliza localuri și echipamente dedicate pentru un anumit produs sau familie de produse, precum și amploarea aplicării acestei măsuri, trebuie să se bazeze pe rezultatul procesului de management al riscului în domeniul calității. Se poate avea în vedere dedicarea unor părți ale echipamentului (care intră în contact direct cu produsul) sau a unei întregi clădirii în care se realizează fabricația pentru un anumit produs. Când se justifică, se poate accepta ca activitățile de fabricație să se desfășoare într-o zonă de producție separată, autonomă, dintr-o clădire în care se fabrică mai multe produse.
- 5.21. Amplasarea măsurilor tehnice și organizatorice necesare pentru controlul riscurilor de contaminare încrucișată trebuie să se stabilească pe baza rezultatului procesului de management al riscului în domeniul calității. Aceste măsuri pot include următoarele, dar nu se limitează la ele:

Măsuri tehnice

- i. Clădire de fabricație dedicată (localuri și echipamente);

- ii. Zone de producție autonome, cu echipamente de procesare separate și sisteme de încălzire, ventilație și aer condiționat (IVAC) separate. De asemenea, se poate avea în vedere ca anumite utilități să fie separate de cele folosite în alte zone;
- iii. conceperea procesului de fabricație, a localurilor și echipamentelor, astfel încât să se reducă la minimum ocaziile de contaminare încrucișată în timpul procesării, întreținerii și curățării;
- iv. utilizarea „sistemelor închise” pentru procesarea materialelor/produselor și 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 extracție);
- vii. dedicarea echipamentelor, a părților care intră în contact direct cu produsul sau a părților care sunt mai greu de curățat (de ex. filtre), dedicarea uneltelor de întreținere;
- viii. utilizarea tehnologiilor de unică folosință;
- ix. utilizarea echipamentelor proiectate să se curețe ușor;
- x. utilizarea adecvată a sas-urilor și a cascadei de presiuni, pentru a reține într-o anumită zonă potențialii contaminanți 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 curățare la locul de amplasare („clean in place”), a căror eficiență a fost validată;
- xiii. separarea zonelor de spălare a echipamentelor, față de cele de uscare, respectiv de păstrare a echipamentelor, în cazul zonelor de spălare generală care sunt comune.

Măsurile organizatorice

- i. dedicarea întregii clădiri în care se realizează fabricația sau a unei zone de producție autonomă, în regim de campanie (prin separare în timp), urmată de un proces de curățare cu eficiență validată;
- ii. purtarea echipamentului de protecție în zonele în care sunt procesate produsele cu risc major de contaminare încrucișată;

- iii. verificarea curățării după fiecare campanie a unui produs trebuie considerată un instrument de detecție, care să susțină eficacitatea sistemului de management al calității în domeniul riscului, în cazul produselor care se consideră că prezintă un risc mai mare;
- iv. în funcție de riscul de contaminare, verificarea curățării suprafețelor care nu intră în contact cu produsul și monitorizarea calității aerului în zona de fabricație și/sau în zonele adiacente, pentru a demonstra eficiența măsurilor de control al contaminării cu particule sau al contaminării prin transfer mecanic;
- v. măsuri specifice pentru tratarea deșeurilor, a apei de clătire contaminate și a echipamentului de protecție murdar;
- vi. înregistrarea scurgerilor, a evenimentelor survenite accidental sau a deviațiilor de la proceduri;
- vii. conceperea proceselor de curățare a localurilor și echipamentelor, astfel încât să nu prezinte risc de contaminare încrucișată;
- viii. elaborarea înregistrărilor detaliate ale proceselor de curățare, pentru a confirma efectuarea curățeniei în acord cu procedurile aprobate și utilizarea etichetelor aplicate pe echipamente și în zonele de fabricație, în legătură cu starea de curățenie 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 eficiența instruirii și respectarea măsurilor de control relevante, prevăzute de proceduri.

5.22 Măsurile de prevenire a contaminării încrucișate și eficacitatea acestora trebuie să fie evaluate periodic, în conformitate cu procedurile stabilite.

Validarea

5.23 Studiile de validare trebuie să consolideze buna practică de fabricație și trebuie să fie conduse în conformitate cu proceduri definite. Rezultatele și concluziile trebuie să fie înregistrate.

5.24 În cazul adoptării unei noi formule de fabricație sau a unei noi metode de preparare, trebuie să se ia măsuri pentru a demonstra reproductibilitatea procesului de fabricație pentru procesarea de rutină.

Procesul definit, care folosește materialele și echipamentele specificate trebuie să demonstreze obținerea sistematică a unui produs de calitate cerută.

- 5.25 Orice modificare importantă a procesului de fabricație, inclusiv modificarea unor echipamente sau materiale, care poate afecta calitatea produsului și/ sau reproductibilitatea procesului, trebuie validată.
- 5.26 Periodic, procesele și procedurile trebuie supuse unei revalidări critice în vederea confirmării că acestea rămân capabile să conducă la rezultatele scontate.

Materii prime

- 5.27 Selecția, calificarea, aprobarea și menținerea furnizorilor de materii prime, ca și achiziția și acceptarea materiilor prime trebuie să se documenteze, ca parte a sistemului calității în domeniul farmaceutic. Nivelul de supraveghere trebuie să fie proporțional cu riscurile pe care le prezintă fiecare material, ținând cont de sursa acestuia, de procesul de fabricație, de complexitatea lanțului de aprovizionare și 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 activități trebuie să aibă cunoștințe actualizate privind furnizorii, lanțul de aprovizionare și riscurile asociate. Atunci când este posibil, materiile prime trebuie achiziționate direct de la fabricant.
- 5.28 Specificațiile de calitate stabilite de fabricant pentru materiile prime trebuie discutate și agreeate cu furnizorii. Aspectele relevante privind fabricația și controlul materiilor prime, inclusiv manipularea, etichetarea, cerințele de ambalare și de distribuție, precum și procedurile de reclamații, retragere și respingere trebuie să fie documentate oficial, sub forma unui acord de calitate sau a unei specificații.

5.29 Pentru aprobarea și menținerea furnizorilor de substanțe active și excipienți sunt necesare următoarele:

Substanțe active⁴

Trebuie stabilită trasabilitatea lanțului de aprovizionare, de la materiile prime pentru substanța activă până la medicamentul finit, iar riscurile asociate trebuie evaluate în mod oficial și verificate periodic. Trebuie să se aplice măsuri adecvate pentru a reduce riscurile privind calitatea substanței active.

Pentru fiecare substanță activă (inclusiv materiile prime pentru substanța activă), înregistrările privind lanțul de aprovizionare și trasabilitatea trebuie să fie disponibile și să fie păstrate de către fabricantul sau importatorul medicamentului, situați în România.

Trebuie să se efectueze audituri la fabricanții și distribuitorii de substanțe active, pentru a confirma faptul că aceștia respectă cerințele bunei practici de fabricație și cerințele bunei practici de distribuție. Deținătorul autorizației de fabricație trebuie să verifice conformitatea el însuși sau printr-o entitate care acționează în numele său, pe bază de contract. Pentru medicamentele veterinare, auditurile se vor efectua în funcție de risc.

Durata și domeniul auditurilor trebuie să fie adecvate, pentru a asigura efectuarea unei evaluări complete și clare a bunei practici de fabricație; trebuie să se acorde atenție eventualei contaminări încruciate cu alte materiale de la respectivul loc de fabricație. Raportul trebuie să descrie ce s-a făcut și ce s-a văzut în timpul auditului și să identifice clar deficiențele. Trebuie să se implementeze toate măsurile corective și preventive necesare.

Ulterior, trebuie să se efectueze audituri la intervale care se definesc pe baza procesului de management al calității, pentru a asigura menținerea standardelor și utilizarea de continuitate a lanțului de aprovizionare aprobat.

⁴ La importul în România al substanțelor active care se folosesc în fabricația medicamentelor pentru uz uman se aplică cerințe specifice, prezentate în art. 763 din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare.

Excipienți

Excipienții și furnizorii acestora trebuie să fie controlați 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 fabricație adecvată pentru excipienții folosiți la fabricația medicamentelor de uz uman”.

- 5.30 La fiecare livrare, recipientele trebuie verificate din punct de vedere al integrității ambalajului și sigiliului, după caz, precum și din punct de vedere al corespondenței între documentele de livrare, nota de comandă, eticheta furnizorului și informațiile deținute de fabricantul de medicamente privind fabricantul și furnizorul aprobați. Pentru fiecare livrare, trebuie păstrate verificările efectuate la recepție.
- 5.31 Dacă o livrare de materie primă este constituită din serii diferite, fiecare serie trebuie să fie tratată separat în ceea ce privește prelevarea, testarea și eliberarea.
- 5.32 Materiile prime depozitate trebuie să fie corect etichetate (a se vedea Cap.5, pct. 13). Etichetele trebuie să conțină cel puțin următoarele informații:
- numele desemnat al produsului și codul intern de referință, dacă este cazul;
 - numărul de serie atribuit la primire;
 - unde este cazul, statutul conținutului recipientului (de exemplu: în carantină, în curs de testare, eliberat, respins);
 - unde este cazul, data de expirare sau o dată după care se impune retestarea.
- Când este folosit un sistem complet computerizat pentru depozitare, nu este necesar ca toate informațiile de mai sus să apară într-o formă lizibilă pe etichetă.
- 5.33 Trebuie să existe proceduri sau măsuri corespunzătoare care să asigure identitatea conținutului fiecărui recipient de materie primă.

Recipientele cu produs vrac din care au fost prelevate probe trebuie să fie identificate (a se vedea Cap. 6).

- 5.34 Numai materiile prime care au fost eliberate de departamentul controlul calității și care sunt în perioada de retestare pot fi folosite în fabricație.
- 5.35 Fabricanții de produse finite sunt responsabili de testarea materiilor prime, conform dosarului care stă la baza autorizării de punere pe piață. Aceștia pot utiliza toate rezultatele obținute de fabricantul aprobat al materiei prime sau o parte dintre acestea, dar trebuie să efectueze cel puțin 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 și documentat; trebuie îndeplinite următoarele cerințe:
- i. trebuie să se acorde atenție specială modului în care se controlează distribuția (transport, păstrare, livrare), pentru a păstra caracteristicile de calitate ale materiilor prime și 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 fabricație și cu specificațiile și metodele de testare descrise în dosarul pentru autorizarea de punere pe piață. Auditurile trebuie efectuate la intervale adecvate, determinate pe baza riscului și pot fi efectuate de fabricantul medicamentului sau de o terță parte;
 - iii. certificatul de analiză provenit de la fabricantul/furnizorul materiei prime trebuie să fie semnat de o persoană desemnată, care are calificarea și experiența necesare. Semnătura asigură că fiecare serie a fost verificată pentru conformitate cu specificația aprobată a produsului, cu excepția situației când această asigurare este furnizată separat;
 - iv. înainte de a reduce testarea internă, fabricantul medicamentului trebuie să aibă experiență adecvată privind relația cu fabricantul de materie primă (și cu furnizorul, de asemenea), inclusiv în ceea ce privește evaluarea seriilor recepționate anterior și istoricul

conformității acestora. Se va avea în vedere orice schimbare importantă în procesele de fabricație 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, și 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 și numai pe baza unei proceduri scrise, pentru a asigura că materialele corecte sunt cântărite sau măsurate cu exactitate, în recipiente curate și corect etichetate.

5.38 Fiecare material cântărit, greutatea sau volumul său, trebuie să fie independent verificate și această verificare înregistrată.

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

Operații de procesare: produse intermediare și vrac

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

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

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

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

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

Materiale de ambalare

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

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

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

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

Operații de ambalare

5.49 Când se stabilește un program pentru operațiile de ambalare trebuie să se acorde o atenție deosebită reducerii la minim a riscurilor de contaminare încrucișată, amestecare sau substituie. 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 operații de ambalare, trebuie să se verifice dacă zona de lucru, liniile de ambalare, mașinile de imprimat și orice alt echipament sunt curate și lipsite de orice produse, materiale sau documente folosite anterior, care nu mai sunt necesare pentru operațiunea curentă. Eliberarea liniei de ambalare se va face conform unei liste de verificări corespunzătoare.
- 5.51 Numele și numărul seriei fiecărui produs manipulat trebuie indicate pe fiecare linie sau post de ambalare.
- 5.52 Toate produsele și materialele de ambalare care vor fi folosite trebuie să fie controlate la livrarea în secția de ambalare, în ceea ce privește cantitatea, identitatea și conformitatea cu instrucțiunile de ambalare.
- 5.53 Recipientele pentru umplere trebuie să fie curate înainte de umplere; trebuie verificată absența oricărui contaminant, ca de exemplu fragmente de sticlă sau particule metalice.
- 5.54 În mod normal, etichetarea trebuie efectuată cât de repede posibil după umplere și închidere. În caz contrar, trebuie aplicate proceduri corespunzătoare pentru a se evita amestecările și erorile de etichetare.
- 5.55 Realizarea corectă a oricărei operații de imprimare (ca de exemplu: numere de cod, date de expirare) care se efectuează separat sau în cursul ambalării trebuie verificată și înregistrată. Trebuie acordată o atenție deosebită imprimării manuale care trebuie reverificată la intervale regulate.
- 5.56 O atenție deosebită trebuie acordată etichetelor tăiate și operațiilor de supraimprimare efectuate în afara liniei de ambalare. Este preferată folosirea etichetelor din rolă în locul celor tăiate, pentru a se preveni amestecarea.

- 5.57 Trebuie efectuate verificări, astfel încât să asigure că fiecare cititor electronic de coduri, numărător de etichete sau dispozitiv similar operează corect.
- 5.58 Informațiile imprimate sau marcate pe materialele de ambalare trebuie să fie distincte și rezistente la ștergere sau decolorare.
- 5.59 Controalele produselor pe linia de ambalare trebuie să includă cel puțin următoarele verificări:
- i. aspectul general al ambalajelor;
 - ii. dacă ambalajul este complet;
 - iii. dacă se folosesc produse și materiale de ambalare corecte;
 - iv. dacă orice supraimprimare este corectă;
 - v. funcționarea 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 situații neobișnuite vor fi reintroduse în procesul de ambalare numai după o verificare specială, investigație și aprobare de către persoane autorizate. Trebuie să se păstreze înregistrările detaliate ale acestei operații.
- 5.61 Orice diferență semnificativă sau neobișnuită observată în timpul reconcilierii între cantitatea de produs vrac, numărul de materiale de ambalare imprimate și numărul de unități produse trebuie să fie investigată și justificată satisfăcător înainte de eliberarea seriei.
- 5.62 După finalizarea unei operații de ambalare, orice material de ambalare nefolosit și care poartă număr de serie trebuie distrus și operația de distrugere înregistrată. Dacă materiale imprimate fără numărul seriei se returnează în stoc, trebuie să fie urmată o procedură documentată.

Produse finite

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

Materiale respinse, recuperate și returnate

- 5.66 Produsele și materialele respinse trebuie să fie clar marcate ca atare și depozitate separat, în zone special destinate. Ele trebuie să fie returnate furnizorilor sau, când este cazul, reprocesate sau distruse. Indiferent de măsurile care se vor lua, acestea trebuie aprobate și înregistrate de o persoană autorizată.
- 5.67 Reprocesarea produselor respinse se face numai în cazuri excepționale. Aceasta va fi permisă numai în situația în care calitatea produsului finit nu este afectată, dacă specificațiile sunt respectate întocmai, iar operația este efectuată în conformitate cu o procedură definită și autorizată, după evaluarea riscurilor posibile. Înregistrarea reprocesării trebuie să fie păstrată.
- 5.68 Recuperarea totală sau parțială a seriilor anterioare care corespund calității cerute, prin încorporarea într-o serie a aceluiași produs într-o anumită etapă de fabricație, trebuie autorizată în prealabil. Recuperarea trebuie făcută în acord cu o procedură definită, după evaluarea riscurilor eventuale, incluzând orice posibil efect asupra termenului de valabilitate. Înregistrarea recuperării trebuie să fie păstrată.

- 5.69 Departamentul de controlul calității trebuie să aibă în vedere necesitatea efectuării unor testări suplimentare pentru toate produsele finite care au fost reprocesate sau în care a fost încorporat un produs recuperat.
- 5.70 Produsele returnate de pe piață, care au ieșit de sub controlul fabricantului, trebuie distruse dacă nu dovedesc calitatea satisfăcătoare, dincolo de orice îndoială; acestea pot fi luate în considerare pentru revânzare, reetichetare sau recuperare într-o serie ulterioară numai după ce au fost evaluate critic de către departamentul de controlul calității, conform unei proceduri scrise. În această evaluare trebuie să se țină cont de natura produsului, condițiile speciale de depozitare, starea produsului, istoricul și timpul scurs de când a părăsit unitatea de fabricație. Când apare cea mai mică îndoială în privința calității produsului, acesta nu poate fi luat în considerare drept corespunzător pentru reelibereare sau re folosire, chiar dacă poate fi posibilă o reprocesare chimică pentru recuperarea substanțelor active. Orice acțiune efectuată trebuie corect înregistrată.

Lipsa de pe piață a unui produs din cauza problemelor de fabricație

- 5.71 Fabricantul trebuie să informeze deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) cu privire la orice problemă legată de operațiile de fabricație care ar putea conduce la anomalii în aprovizionarea pieței. Această informare trebuie să se facă în mod oportun, pentru a permite DAPP să transmită informațiile privind problemele de aprovizionare a pieței către autoritățile competente relevante, conform obligațiilor sale legale.

CAPITOLUL 6 CONTROLUL CALITĂȚII**Principiu**

Acest capitol trebuie citit în conexiune cu toate secțiunile relevante ale Ghidului BPF.

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

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

Generalități

- 6.1 Fiecare posesor al unei autorizații de fabricație trebuie să aibă un departament de controlul calității. Acest departament trebuie să fie independent de celelalte departamente și să fie condus de o persoană cu calificare și experiență corespunzătoare, care are la dispoziția sa unul sau mai multe laboratoare de control. Trebuie să existe resurse suficiente pentru a asigura că toate sarcinile Departamentului de controlul calității sunt realizate efectiv și corect.
- 6.2 Principalele atribuții ale șefului controlului calității sunt rezumate în Capitolul 2. Departamentul de controlul calității în ansamblul său are și alte atribuții, cum ar fi stabilirea, validarea și implementarea tuturor procedurilor de control al calității, păstrarea probelor de referință și/sau contraprobelor de materiale și produse, după caz, etichetarea corectă a recipientelor cu materiale și produse, monitorizarea stabilității produselor, participarea la investigarea reclamațiilor legate de calitatea produselor etc. Toate aceste operații trebuie efectuate în conformitate cu proceduri scrise și, unde este cazul, înregistrate.

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

Buna practică a laboratorului de control al calității

- 6.5 Localurile și echipamentele laboratoarelor de control trebuie să îndeplinească cerințele generale și specifice ale zonelor de controlul calității descrise în Capitolul 3. Echipamentele din laborator nu trebuie mutate frecvent între zone cu risc mare, pentru a evita contaminarea încrucișată. În mod deosebit, laboratorul de microbiologie trebuie organizat astfel încât să se reducă la minimum riscul de contaminare încrucișată.
- 6.6 Personalul, localurile și echipamentele din laboratoare trebuie să fie adecvate necesităților impuse de natura și amploarea operațiilor de fabricație. Folosirea altor laboratoare decât cele proprii, în conformitate cu principiile detaliate în Capitolul 7 – „Activități externalizate”, poate fi acceptate în situații speciale, dar acest lucru trebuie clar declarat în înregistrările controlului calității.

Documentație

- 6.7 Documentația laboratorului trebuie să urmeze principiile descrise în Capitolul 4. O parte importantă a acestei documentații face referire la controlul calității și următoarele documente trebuie să fie la dispoziția acestui departament:
- i. specificații;
 - ii. proceduri care descriu prelevarea probelor, testarea, înregistrările (inclusiv documente de lucru folosite în timpul testărilor și/sau

- caietele de laborator), modul de înregistrare și verificarea înregistrărilor;
- iii. proceduri și înregistrări cu privire la calibrarea instrumentelor și întreținerea echipamentelor;
 - iv. procedură pentru investigarea rezultatelor în afara specificațiilor și a rezultatelor în afara tendințelor;
 - v. rapoarte analitice și/ sau certificate de analiză;
 - vi. date cu privire la monitorizarea mediului (aer, apă și alte utilități), atunci când aceasta e necesară;
 - vii. înregistrările validării metodelor de testare, dacă este cazul.
- 6.8 Orice documentație a controlului calității cu privire la o serie trebuie să fie păstrată –conform principiilor din capitolul 4, privind păstrarea documentației seriei.
- 6.9 Se recomandă păstrarea anumitor date (ca rezultatele testelor analitice, randamente, datele de monitorizare a mediului etc.) în așa fel încât să fie posibil studiul evoluției lor în timp. Orice rezultat în afara tendințelor sau în afara specificației trebuie să fie luat în considerare și investigat.
- 6.10 În plus față de informația care face parte din înregistrările seriei, trebuie să fie păstrate și alte date primare, cum sunt caietele și/sau înregistrările de laborator, care să fie ușor disponibile.

Prelevare

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

- v. tipul și statutul recipientului de prelevare utilizat;
- vi. identificarea recipientelor din care s-au prelevat probe;
- vii. oricare precauții speciale care trebuie respectate, mai ales cele cu privire la prelevarea materialelor sterile sau periculoase;
- viii. condițiile de depozitare;
- ix. instrucțiuni pentru curățarea și 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 sfârșitul procesului de fabricație). Planul de prelevare folosit trebuie să fie justificat corespunzător și bazat pe managementul riscului.

6.13 Recipientele conținând probele prelevate trebuie să fie etichetate menționându-se conținutul, numărul seriei, data prelevării și recipientele din care au fost prelevate acestea. Recipientele cu probe trebuie manipulate astfel încât să se reducă la minimum riscul de amestecare și să protejeze probele împotriva condițiilor nefavorabile de depozitare.

6.14 Îndrumări suplimentare privind probele de referință și contraprobele se găsesc în Anexa 19.

Testare

6.15 Metodele analitice trebuie să fie validate. Un laborator care utilizează o metodă de testare și care nu a efectuat validarea inițială trebuie să verifice dacă metoda de testare este corespunzătoare. Toate operațiile de testare descrise în autorizația de punere pe piață sau în dosarul tehnic trebuie să fie efectuate în concordanță cu metodele aprobate.

6.16 Rezultatele obținute trebuie să fie înregistrate. Rezultatele obținute la parametrii relevanți pentru calitate sau la parametrii critici trebuie

studiate în evoluție și verificate pentru a asigura că sunt consistente între ele. Toate calculele trebuie verificate cu atenție.

6.17 Testele efectuate trebuie să fie înregistrate și înregistrările trebuie să includă cel puțin următoarele date:

- i. numele materialului sau produsului și, unde este cazul, forma farmaceutică;
- ii. numărul seriei și, unde este cazul, numele fabricantului și/sau al furnizorului;
- iii. referiri la specificațiile și la procedurile de testare relevante;
- iv. rezultatele testelor, incluzând observațiile și calculele, precum și 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 și calculele, dacă este cazul;
- viii. o decizie clară privind acceptarea sau respingerea (sau orice altă decizie privind statutul produsului), semnătura persoanei responsabile desemnate și data;
- ix. referire la echipamentul folosit.

6.18 Toate controalele în proces, inclusiv cele realizate în zona de fabricație de către personalul din fabricație trebuie realizate conform metodelor aprobate de controlul calității și rezultatele trebuie să fie înregistrate.

6.19 O atenție deosebită trebuie acordată calității reactivilor de laborator, soluțiilor, sticlăriei volumetrică, standardelor de referință și mediilor de cultură. Prepararea și controlul acestora trebuie să se facă în concordanță cu proceduri scrise. Nivelul de control trebuie să fie proporțional cu utilizarea acestora și cu datele de stabilitate disponibile.

6.20 Standardele de referință trebuie să fie aprobate pentru scopul pentru care sunt folosite. Calificarea și certificarea acestora trebuie clar

declarate și documentate. Când există standarde de referință compendiale, provenite dintr-o sursă recunoscută oficial, acestea trebuie folosite ca standarde de referință primare, de preferință, cu excepția cazurilor deplin justificate (utilizarea standardelor secundare este permisă când s-a demonstrat și se documentează trasabilitatea lor la standardele primare). Aceste materiale compendiale trebuie folosite pentru scopul descris în monografia relevantă, cu excepția situației când autoritatea competentă națională decide altfel.

- 6.21 Reactivii de laborator, soluțiile, standardele de referință și mediile de cultură trebuie să fie inscripționați cu data de preparare, data deschiderii și semnătura persoanei care i-a preparat. Pentru reactivi și medii de cultură trebuie să fie indicată pe etichetă data de expirare, împreună cu condițiile de păstrare specifice. În plus, pentru soluțiile titrate, trebuie indicat ultimul factor și data stabilirii lui.
- 6.22 Când este necesar, trebuie să se indice pe flacon data primirii oricărei substanțe folosite pentru operațiile de testare (de exemplu, în cazul reactivilor, soluțiilor și standardelor de referință). Trebuie să se respecte instrucțiunile de utilizare și depozitare. În anumite cazuri, poate fi necesară efectuarea unei identificări și/sau a altor testări, la primirea reactivilor sau înainte de utilizarea lor.
- 6.23 Fiecare mediu de cultură trebuie preparat conform cerințelor fabricantului său, cu excepția cazului când se justifică altfel din punct de vedere științific. Activitatea fiecărui mediu de cultură trebuie verificată înainte de utilizare.
- 6.24 Mediile și tulpinile utilizate în testările microbiologice trebuie decontaminate în conformitate cu o procedură standard de operare și eliminate astfel încât să prevină contaminarea încrucișată și reținerea reziduurilor. Durata de valabilitate pentru utilizare a mediilor destinate testărilor microbiologice trebuie stabilită, documentată și justificată științific.
- 6.25 Animalele folosite pentru testarea componentelor, materialelor sau produselor trebuie să fie, dacă este cazul, ținute în carantină înainte de folosire. Ele trebuie să fie ținute și supravegheate astfel încât să corespundă utilizării prevăzute. Animalele de laborator trebuie să fie

identificate și să facă obiectul unor înregistrări adecvate, care să indice istoricul folosirii lor.

Programul de monitorizare continuă a stabilității

- 6.26 După punerea pe piață, stabilitatea medicamentelor trebuie să se monitorizeze în conformitate cu un program continuu și adecvat care va permite detectarea oricărei probleme de stabilitate în legătură cu formularea în ambalajul comercial (de ex. schimbări privind nivelul impurităților sau profilul de dizolvare).
- 6.27 Scopul programului de monitorizare continuă a stabilității este acela de a monitoriza produsul în perioada de valabilitate și de a stabili dacă produsul rămâne, și se poate anticipa că va rămâne, în limitele prevăzute de specificații, în condițiile de păstrare imprimate pe etichetă.
- 6.28 Programul se aplică în principal medicamentelor în ambalajul comercial, dar trebuie să se acorde atenție și includerii în program a produselor vrac. De exemplu, când produsul vrac este păstrat o perioadă îndelungată înainte de ambalare și/sau înainte de a fi trimis de la locul de fabricație către un loc de ambalare, impactul asupra stabilității produsului trebuie evaluat și studiat în condițiile ambientale. În plus, trebuie să se acorde atenție produselor intermediare care sunt păstrate și utilizate o perioadă prelungită. Studiile de stabilitate pentru produsul reconstituit se efectuează în timpul dezvoltării produsului și nu trebuie monitorizate în mod continuu. Când este cazul, totuși, stabilitatea produsul reconstituit se poate monitoriza, de asemenea.
- 6.29 Programul de monitorizare continuă a stabilității 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 stabilității (cum sunt camerele de stabilitate, printre altele) trebuie să fie calificate și întreținute conform regulilor generale din capitolul 3 și din Anexa 15.

6.30 Protocolul pentru un program de monitorizare continuă a stabilității trebuie să cuprindă întreaga perioadă de valabilitate și să includă următorii parametri (fără a se limita la aceștia):

- i. numărul seriei (seriilor) pentru fiecare concentrație și 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. frecvența testării (termenele de testare);
- vii. descrierea condițiilor de păstrare (trebuie să se utilizeze condiții standardizate ICH pentru testarea pe termen lung, conform cu etichetarea produselor);
- viii. alți parametri aplicabili, specifici medicamentului.

6.31 Protocolul pentru programul de monitorizare continuă a stabilității poate fi diferit de cel pentru studiile de stabilitate pe termen lung efectuate inițial, care a fost depus în dosarul de autorizare de punere pe piață, cu condiția ca acest lucru să se justifice și să se documenteze în protocol (de ex. în ceea ce privește frecvența de testare sau actualizarea conform recomandărilor ICH).

6.32 Numărul de serii și frecvența testării trebuie să furnizeze un volum suficient de date pentru a permite evaluarea tendințelor. Dacă nu se justifică altfel, cel puțin o serie pe an dintr-un produs fabricat în fiecare concentrație și cu fiecare tip de ambalaj primar, dacă este cazul, trebuie inclusă în programul de stabilitate (cu excepția cazului când nu se produce nicio serie într-un an). Pentru produsele a căror monitorizare continuă a stabilității necesită testarea pe animale și când nu sunt disponibile tehnici validate alternative și adecvate, frecvența testării poate ține cont de abordarea risc-beneficiu. Se poate aplica principiul conceperii protocolului în funcție de clasificarea și gruparea produselor, dacă se justifică din punct de vedere științific.

- 6.33 În anumite situații, trebuie să se includă serii suplimentare în programul de stabilitate continuă. De exemplu, trebuie să se efectueze un studiu de monitorizare continuă a stabilității după orice schimbare sau deviație importantă survenită în legătură cu procesul sau cu ambalajul. De asemenea, orice operație de re prelucrare, reprocesare sau recuperare trebuie să fie luată în considerare și inclusă în studiul de stabilitate.
- 6.34 Rezultatele studiilor de monitorizare continuă a stabilității trebuie să fie disponibile pentru persoanele-cheie și, în mod deosebit, pentru persoana (persoanele) calificată (calificate). Atunci când studiile de stabilitate se efectuează la un alt loc de fabricație decât cel unde se fabrică produsul vrac sau produsul finit, trebuie să existe un acord scris între părțile implicate. Rezultatele studiilor de monitorizare continuă a stabilității trebuie să fie disponibile la locul de fabricație, în vederea evaluării de către autoritatea competentă.
- 6.35 Rezultatele în afara specificației și tendințele atipice importante trebuie investigate. Orice rezultat în afara specificației confirmat sau tendință negativă importantă, care afectează seriile de produs eliberate pe piață trebuie comunicate autorității competente. Trebuie să se ia în considerare posibilul impact asupra seriilor aflate pe piață, conform capitolului 8 al Ghidului BPF și pe baza consultării cu autoritatea competentă.
- 6.36 Trebuie să se păstreze în formă scrisă un rezumat al tuturor datelor obținute, 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 primește trebuie să verifice dacă metoda (metodele) de testare sunt conforme cu cele descrise în autorizația de punere pe piață sau în dosarul tehnic relevant. Trebuie verificată validarea inițială a metodei (metodelor) de testare, pentru a asigura conformitatea cu cerințele 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 primește) trebuie descris într-un protocol detaliat.

6.39 Protocol de transfer trebuie să includă următorii parametri, dar să nu se limiteze la aceștia:

- i. identificarea testelor care se vor efectua și a metodei (metodelor) de testare relevante care va (vor) fi transferată (transferate);
- ii. identificarea nevoilor de instruire suplimentară;
- iii. identificarea standardelor și a probelor care vor fi testate;
- iv. identificarea oricăror condiții speciale de transport și de păstrare privind produsele care se vor testa;
- v. criteriile de acceptabilitate, care trebuie să se bazeze pe validarea în vigoare a metodologiei și pe respectarea cerințelor ICH.

6.40 Deviațiile de la protocol trebuie să fie investigate înainte de finalizarea procesului de transfer tehnic. Raportul de transfer tehnic trebuie să conțină rezultatele comparative ale procesului și 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 infraroșu apropiat) trebuie să se aplice prevederi specifice, descrise în alte ghiduri europene.

CAPITOLUL 7 ACTIVITĂȚILE EXTERNALIZATE

Principiu

Contractul privind orice activitate inclusă în Ghidul BPF trebuie să fie corect definit, acceptat și verificat astfel încât să se evite înțelegerile greșite care pot conduce la obținerea unui produs sau la desfășurarea unei activități de calitate necorespunzătoare. Între furnizorul și beneficiarul de contract trebuie să existe un contract scris, care să stabilească clar obligațiile fiecărei părți. Sistemul de management al calității al furnizorului de contract trebuie să specifice clar modul în care persoana calificată, care certifică spre vânzare fiecare serie de produs, își exercită întreaga sa responsabilitate.

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

Generalități

- 7.1 Trebuie să existe un contract scris care să cuprindă activitățile externalizate, produsele sau operațiile la care se referă și orice acorduri tehnice stabilite în relație cu acest contract.
- 7.2 Tot ceea ce se stabilește pentru activitățile externalizate, inclusiv orice propunere de modificare a prevederilor tehnice sau a altor prevederi trebuie să fie în concordanță cu reglementările în vigoare și cu autorizația de punere pe piață a medicamentului respectiv, când este cazul.
- 7.3 Când deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul sunt diferiți, trebuie să existe acorduri adecvate, care să țină cont de principiile descrise în acest capitol.

Furnizorul de contract

- 7.4. Sistemul calității în domeniul farmaceutic al furnizorului de contract trebuie să includă controlul și evaluarea activităților externalizate. În esență, furnizorul de contract are responsabilitatea de a asigura controlul activităților externalizate. Aceste procese trebuie să conțină principiile de management al riscului privind calitatea și, în mod special, următoarele:
- 7.5 Înainte de a externaliza o activitate, furnizorul de contract este responsabil de evaluarea legalității, conformității și competenței beneficiarului de contract de a o îndeplini cu succes. De asemenea, furnizorul de contract este responsabil de asigurarea, prin contractul întocmit, că principiile și liniile directoare de bună practică de fabricație, așa cum sunt ele interpretate în prezentul ghid, sunt respectate.
- 7.6 Furnizorul de contract trebuie să pună la dispoziția beneficiarului de contract toate informațiile și cunoștințele necesare îndeplinirii corecte a operațiilor prevăzute în contract, în conformitate cu cerințele incluse în autorizația de punere pe piață și cu orice alte prevederi ale legislației în vigoare. Furnizorul de contract trebuie să se asigure că beneficiarul de contract este perfect conștient de orice probleme privind produsul sau activitatea sa, care pot reprezenta factori de risc pentru localuri, echipamente, personal, alte materiale sau alte produse care îi aparțin.
- 7.7 Furnizorul de contract trebuie să monitorizeze și să evalueze performanța beneficiarului de contract, precum și identificarea și implementarea oricărei îmbunătățiri necesare.
- 7.8 Furnizorul de contract este responsabil de evaluarea înregistrărilor și a rezultatelor privind activitățile externalizate. De asemenea, furnizorul de contract însuși sau pe baza confirmării persoanei calificate a beneficiarului de contract, trebuie să se asigure că toate produsele procesate și materialele care îi sunt transmise de către beneficiarul de contract sunt în conformitate cu buna practică de fabricație și cu autorizația de punere pe piață.

Beneficiarul de contract

- 7.9 Beneficiarul de contract trebuie să posede localuri și echipamente adecvate, cunoștințe, experiență și personal competent pentru îndeplinirea în bune condiții a activității cerute în contract de către furnizor.
- 7.10 Beneficiarul de contract trebuie să se asigure că toate produsele, materialele și informațiile care îi sunt transmise sunt corespunzătoare scopului dorit.
- 7.11 Beneficiarul de contract nu poate încheia el însuși un subcontract cu o parte terță pentru activitatea care i-a fost încredințată prin contract, fără ca furnizorul de contract să efectueze în prealabil o evaluare și să aprobe acest acord. Acordurile făcute între beneficiarul contractului și orice parte terță trebuie să garanteze că informațiile și cunoștințele, inclusiv cele obținute din evaluarea conformității terței părți sunt disponibile în același mod ca între furnizorul de contract și beneficiarul de contract original.
- 7.12 Beneficiarul de contract nu trebuie să efectueze schimbări neautorizate, care nu sunt prevăzute în termenii contractului, care ar putea afecta calitatea activității externalizate, pentru furnizorul de contract.
- 7.13 Beneficiarul de contract trebuie să înțeleagă faptul că activitățile externalizate, inclusiv analizele efectuate pe bază de contract, pot face obiectul inspecțiilor efectuate de către autoritatea competentă.

Contractul

- 7.14 Între furnizor și beneficiar trebuie să se încheie un contract care să specifice responsabilitățile lor și procesele de comunicare privind activitățile externalizate. Aspectele tehnice ale contractului trebuie elaborate de către persoane competente, care au cunoștințe corespunzătoare în domeniul activităților externalizate și în buna practică de fabricație. Toate acordurile încheiate privind activitățile

externalizate trebuie să fie în conformitate cu legislația în vigoare și cu autorizația de punere pe piață a produsului respectiv și să aibă aprobarea ambelor părți.

- 7.15 Contractul trebuie să descrie clar cine este responsabil pentru efectuarea fiecărei etape a activității externalizate, de ex. sistemul de management al cunoștințelor, transferul tehnologic, lanțul de aprovizionare, subcontractarea, cumpărarea materialelor și calitatea lor, controlul și eliberarea lor, efectuarea fabricației și a controalelor de calitate (inclusiv a celor în proces și cine este responsabil pentru prelevarea și analiza probelor).
- 7.16 Toate înregistrările privind activitățile externalizate, de ex. înregistrările fabricației, controlului și distribuției, precum și probele de referință trebuie să fie păstrate de către furnizorul de contract sau să fie puse la dispoziția acestuia. Orice înregistrări relevante pentru evaluarea calității produsului în eventualitatea unei reclamații sau suspectării unei de falsificare a unui produs trebuie să fie accesibile și specificate în procedurile relevante ale furnizorului de contract.
- 7.17 Contractul trebuie să permită furnizorului de contract auditarea activităților externalizate pe care le efectuează beneficiarul de contract sau subcontractorii acestuia, agreeți cu furnizorul de contract.

CAPITOLUL 8 RECLAMAȚIILE, NECONFORMITĂȚILE DE CALITATE ȘI RETRAGEREA PRODUSULUI

Principiu

În scopul protejării sănătății publice, trebuie să existe un sistem și proceduri adecvate, pentru a înregistra, evalua, investiga și examina reclamațiile, și alte informații referitoare la medicamente cu posibile neconformități de calitate și, dacă este cazul, pentru a retrage prompt și eficient din rețeaua de distribuție medicamentele de uz uman sau medicamentele pentru investigație clinică. Investigarea și evaluarea neconformităților de calitate, precum și procesul de luare a deciziei în legătură cu retragerea produselor, aplicarea măsurilor corective și preventive și a altor măsuri de reducere a riscurilor, trebuie să se facă în conformitate cu principiile de management al riscului în domeniul calității. Îndrumări privind aceste principii se găsesc în capitolul 1.

În cazul unei neconformități de calitate confirmate privind un medicament sau un medicament pentru investigație clinică (cauzată de o greșeală în fabricație, o deteriorare a produsului, un caz de falsificare, nerespectarea autorizației de punere pe piață sau a dosarului produsului sau orice altă problemă gravă de calitate), care ar putea conduce la retragerea produsului sau la restricții neprevăzute în aprovizionare, toate autoritățile competente interesate trebuie informate în timp util. Atunci când se constată că un produs aflat pe piață nu respectă autorizația de punere pe piață, nu este necesar să se notifice autoritățile competente interesate, cu condiția ca gradul de neconformitate să se încadreze în restricțiile prevăzute de Anexa 16, în legătură cu tratarea deviațiilor neplanificate.

În cazul activităților externalizate, trebuie să existe un contract care să descrie rolul și responsabilitățile fabricantului, ale deținătorului autorizației de punere pe piață și/sau ale sponsorului, precum și ale oricărei părți terțe relevante, în ceea ce privește evaluarea, luarea deciziilor, transmiterea informațiilor și implementarea măsurilor de reducere a riscurilor, în cazul unui produs neconform. Îndrumări privind contractele se găsesc în capitolul 7. Astfel de contracte trebuie să conțină informații privind modalitatea de contactare a persoanelor responsabile desemnate de fiecare parte interesată, pentru tratarea aspectelor privind neconformități de calitate și retrageri.

Personal și organizare

- 8.1 Trebuie desemnate persoane cu experiență și instruire adecvate, care să fie responsabile pentru efectuarea investigațiilor privind reclamațiile și neconformitățile de calitate și pentru a decide măsurile care se impun, cu scopul de a gestiona orice risc potențial în legătură cu aceste situații, inclusiv retragerile. În mod normal, aceste persoane trebuie să fie independente de cele implicate în vânzări și marketing. Dacă între aceste persoane nu se află și persoana calificată, implicată în certificarea pentru eliberare a seriei sau seriilor respective, atunci persoana calificată trebuie să fie ținută la curent, oficial și la timp, în legătură cu orice investigații, măsuri de reducere a riscurilor sau retragere.
- 8.2 Trebuie să se pună la dispoziție personal instruit și suficient, și resurse suficiente, pentru tratarea, evaluarea, investigarea și analiza reclamațiilor și neconformităților de calitate, precum și pentru implementarea oricăror măsuri de reducere a riscurilor. De asemenea, trebuie să se pună la dispoziție personal instruit și suficient, și resurse suficiente, pentru a menține legătura cu autoritățile competente.
- 8.3 Trebuie să se aibă în vedere utilizarea echipelor interdisciplinare, care să includă persoane instruite adecvat în domeniul managementului calității.
- 8.4 În situațiile în care, într-o organizație, tratarea reclamațiilor și a neconformităților de calitate se face centralizat, trebuie să se documenteze rolurile și responsabilitățile părților implicate. Managementul centralizat nu trebuie să conducă la întâzieri în investigarea și rezolvarea cazului.

Proceduri pentru tratarea și investigarea reclamațiilor, inclusiv a posibilelor neconformități de calitate

- 8.5 Trebuie să se stabilească proceduri scrise, care să descrie măsurile ce trebuie luate la primirea unei reclamații. Toate reclamațiile trebuie documentate și 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 atenție deosebită pentru a stabili dacă o reclamație sau o neconformitate suspectată privind calitatea are legătură cu falsificarea.
- 8.7 Deoarece nu toate reclamațiile primite de o companie reprezintă neconformități de calitate propriu-zise, reclamațiile care nu indică o potențială neconformitate de calitate trebuie documentate adecvat și comunicate grupului sau persoanei relevante, care este responsabil(ă) cu investigarea și tratarea reclamațiilor de acel tip, cum sunt reacțiile 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 susține investigația privind o reacție adversă suspectată.
- 8.9 Trebuie să existe proceduri astfel încât, la începerea unei investigații privind o neconformitate de calitate, să se asigure cel puțin următoarele:
- i. descrierea neconformității de calitate reclamate;
 - ii. stabilirea amplitudinii neconformității de calitate. În acest scop, trebuie să se aibă în vedere verificarea sau testarea probelor de referință și/sau a contraprobelor, iar în anumite cazuri, trebuie să se evalueze înregistrările de producție a seriei, înregistrările privind certificarea seriei și cele privind distribuția seriei (mai ales în cazul produselor sensibile la condițiile de temperatură).

- iii. necesitatea de a solicita prelevarea produsului neconform sau returnarea acestuia de către pacient și necesitatea de a efectua o evaluare adecvată, când proba este furnizată;
- iv. evaluarea riscului (riscurilor) pe care le prezintă neconformitatea de calitate, pe baza gravității și amplitudinii acesteia;
- v. procesul de luare a deciziei care se va aplica pentru a stabili măsurile de reducere a riscului care trebuie luate în rețeaua de distribuție, cum sunt retragerea seriei sau a produsului, sau alte măsuri;
- vi. evaluarea impactului pe care orice măsură de retragere îl poate avea asupra asigurării prezenței medicamentului pe orice piață afectată și nevoia de a notifica autoritățile relevante în legătură cu acest impact;
- vii. comunicările interne și externe care trebuie efectuate în legătură cu o neconformitate de calitate și investigarea acesteia;
- viii. identificarea cauzei (cauzelor) primare potențiale ale neconformității de calitate;
- ix. necesitatea de a identifica și implementa măsurile corective și preventive („CAPA”) adecvate pentru cazul respectiv și necesitatea de a evalua eficiența acelor măsuri.

Efectuarea investigației și luarea deciziei

8.10 Orice reclamație referitoare la posibile neconformități de calitate trebuie să fie înregistrată cu toate detaliile originale. Pentru a susține deciziile privind nivelul de profunzime a investigației și măsura luată, trebuie să se documenteze și să se evalueze veridicitatea și amploarea oricăror neconformități de calitate reclamate, conform principiilor de management al riscului în domeniul calității.

8.11 Dacă este descoperită sau există suspiciunea unei neconformități de calitate la o serie de produs, trebuie luată în considerare necesitatea verificării și altor serii din acel produs, și în unele cazuri, alte produse, pentru a stabili dacă și acestea sunt afectate.

În particular, trebuie să fie investigate alte serii care pot conține părți din seria cu deficiențe de calitate sau componente neconforme.

- 8.12 Investigațiile privind neconformitățile de calitate trebuie să fie includă o analiză a reclamațiilor anterioare privind neconformitățile de calitate și orice altă informație relevantă, pentru a observa orice indicație cu privire la probleme specifice sau repetate care necesită atenție și care ar putea determina o posibilă măsură de reglementare ulterioară.
- 8.13 Deciziile luate în timpul investigațiilor unei neconformități de calitate sau ulterior trebuie să fie proporționale cu nivelul de risc pe care îl prezintă neconformitatea de calitate, precum și cu gravitatea oricărei situații de nerespectare a cerințelor autorizației de punere pe piață/a dosarului produsului sau a bunei practici de fabricație. Astfel de decizii trebuie să fie luate la timp, pentru a nu afecta siguranța pacientului și astfel încât să fie proporționale cu nivelul de risc pe care îl prezintă respectiva situație de neconformitate.
- 8.14 Chiar dacă, la începerea investigației, nu sunt disponibile întotdeauna informații complete privind tipul și amploarea neconformității de calitate, procesele de luare a deciziei trebuie să asigure că se iau măsurile adecvate pentru reducerea riscurilor, la momentul potrivit din cursul investigației. Trebuie să se documenteze toate deciziile și măsurile luate ca urmare a unei neconformități de calitate.
- 8.15 Fabricantul trebuie să informeze la timp deținătorul autorizației de punere pe piață/sponsorul despre neconformitatea de calitate și toate autoritățile competente interesate, în cazurile în care neconformitatea de calitate poate conduce la retragerea produsului sau la restricții neprevăzute în furnizarea produsului.

Analiza cauzei primare. Măsuri corective și preventive

- 8.16 În timpul investigației neconformităților de calitate trebuie să se efectueze analiza cauzei primare, la un nivel adecvat de profunzime. În cazurile când cauza (cauzele) primare reale ale neconformității de calitate nu poate (pot) fi stabilită(e), trebuie să se acorde atenție identificării și rezolvării celei (celor) mai probabile cauze primare.

- 8.17 Atunci când se suspectează eroarea umană sau când aceasta se identifică drept cauză a neconformității de calitate, trebuie să se justifice în mod oficial; de asemenea, trebuie să se acorde atenție 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 neconformități de calitate, trebuie să se identifice și să se aplice măsurile corective și preventive adecvate.
- 8.19 Înregistrările reclamațiilor trebuie să fie evaluate și trebuie să se analizeze tendințele, pentru a observa orice indicație cu privire la probleme specifice sau repetate, care necesită atenție.

Retrageri și orice alte măsuri de reducere a riscului potențial

- 8.20 Trebuie să existe proceduri scrise, revizuite periodic și actualizate când este necesar, pentru a efectua orice retragere sau pentru a aplica orice măsuri de reducere a riscului.
- 8.21 După punerea pe piață a unui produs, orice recuperare a acestuia din rețeaua de distribuție, ca urmare a unei neconformități de calitate trebuie privită și tratată ca o retragere. [Această prevedere nu se aplică la recuperarea (sau returnarea) probelor de produs din rețeaua de distribuție, pentru a facilita investigația unui caz/reclamație de neconformitate privind calitatea].
- 8.22 Operațiile de retragere trebuie să poată fi efectuate rapid și în orice moment. În anumite cazuri, pentru a proteja sănătatea publică, poate fi necesar să se inițieze operațiile de retragere înainte de a stabili cauza (cauzele) primară(e) și întreaga amploare a neconformității de calitate.
- 8.23 Înregistrările distribuției unei serii/produs trebuie puse rapid la dispoziția persoanelor responsabile cu retragerile și trebuie să conțină informații suficiente privind distribuitorii angro și consumatorii aprovizionați direct (adresă, nr. de telefon și/sau fax, în timpul și în

afara orelor de serviciu, seriile și cantitățile vândute), inclusiv cele pentru export și mostrele medicale.

- 8.24 În cazul medicamentelor pentru investigație clinică, trebuie identificate toate centrele de studiu și trebuie indicate toate țările de destinație. În cazul medicamentelor pentru investigație clinică pentru care s-a emis o autorizație de punere pe piață, fabricantul acestora, în colaborare cu sponsorul, trebuie să informeze deținătorul autorizației de punere pe piață 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 autoritățile competente interesate, trebuie să se stabilească atent amploarea măsurii de retragere în cadrul rețelei de distribuție, având în vedere riscul potențial pentru sănătatea publică, precum și orice impact pe care măsura de retragere propusă l-ar putea avea. De asemenea, autoritățile competente trebuie să fie informate în situațiile 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 intenționează retragerea unor produse, înainte de aplicarea acestei măsuri trebuie informate toate autoritățile competente interesate. Pentru cazurile foarte grave (de ex. cele care ar putea avea impact mare asupra sănătății publice), ar putea fi necesar să se ia măsuri de reducere rapidă a riscului (cum este retragerea produsului), înainte de notificarea autorităților competente. Când este posibil, autoritățile 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 piețe în moduri distincte și, într-o astfel de situație, trebuie elaborate măsuri adecvate de reducere a riscurilor, specifice fiecărei piețe, care să fie discutate cu autoritățile competente interesate. Înainte de a decide în privința 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 circumstanțe, trebuie să se obțină acordul autorității competente.

- 8.28 Produsele retrase trebuie identificate și depozitate separat într-o zonă sigură, în așteptarea 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 intenționează a fi puse pe piață.
- 8.29 Derularea procesului de retragere trebuie înregistrată și trebuie emis un raport final care să includă reconcilierea dintre cantitățile de produse/serii distribuite și cele recuperate.
- 8.30 Eficiența măsurilor luate pentru efectuarea retragerilor trebuie evaluată periodic, pentru a confirma că acestea sunt corespunzătoare și adecvate. Astfel de evaluări trebuie să cuprindă atât situațiile petrecute în timpul serviciului, cât și cele petrecute în afara programului de lucru și, de asemenea, trebuie să se stabilească dacă este necesară efectuarea unor simulări de retragere. Această evaluare trebuie să fie documentată și justificată.
- 8.31 Pe lângă retragere, mai sunt posibile și alte măsuri de reducere a riscului, care ar putea fi luate în considerare pentru gestionarea riscurilor pe care le prezintă neconformitățile de calitate. Astfel de măsuri pot include emiterea de comunicate către profesioniștii în domeniul sănătății, privind utilizarea cu precauție a unei serii posibil neconforme. În funcție de fiecare caz, aceste măsuri trebuie să fie avute în vedere și discutate cu autoritățile competente interesate.

CAPITOLUL 9 AUTOINSPECȚIA

Principiu

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

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

PARTEA A II-A

CERINȚE DE BAZĂ PENTRU SUBSTANȚELE ACTIVE FOLOSITE CA MATERII PRIME

CUPRINS

1. INTRODUCERE

- 1.1 Obiectiv
- 1.2 Domeniu de aplicare

2. MANAGEMENTUL CALITĂȚII

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

3. PERSONAL

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

4. CLĂDIRI ȘI FACILITĂȚI

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

5. ECHIPAMENTE DE PROCES

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

6. DOCUMENTAȚIE ȘI ÎNREGISTRĂRI

- 6.1. Sistemul de documentație și specificații
- 6.2. Înregistrarea curățării și folosirii echipamentului
- 6.3. Înregistrările materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare și etichetării ingredientelor farmaceutice active (IFA)
- 6.4. Instrucțiuni standard de producție (înregistrări standard de producție și control)
- 6.5. Înregistrările seriei de producție (înregistrările seriei de producție și de control)
- 6.6. Înregistrările controlului de laborator
- 6.7. Verificarea înregistrării seriei de producție

7. MANAGEMENTUL MATERIALELOR

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

8. PRODUCȚIA ȘI CONTROALELE ÎN PROCES

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

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

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

10. DEPOZITARE ȘI DISTRIBUȚIE

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

11. CONTROALE DE LABORATOR

- 11.1. Controale generale
- 11.2. Testarea produselor intermediare și a IFA
- 11.3. Validarea procedurilor analitice
- 11.4. Certificate de analiză

11.5. Monitorizarea stabilității IFA

11.6. Data de expirare și retestare

11.7. Contraprobe

12. VALIDAREA

12.1. Politica de validare

12.2. Documentația de validare

12.3. Calificarea

12.4. Concepte privind validarea de proces

12.5. Programul de validare a procesului

12.6. Analiza periodică a sistemelor validate

12.7. Validarea curățării

12.8. Validarea metodelor analitice

13. CONTROLUL SCHIMBĂRII

14. RESPINGEREA ȘI REFOLOSIREA MATERIALELOR

14.1. Respingerea

14.2. Reprocesarea

14.3. Reprelucrarea

14.4. Recuperarea materialelor și solvenților

14.5. Returnări

15. RECLAMAȚII ȘI RETRAGERI

16. FABRICANȚI SUB CONTRACT (INCLUSIV LABORATOARE)

17. AGENȚI, INTERMEDIARI, COMERCIANȚI, DISTRIBUITORI, REAMBALATORI ȘI REETICHETATORI

17.1. Aplicabilitate

17.2. Trasabilitatea IFA și a produselor intermediare distribuite

17.3. Managementul calității

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

17.5. Stabilitatea

17.6. Transferul informațiilor

17.7. Rezolvarea reclamațiilor și retragerilor

17.8. Rezolvarea returnărilor

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

18.1. Generalități

18.2. Păstrarea băncii de celule și a înregistrărilor

18.3. Cultura de celule/Fermentația

18.4. Recoltarea, izolarea și purificarea

18.5. Etapele de îndepărtare/inactivare virală

19. IFA FOLOSITE ÎN STUDIIL CLINICE

19.1. Generalități

19.2. Calitatea

19.3. Echipamente și facilități

19.4. Controlul materiilor prime

19.5. Producție

19.6. Validarea

19.7. Schimbări

19.8. Controale de laborator

19.9. Documentația

20. GLOSAR

1. INTRODUCERE

1.1 Obiectiv

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

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

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

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

1.2 Domeniu de aplicare

Prezentul ghid se aplică la fabricația substanțelor active pentru medicamente de uz uman; se aplică la fabricația substanțelor active sterile numai până în faza imediat anterioară celei prin care substanța devine sterilă. Sterilizarea și procesarea aseptică a substanțelor active sterile nu sunt cuprinse, dar trebuie să se efectueze conform principiilor și liniilor directe BPF așa cum sunt ele prevăzute în

Ordinul ministrului sănătății publice nr. 905/2006 și interpretate în ghidul BPF, incluzând Anexa 1.

Prezentul ghid exclude sângele total și plasma, deoarece Directiva 2002/98/CE și cerințele tehnice care susțin această directivă conțin reglementări detaliate privind colectarea și testarea sângelui; totuși, ghidul include substanțele active care sunt fabricate utilizând sângele și plasma ca materii prime. Prezentul ghid nu se aplică medicamentelor ambalate vrac. Se aplică tuturor substanțelor active care fac subiectul oricăror derogări descrise în Anexele ghidului BPF, în special Anexele 2-7, unde se pot găsi îndrumări suplimentare pentru anumite tipuri de substanțe active.

Secțiunea 17 conține îndrumări pentru unitățile care distribuie sau depozitează o substanță activă sau intermediari ai acesteia. Aceste îndrumări sunt prezentate în mod extins în ghidul privind principiile privind buna practică de distribuție pentru substanțe active utilizate în fabricația medicamentelor de uz uman, la care se face referire în art. 761 din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare.

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

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

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

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

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

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

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

TABELUL 1: Aplicarea prezentului ghid la fabricația IFA

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



Cresc cerințele BPF

2. MANAGEMENTUL CALITĂȚII

2.1 Principii

- 2.10. Calitatea trebuie să fie responsabilitatea tuturor persoanelor implicate în fabricație.
- 2.11. Fiecare fabricant trebuie să stabilească, să documenteze și să implementeze un sistem eficient de management al calității, care să implice participarea activă a conducerii și a personalului adecvat din fabricație.
- 2.12. Sistemul de management al calității trebuie să cuprindă structura organizatorică, procedurile, procesele și resursele, precum și activitățile necesare care să asigure că IFA va satisface specificațiile de calitate și de puritate stabilite. Toate activitățile legate de calitate trebuie să fie definite și documentate.
- 2.13. Trebuie să existe o unitate/unități de calitate, care este/sunt independentă/independente de producție și care îndeplinește/îndeplinesc atât responsabilitățile asigurării calității (AC), cât și pe cele ale controlului calității (CC). Aceasta poate fi sub forma unor unități separate de AC și CC sau a unei singure unități sau grup, în funcție de mărimea și structura organizației.
- 2.14. Trebuie să fie desemnate persoanele autorizate să elibereze produsele intermediare și IFA.
- 2.15. Toate activitățile legate de calitate trebuie înregistrate în momentul în care se desfășoară.
- 2.16. Orice deviație de la procedurile stabilite trebuie documentată și argumentată. Deviațiile critice trebuie investigate, iar investigația și concluziile acesteia trebuie documentate.

- 2.17. În lipsa unui sistem corespunzător care să permită o astfel de utilizare (de ex. eliberarea în carantină, descrisă în Secțiunea 10.20 sau folosirea materiilor prime sau a produselor intermediare până la încheierea evaluării), niciun material nu trebuie eliberat sau folosit înaintea încheierii satisfăcătoare a evaluării de către unitatea/unitățile de calitate.
- 2.18. Trebuie să existe proceduri care să anunțe la timp managementul responsabil cu privire la inspecțiile autorităților de reglementare, deficiențele serioase de BPF, neconformități ale produsului și acțiuni asociate (de ex. reclamații legate de calitate, retrageri, acțiunile autorităților de reglementare etc).
- 2.19. Pentru a atinge cu siguranță obiectivele calității, trebuie să existe un sistem de calitate cuprinzător proiectat și corect implementat care să încorporeze Buna practică de fabricație, Controlul calității și Managementul riscului în domeniul calității.

2.2 Managementul riscului în domeniul calității

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

Exemple de procese și aplicații referitoare la managementul riscului în domeniul calității pot fi găsite inter alia, în Partea a III-a a Ghidului BPF.

2.3. Responsabilitățile unității/unităților de calitate

2.30. Unitatea/unitățile de calitate trebuie să fie implicată/implicate în toate problemele legate de calitate.

2.31. Unitatea/unitățile de calitate trebuie să analizeze și să aprobe toate documentele corespunzătoare referitoare la calitate.

2.32. Principalele responsabilități ale unității/unităților de calitate independente nu trebuie să fie delegate. Aceste responsabilități trebuie să fie scrise și trebuie să includă, dar nu neapărat să se limiteze la:

1. Eliberarea sau respingerea tuturor IFA. Eliberarea sau respingerea produselor intermediare pentru folosire în afara controlului unității de producție;
2. Stabilirea unui sistem de eliberare sau respingere a materiilor prime, produselor intermediare, materialelor de ambalare și etichetare;
3. Verificarea înregistrărilor complete ale seriei de producție și ale controlului de laborator al etapelor critice din proces, înaintea eliberării IFA pentru distribuție;
4. Asigurarea că deviațiile critice sunt investigate și rezolvate;
5. Aprobarea tuturor specificațiilor și a instrucțiunilor standard de producție;
6. Aprobarea tuturor procedurilor cu impact asupra calității produselor intermediare sau IFA;
7. Asigurarea că sunt efectuate audituri interne (autoinspecții);
8. Aprobarea fabricanților sub contract pentru produsele intermediare și IFA;
9. Aprobarea schimbărilor care pot avea un impact asupra calității produsului intermediar sau IFA;
10. Verificarea și aprobarea protocoalelor și rapoartelor de validare;
11. Asigurarea că reclamațiile referitoare la calitate sunt investigate și rezolvate;

12. Asigurarea că se folosesc sisteme eficiente pentru întreținerea și calibrarea echipamentelor critice;
13. Asigurarea că materialele sunt testate corespunzător și că rezultatele sunt raportate;
14. Asigurarea că există date de stabilitate care să susțină datele de retestare sau de expirare și condițiile de depozitare pentru IFA și/sau produsele intermediare (când este necesar); și
15. Analiza calității produsului (așa cum este definită în Secțiunea 2.5).

2.4. Responsabilitatea privind activitățile de producție

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

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

2.5. Audituri interne (Autoinspecții)

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

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

2.6. Analiza calității produsului

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

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

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

3. PERSONAL

3.1 Calificările personalului

- 3.10. Trebuie să existe un număr adecvat de personal calificat prin educație, instruire și/sau experiență corespunzătoare, pentru a efectua și supraveghea fabricația produselor intermediare și a IFA.
- 3.11. Responsabilitățile întregului personal implicat în fabricația produselor intermediare și a IFA trebuie să fie specificate în scris.
- 3.12. Instruirea trebuie să fie efectuată cu regularitate de către persoane calificate și trebuie să cuprindă, cel puțin, operațiile specifice pe care angajatul le execută și BPF referitoare la îndatoririle angajatului. Înregistrările instruirii trebuie să fie păstrate. Instruirea trebuie evaluată periodic.

3.2 Igiena personalului

- 3.20. Personalul trebuie să aibă o stare de sănătate bună și o igienă corespunzătoare.
- 3.21. Personalul trebuie să poarte echipament curat, potrivit pentru activitatea de fabricație în care este implicat și care trebuie schimbat când este cazul. Trebuie să fie purtat, atunci când este necesar, pentru a proteja IFA și produsele intermediare de contaminare, echipament de protecție suplimentar, cum ar fi bonetă, mască, mănuși.
- 3.22. Personalul trebuie să evite contactul direct cu produsele intermediare sau cu IFA.
- 3.23. Fumatul, mâncatul, băutul, mestecatul și păstrarea alimentelor trebuie să fie limitate la anumite zone desemnate, separate de zonele de fabricație.

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

3.3 Consultanți

3.30. Consultanții care oferă consiliere cu privire la fabricația și controlul produselor intermediare sau IFA trebuie să aibă suficientă calificare, instruire și experiență pentru a oferi sfaturi asupra subiectului pentru care sunt solicitați.

3.31. Trebuie păstrate înregistrările care să conțină numele, adresa, calificarea și tipul de serviciu oferit de acești consultanți.

4. CLĂDIRI ȘI FACILITĂȚI

4.1. Proiectare și construcție

4.10. Clădirile și facilitățile folosite în fabricația produselor intermediare și a IFA trebuie să fie amplasate, proiectate și construite astfel încât să ușureze curățarea, întreținerea și operarea corespunzătoare tipului și etapei din fabricație. Facilitățile trebuie, de asemenea, să fie proiectate pentru a minimiza posibila contaminare. Când au fost stabilite specificații microbiologice pentru un produs intermediar sau pentru un IFA, facilitățile trebuie, de asemenea, să fie proiectate astfel încât să limiteze expunerea la contaminanții microbieni, după caz.

4.11. Clădirile și facilitățile trebuie să aibă spațiu adecvat pentru amplasarea ordonată a echipamentelor și a materialelor, pentru a preveni amestecările și contaminarea.

- 4.12. Când echipamentul însuși (ex. sisteme închise sau izolate) asigură protecție adecvată materialului, un astfel de echipament poate fi amplasat în afara clădirii.
- 4.13. Fluxul de materiale și personal în clădire sau facilități trebuie să fie proiectat astfel încât să prevină amestecările sau contaminarea.
- 4.14. Trebuie definite zone sau alte sisteme de control pentru următoarele activități:
- Recepție, identificare, prelevare și carantina materiilor prime până la eliberare sau respingere;
 - Carantină înaintea eliberării sau respingerii produselor intermediare și a IFA;
 - Prelevarea de produse intermediare și IFA;
 - Păstrarea materialelor respinse până la altă dispoziție (de ex. returnare, reprocesare sau distrugere);
 - Depozitarea materialelor eliberate;
 - Operații de producție;
 - Operații de ambalare și etichetare; și
 - Operații de laborator.
- 4.15. Trebuie să se asigure spații de spălare și toalete curate, corespunzătoare, pentru personal. Aceste spații de spălare trebuie să fie dotate cu apă caldă și rece după caz, săpun sau detergent, uscătoare cu aer sau prosoape de unică folosință. Spațiile de spălare și toaletele trebuie să fie separate de zonele de fabricație, dar să fie ușor accesibile. Trebuie să se asigure, unde este cazul, spații adecvate pentru duș și/sau schimbarea hainelor.
- 4.16. Zonele/operațiile de laborator trebuie să fie în mod normal separate de zonele de producție. Unele spații ale laboratorului, în special cele folosite pentru controalele în proces, pot fi amplasate în zonele de producție, cu condiția ca operațiile procesului de producție să nu afecteze acuratețea determinărilor de laborator, iar laboratorul și

operațiile sale să nu influențeze negativ procesul de producție, produsul intermediar sau IFA.

4.2. Utilități

- 4.20. Toate utilitățile care pot avea impact asupra calității produsului (ex. abur, gaze, aer comprimat și încălzire, ventilație și aer condiționat) trebuie să fie calificate și monitorizate corespunzător; când limitele sunt depășite trebuie să se ia măsuri. Trebuie să fie disponibile planurile acestor sisteme de utilități.
- 4.21. Unde este cazul, trebuie să se asigure sisteme adecvate de ventilație, filtrare a aerului și de exhaustare. Aceste sisteme trebuie să fie proiectate și construite astfel încât să se minimizeze riscurile de contaminare și contaminare încrucișată și trebuie să includă echipamente pentru controlul presiunii aerului, al microorganismelor (dacă e cazul), prafului, umidității și temperaturii, potrivit etapei din fabricație. O atenție deosebită trebuie să se acorde zonelor unde IFA sunt expuse mediului.
- 4.22. Dacă aerul este recirculat în spațiile de producție, trebuie luate măsuri adecvate pentru a controla contaminarea și contaminarea încrucișată.
- 4.23. Conductele instalate permanent trebuie să fie identificate corect. Acest lucru se poate realiza prin identificarea traseelor individuale, documentare, sisteme de control computerizate sau mijloace alternative. Conductele trebuie amplasate astfel încât să se evite riscul de contaminare a produsului intermediar sau a IFA.
- 4.24. Canalele de evacuare trebuie să aibă mărime adecvată și să fie prevăzute când este cazul cu sifon sau cu un dispozitiv adecvat pentru a preveni refularea.

4.3 Apa

- 4.30. Trebuie să se demonstreze că apa folosită în fabricația IFA este corespunzătoare utilizării propuse.

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

4.4 Ținere sub control (izolare)

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

erbicidele și pesticidele nu trebuie să se realizeze în clădirile și/sau cu echipamentele folosite la fabricația IFA. Manipularea și depozitarea acestor materiale nefarmaceutice foarte toxice trebuie să se facă separat de a IFA.

4.5. Iluminare

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

4.6. Apă de canal și resturi neutilizate

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

4.7. Igienizare și întreținere

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

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

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

5. ECHIPAMENTE DE PROCES

5.1. Proiectare și construcție

- 5.10. Echipamentul folosit la fabricația produselor intermediare și a IFA trebuie să fie proiectat corespunzător, de dimensiuni adecvate și amplasat corespunzător pentru scopul propus, pentru curățare, igienizare (când e cazul) și întreținere.
- 5.11. Echipamentul trebuie astfel construit încât suprafețele ce vin direct în contact cu materiile prime, produsele intermediare sau IFA să nu afecteze calitatea produselor intermediare și a IFA prevăzută de specificațiile oficiale sau de alte specificații stabilite.
- 5.12. Echipamentul de producție trebuie folosit numai în domeniul său de operare calificat.
- 5.13. Echipamentele majore (de ex. reactoare, recipiente de depozitare) și liniile de procesare instalate permanent, folosite la fabricația unui produs intermediar sau a unui IFA trebuie să fie identificate corespunzător.
- 5.14. Orice substanță folosită la funcționarea echipamentelor, precum lubrifianții, lichidele de încălzire sau de răcire, nu trebuie să intre în contact cu produsele intermediare sau cu IFA, astfel încât să le altereze calitatea prevăzută de specificațiile oficiale sau de alte specificații stabilite. Orice deviații trebuie evaluate pentru a se putea asigura că nu există efecte nedorite privind conformitatea cu destinația materialului. Când este posibil, trebuie să se folosească lubrifianți sau uleiuri de calitate alimentară.
- 5.15. Atunci când este cazul, trebuie să se folosească echipamente închise sau în sistem închis. Când sunt folosite echipamente în sistem deschis sau echipamentele sunt deschise, trebuie să se ia măsuri corespunzătoare pentru a minimiza riscul de contaminare.
- 5.16. Trebuie să se păstreze un set al planurilor și desenelor actuale ale echipamentelor și instalațiilor critice.

5.2. Întreținerea și curățarea echipamentului

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

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

- Desemnarea responsabilității pentru curățarea echipamentului;
- Programe de curățare, incluzând, unde e cazul programe de igienizare;
- O descriere completă a metodelor și a materialelor, inclusiv diluția agenților de curățare folosiți pentru a curăța echipamentul;
- Unde este necesar, instrucțiuni pentru dezasamblarea și reasamblarea fiecărui articol al echipamentului, pentru a asigura o curățare corectă;
- Instrucțiuni pentru îndepărtarea sau ștergerea identificării seriei anterioare;
- Instrucțiuni pentru protejarea de contaminanți a echipamentului curat, înainte de folosire;
- Inspecția echipamentului privind gradul de curățenie imediat înainte de folosire, dacă este posibil; și
- Stabilirea timpului maxim care se poate scurge între încheierea procesării și curățarea echipamentului, când este posibil.

5.22. Echipamentele și ustensilele trebuie să fie curățate, păstrate și, când e cazul, igienizate sau sterilizate pentru a preveni contaminarea sau remanența unui material care să altereze calitatea produsului intermediar sau a IFA prevăzută de specificațiile oficiale sau de alte specificații stabilite.

- 5.23. Acolo unde echipamentul este destinat pentru producția continuă sau în campanie a seriilor succesive ale aceluiași produs intermediar sau IFA, echipamentul trebuie să fie curățat la intervale adecvate pentru a preveni formarea și remanența contaminanților (ex. substanțe de degradare sau niveluri nedorite ale microorganismelor).
- 5.24 Echipamentele nededicate trebuie să fie curățate după producția fiecărui tip de material, pentru a preveni contaminarea încrucișată.
- 5.25. Criteriile de acceptabilitate pentru reziduuri și alegerea procedurilor și a agenților de curățare trebuie să fie definite și justificate.
- 5.26. Echipamentul trebuie identificat prin mijloace adecvate din punct de vedere al conținutului și al statutului său de curățenie.

5.3. Calibrarea

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

avea un impact asupra calității produselor intermediare sau a IFA fabricate folosind acest echipament de la ultima calibrare.

5.4. Sisteme computerizate

- 5.40. Sistemele computerizate în relație cu BPF trebuie validate. Profunzimea și scopul validării depind de diversitatea, complexitatea și de cât de critică este aplicația computerizată.
- 5.41. Calificarea la instalare și calificarea operațională corespunzătoare trebuie să demonstreze capacitatea hard-ului și a soft-ului computerului de a îndeplini sarcinile stabilite.
- 5.42. Soft-ul disponibil comercial, care a fost calificat, nu necesită același nivel de testare. Dacă un sistem existent nu a fost validat în momentul instalării, poate fi realizată o validare retrospectivă dacă documentația adecvată este disponibilă.
- 5.43. Sistemele computerizate trebuie să aibă suficiente sisteme de control pentru a preveni accesul neautorizat sau modificările de date. Trebuie să existe controale pentru a preveni omiterea de date (ex. sistemul se închide și datele nu sunt memorate). Trebuie să existe o înregistrare a oricărei schimbări de date efectuate, valoarea sa precedentă, cine și când a făcut schimbarea.
- 5.44. Pentru operarea și întreținerea sistemelor computerizate trebuie să existe proceduri scrise.
- 5.45. Atunci când date critice sunt introduse manual, trebuie să existe o verificare suplimentară a acurateții introducerii. Aceasta poate fi făcută de un al doilea operator sau chiar de către sistem.
- 5.46. Incidentele provocate de sistemele computerizate, care pot afecta fie calitatea produsilor intermediari sau a IFA, fie siguranța înregistrărilor sau a rezultatelor testelor, trebuie înregistrate și investigate.

- 5.47. Schimbările la sistemul computerizat trebuie să se facă conform unei proceduri de schimbare și trebuie să fie autorizate oficial, documentate și testate. Trebuie să se păstreze înregistrări ale tuturor schimbărilor, inclusiv modificările și îmbunătățirile aduse hard-ului, soft-ului și oricăror altor componente critice ale sistemului. Aceste înregistrări trebuie să demonstreze că sistemul este menținut în stare validată.
- 5.48. Dacă sistemul cedează, conducând astfel la pierderea permanentă a înregistrărilor, trebuie să se asigure un sistem de rezervă. Pentru toate sistemele computerizate trebuie să se stabilească un mijloc de a asigura protecția datelor.
- 5.49. Datele pot fi înregistrate printr-un alt mijloc, pe lângă cel computerizat.

6. DOCUMENTAȚIE ȘI ÎNREGISTRĂRI

6.1 Sistemul de documentație și specificații

- 6.10. Toate documentele referitoare la fabricația produselor intermediare sau a IFA trebuie să fie pregătite, verificate, aprobate și distribuite conform unor proceduri scrise. Aceste documente pot fi pe suport de hârtie sau sub formă electronică.
- 6.11. Emiterea, verificarea, înlocuirea și retragerea tuturor documentelor trebuie controlate prin păstrarea istoricului revizuirilor.
- 6.12. Trebuie să fie stabilită o procedură pentru păstrarea tuturor documentelor corespunzătoare (ex. rapoarte privind istoricul dezvoltării, rapoarte de dezvoltare, rapoarte de transfer tehnic, rapoarte de validare a procesului, înregistrări ale instruirilor, înregistrări ale producției, înregistrări ale controlului și înregistrări ale distribuției).
- Trebuie specificată perioada de păstrare a acestor documente.
- 6.13. Toate înregistrările de producție, control și distribuție trebuie să fie păstrate cel puțin un an după data de expirare a seriei. Pentru IFA cu

date de retestare, înregistrările trebuie păstrate cel puțin 3 ani după ce seria a fost distribuită în întregime.

- 6.14. Când se fac introduceri de date în înregistrări, acestea trebuie să se facă fără a putea fi șterse, în spațiile rezervate acestor introduceri de date, imediat după efectuarea activităților și trebuie identificată persoana care face înregistrarea. Corectările introducerilor de date trebuie datate, semnate și să permită citirea înregistrării originale.
- 6.15. În timpul perioadei de păstrare, originalele sau copiile înregistrărilor trebuie să se găsească la locul unde au loc activitățile descrise în aceste înregistrări. Sunt acceptate înregistrările care pot fi obținute prompt din alt loc, prin mijloace electronice sau de alt fel.
- 6.16. Specificațiile, instrucțiunile, procedurile și înregistrările pot fi păstrate fie ca originale sau copii fidele, cum sunt fotocopiile, microfilmul, microfisa, fie alte reproduceri fidele ale înregistrărilor originale. Când se folosesc tehnici de micșorare, precum microfilmarea sau înregistrări electronice, trebuie să fie disponibil un echipament de refacere corespunzător și un mijloc de a produce o copie pe hârtie.
- 6.17. Trebuie stabilite și documentate specificații pentru materii prime, produse intermediare (când e necesar), IFA, materiale de etichetare și ambalare. În plus, pot fi necesare specificații pentru alte materiale, precum adjuvanții din proces, garnituri sau alte materiale folosite în timpul fabricației produselor intermediare sau a IFA, care pot influența în mod critic calitatea. Trebuie stabilite și documentate criteriile de acceptabilitate pentru controalele în proces.
- 6.18. Dacă se folosesc semnături electronice pe documente, acestea trebuie autentificate și protejate.

6.2. Înregistrarea curățării și folosirii echipamentului

- 6.20. Înregistrările utilizării, curățării, igienizării și/sau sterilizării și întreținerii principalelor echipamente trebuie să conțină data, ora (dacă e cazul), denumirea produsului și numărul fiecărei serii procesate în echipament și persoana care a efectuat curățarea și întreținerea.

6.21. Dacă echipamentul este dedicat fabricației unui singur produs intermediar sau IFA, nu sunt necesare înregistrări individuale pentru echipament dacă seriile de produs intermediar sau IFA urmează în ordine identificabilă. În cazurile în care este folosit echipamentul dedicat, înregistrările privind curățarea, întreținerea și folosirea pot face parte din înregistrarea seriei de fabricație sau pot fi păstrate separat.

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

6.30. Trebuie să se păstreze înregistrări care să includă:

- Numele fabricantului, identitatea și cantitatea fiecărui transport al fiecărei serii de materii prime, produse intermediare sau materiale de ambalare și etichetare pentru IFA; numele furnizorului; numărul/numerele de control al/ale furnizorului, dacă se cunosc, sau alte numere de identificare; numărul alocat la recepție și data recepției;
- Rezultatele oricărui test sau examinare efectuate și concluziile acestora;
- Înregistrări referitoare la identificarea folosirii materialelor;
- Documentația examinării și verificării materialelor de ambalare și etichetare a IFA, pentru conformitatea cu specificațiile stabilite; și
- Decizia finală cu privire la materiile prime, produsele intermediare sau materialele de ambalare și etichetare a IFA respinse.

6.31. Etichetele standard (aprobate) trebuie să fie păstrate pentru a fi comparate cu etichetele emise.

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

6.40. Pentru asigurarea uniformității serie de serie, trebuie să se întocmească instrucțiuni standard de producție pentru fiecare produs intermediar sau IFA, să fie datate și să fie semnate de către o persoană și să fie verificate independent, datate și semnate de către o persoană din unitatea/unitățile de calitate.

6.41. Instrucțiunile standard de producție trebuie să includă:

- Numele produsului intermediar sau al IFA fabricat și un cod de referință de identificare a documentului, dacă e posibil;
- O listă completă a materiilor prime și a produselor intermediare desemnate prin nume sau coduri specifice pentru a identifica orice caracteristici speciale de calitate;
- O declarație exactă a cantității sau proporției fiecărei materii prime sau produs intermediar care va fi folosit, incluzând unitatea de măsură. Când cantitatea nu este fixă, trebuie să se includă calculul pentru mărimea fiecărei serii sau pentru volumul producției. Trebuie incluse variațiile cantităților, dacă sunt justificate;
- Amplasarea producției și echipamentului de producție principal care va fi folosit;
- Instrucțiuni de producție detaliate, incluzând:
 - succesiunea care va fi urmată;
 - limitele parametrilor din proces care vor fi folosite;
 - instrucțiuni de prelevare și controale în proces, cu criteriile lor de acceptabilitate, dacă e cazul;
 - limite de timp pentru terminarea etapelor de procesare individuale și/sau a întregului proces, dacă e posibil;
 - limite de randament preconizate pentru fazele corespunzătoare din proces sau de timp.
- Unde este cazul, notații speciale și precauții care trebuie urmate, sau referiri la acestea; și
- Instrucțiunile pentru depozitarea corectă a produselor intermediare sau a IFA, inclusiv pentru materialele de etichetare și ambalare și condiții speciale de depozitare, cu limite de timp, când este cazul.

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

6.50. Înregistrările seriei de producție trebuie să se efectueze pentru fiecare produs intermediar și IFA și trebuie să includă informații complete referitoare la producția și controlul fiecărei serii. Înregistrarea seriei de producție trebuie să fie verificată înainte de eliberare, pentru a se asigura că aceasta este versiunea corectă și că este o reproducere

lizibilă, fidelă a instrucțiunii standard de producție. Dacă înregistrarea seriei de producție provine dintr-o parte separată a documentului standard, acest document trebuie să includă o referință la instrucțiunea standard de producție curentă folosită.

6.51. Aceste înregistrări trebuie să fie numerotate cu un număr unic de serie sau de identificare, datate și semnate la eliberare. În producția continuă, codul produsului, împreună cu data și ora, pot servi ca un element de identificare unic până ce este alocat numărul final.

6.52. Documentarea fiecărei etape importante în înregistrările seriei de producție (înregistrările seriei de producție și de control) trebuie să includă:

- Datele și, când este cazul, orele;
- Identitatea echipamentului principal folosit (ex. reactoare, uscătoare, mori etc);
- Identificarea specifică a fiecărei serii, inclusiv cântăririle, măsurătorile și numerele de serie ale materiilor prime, produselor intermediare sau ale oricăror materiale reprocesate folosite în timpul fabricației;
- Înregistrările rezultatelor reale ale parametrilor critici din proces;
- Orice prelevare efectuată;
- Semnăturile persoanelor care efectuează și supraveghează direct sau verifică fiecare etapă critică în operare;
- Rezultatele controlului în proces și ale testărilor de laborator;
- Randamentul actual la fazele sau timpii corespunzători;
- Descrierea ambalajului și a etichetei pentru produsul intermediar sau IFA;
- Eticheta reprezentativă a IFA sau a produsului intermediar, dacă acestea sunt destinate comercializării;
- Orice deviație observată, evaluarea ei, orice investigație efectuată (dacă este cazul) sau referirea la această investigație, dacă este păstrată separat; și
- Rezultatele testărilor în vederea eliberării.

6.53. Trebuie stabilite și urmate proceduri scrise pentru investigarea deviațiilor critice sau a neîncadrării în specificații a produsului intermediar sau IFA. Investigația trebuie extinsă la alte serii care ar putea fi asociate cu un eșec sau o deviație specifică.

6.6. Înregistrările controlului de laborator

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

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

6.61. Trebuie păstrate înregistrări complete pentru:

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

6.7. Verificarea înregistrării de producție

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

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

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

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

7. MANAGEMENTUL MATERIALELOR

7.1. Controale generale

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

7.2. Recepția și carantina

- 7.20. În momentul recepționării și înainte de acceptare, fiecare recipient sau grup de recipiente cu materiale trebuie să fie examinate vizual în ceea ce privește corectitudinea etichetării (incluzând corelarea dintre numele folosit de furnizor și numele intern, dacă acestea sunt diferite), integritatea recipientului, ruperea sigiliilor, dacă s-a umblat în recipiente sau prezenței contaminării. Materialele trebuie păstrate în carantină până când se prelevează probe, sunt examinate sau testate, după caz, și eliberate pentru folosire.
- 7.21. Înainte ca materialele nou-venite să se amestece cu stocurile existente (de ex. solvenți sau stocuri din silozuri), ele trebuie identificate corect, testate dacă este cazul și eliberate. Trebuie să existe proceduri pentru

a preveni descărcarea în mod greșit a materialelor nou-venite peste stocul existent.

7.22. Dacă livrările vrac se fac în rezervoare nededicate, trebuie să existe siguranța că nu se produce contaminarea încrucișată din rezervor. Asigurarea se face printr- unul sau mai multe din următoarele mijloace:

- Certificarea curățeniei;
- Testarea urmelor de impurități;
- Auditul furnizorului.

7.23. Trebuie să se identifice corespunzător recipientele mari de depozitare și diversele lor dispozitive, liniile de umplere și de descărcare.

7.24. Fiecărui recipient sau grup de recipiente (serii) de materiale trebuie să-i fie alocat un cod, serie sau număr de recepție distinctive, prin care să fie identificat. Acest număr trebuie folosit la înregistrarea amplasării fiecărei serii. Trebuie pus la punct un sistem pentru identificarea statutului fiecărei serii.

7.3. Prelevarea și testarea materialelor de producție intrate

7.30. Trebuie să se efectueze cel puțin un test pentru a verifica identitatea fiecărei serii de material, cu excepția materialelor descrise la 7.32. În loc de a efectua alte teste, se poate folosi certificatul de analiză al furnizorului, cu condiția ca producătorul să dețină un sistem de evaluare a furnizorilor.

7.31. Aprobarea furnizorului trebuie să includă o evaluare care să furnizeze o dovadă corespunzătoare (ex. istoricul calității) că producătorul poate asigura în mod consecvent material conform specificațiilor. Trebuie să se efectueze analize complete pe cel puțin 3 serii înaintea renunțării la efectuarea anumitor parametri de calitate ai produsului. Oricum, condiția minimă este ca, cel puțin o analiză completă să se efectueze la intervale corespunzătoare și să fie comparată cu certificatele de analiză. Siguranța certificatelor de analiză trebuie verificată la intervale regulate.

- 7.32. Adjuvanții folosiți în proces, materiile prime periculoase sau foarte toxice, alte materiale speciale sau materiale transferate la o altă unitate din cadrul companiei, nu trebuie să fie testate, dacă se obține certificatul de analiză al producătorului, care să demonstreze că aceste materii prime sunt conforme cu specificațiile stabilite. Examinarea vizuală a recipientelor, a etichetelor și înregistrarea numerelor de serie sunt utile în stabilirea identității acestor materiale. Lipsa testării interne a acestor materiale trebuie să fie justificată și documentată.
- 7.33. Probele prelevate trebuie să fie reprezentative pentru seria de material din care au fost prelevate. Metodele de prelevare trebuie să specifice numărul de recipiente din care să se preleveze, din ce parte a recipientului să se preleveze și cantitatea de material care trebuie prelevată din fiecare recipient. Stabilirea numărului de recipiente din care se prelevează și a cantității de prelevat trebuie să se facă pe baza unui plan de prelevare care are în vedere dacă materialul este critic, variabilitatea materialului, credibilitatea furnizorului și cantitatea necesară pentru analize.
- 7.34. Operația de prelevare trebuie să se efectueze în spații definite și conform procedurilor menite să prevină contaminarea materialului prelevat și contaminarea altor materiale.
- 7.35. Recipientele din care se prelevează trebuie să se deschidă cu atenție și ulterior să se închidă. Acestea trebuie marcate pentru a indica faptul că de acolo s-a prelevat.

7.4. Depozitarea

- 7.40. Materialele trebuie să fie manipulate și depozitate astfel încât să se prevină degradarea, contaminarea și contaminarea încrucișată.
- 7.41. Materialele ambalate în saci, pungi sau cutii nu trebuie depozitate pe podea și, când este posibil, trebuie depărtate corespunzător pentru a permite curățarea și inspectarea.

- 7.42. Materialele trebuie depozitate în condiții și pentru o perioadă care să nu le afecteze negativ calitatea și trebuie în mod normal controlate astfel încât cel mai vechi stoc să fie folosit primul.
- 7.43. Unele materiale, păstrate în recipiente corespunzătoare, pot fi depozitate în aer liber, cu condiția ca etichetele de identificare să rămână lizibile, iar recipientele să fie curățate adecvat înainte de deschidere și de folosire.
- 7.44. Materialele respinse trebuie să fie identificate și controlate într-un sistem de carantină menit să prevină folosirea lor neautorizată în fabricație.

7.5. Re-evaluarea

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

8. PRODUCȚIA ȘI CONTROALELE ÎN PROCES

8.1 Operații de producție

- 8.10. Materiile prime pentru fabricația produselor intermediare și a IFA trebuie cântărite sau măsurate în condiții corespunzătoare, care să nu le afecteze capacitatea de a fi folosite. Instrumentele de cântărire și măsurare trebuie să aibă precizie adecvată pentru scopul propus.
- 8.11. Dacă un material este subdivizat pentru a fi folosit ulterior în operații de producție, noul recipient în care se păstrează materialul trebuie să fie adecvat și trebuie să fie identificat cu următoarele informații:
- numele materialului și/sau codul articolului;
 - numărul primit la recepție sau la control;
 - greutatea sau cantitatea de material din noul recipient; și
 - data de re-evaluare sau de retestare, dacă e cazul.

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

8.2. Limite de timp

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

8.21. Produsele intermediare reținute pentru procesare ulterioară trebuie depozitate în condiții adecvate pentru a se asigura că sunt corespunzătoare pentru folosire.

8.3. Prelevare și controale în proces

8.30. Trebuie stabilite proceduri scrise pentru a monitoriza evoluția și controlul desfășurării etapelor din proces care produc variabilitate în caracteristicile calității produselor intermediare și a IFA. Controalele în procese și criteriile lor de acceptabilitate trebuie să fie definite pe baza informațiilor obținute în etapa de dezvoltare sau din datele istorice.

8.31. Criteriile de acceptabilitate, tipul și extinderea testării pot depinde de natura produsului intermediar sau a IFA fabricate, de reacția sau etapa din procesul în desfășurare și de gradul în care procesul determină variabilitate în calitatea produsului. În timpul etapelor inițiale ale procesului se pot efectua controale în proces mai puțin stricte, dar în etapele de procesare avansate (de ex. etapele de izolare și purificare) se impun controale mai stricte.

8.32. Controalele critice în proces (și monitorizarea procesului critic), incluzând punctele și metodele de control, trebuie stabilite în scris și aprobate de unitatea/unitățile de calitate.

8.33. Controalele în proces pot fi efectuate de către personal calificat din departamentul de producție și procesul poate fi ajustat fără aprobarea prealabilă a unității/ unităților de calitate, dacă ajustările sunt făcute în limite prestabilite aprobate de unitatea/unitățile de calitate. Toate testele și rezultatele trebuie să fie pe deplin documentate, ca parte a înregistrării seriei.

8.34. Metodele de prelevare în proces, a produselor intermediare și a IFA trebuie să fie detaliate în proceduri scrise. Planurile și procedurile de prelevare trebuie să se bazeze pe practici de prelevare științifice.

8.35. Prelevarea în proces trebuie să se desfășoare conform procedurilor întocmite încât să prevină contaminarea materialului prelevat și a altor

produse intermediare sau IFA. Trebuie stabilite proceduri pentru a se asigura integritatea probelor după prelevare.

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

8.4. Amestecarea seriilor de produse intermediare sau IFA

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

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

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

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

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

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

- 8.45. Când proprietățile fizice ale unei IFA sunt critice (de ex. IFA care se intenționează a fi folosite pentru forme solide orale sau suspensii), operațiile de amestecare trebuie validate pentru a demonstra omogenitatea seriei combinate. Validarea trebuie să includă testarea proprietăților critice (ex. distribuția mărimii particulelor, densitatea înainte și după tasare), care pot fi afectate de procesul de amestecare.
- 8.46. Dacă amestecarea poate influența negativ stabilitatea, trebuie să se efectueze testarea stabilității seriilor amestecate final.
- 8.47. Data de expirare sau de retestare a seriei amestecate trebuie să se bazeze pe data de fabricație a celei mai vechi cozi sau serii din amestec.

8.5. Controlul contaminării

- 8.50. Materialele reziduale pot fi preluate în serii succesive ale aceluiași produs intermediar sau IFA, dacă există un control adecvat. Exemplele includ reziduul care aderă de peretele micronizatorului, stratul rezidual de cristale umede rămas în centrifugă după descărcare și descărcarea incompletă de fluide sau cristale din vasele folosite în proces la transferul materialului în etapa următoare de proces. Aceste reziduuri nu trebuie să conducă la contaminarea cu agenți de degradare sau microbiană, care pot altera în mod negativ profilul stabilit al impurităților IFA.
- 8.51. Operațiile de producție trebuie efectuate astfel încât să se prevină contaminarea produselor intermediare sau a IFA de către alte materiale.
- 8.52. La manipularea IFA după purificare trebuie să se ia măsuri de precauție pentru evitarea contaminării.

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

9.1. Generalități

9.10. Trebuie să existe proceduri scrise care să detalieze recepția, identificarea, carantina, prelevarea, examinarea și/sau testarea, eliberarea, și manipularea materialelor de ambalare și etichetare.

9.11. Materialele de ambalare și etichetare trebuie să fie conforme cu specificațiile stabilite. Cele care nu corespund acestor specificații trebuie respinse pentru a preveni folosirea lor în operații pentru care sunt necorespunzătoare.

9.12. Trebuie să se păstreze înregistrări ale fiecărui transport de etichete și materiale de ambalare, care să dovedească recepția, examinarea sau testarea și dacă sunt acceptate sau respinse.

9.2. Materiale de ambalare

9.20. Recipientele trebuie să asigure o protecție adecvată împotriva deteriorării sau contaminării produselor intermediare sau IFA care se pot produce în timpul transportului și depozitării recomandate.

9.21. Recipientele trebuie să fie curate și, în cazul în care natura produsului intermediar sau a IFA indică acest lucru, igienizate în vederea asigurării că sunt adecvate scopului propus. Aceste recipiente nu trebuie să reacționeze, să 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 curățate conform procedurilor documentate și toate etichetele anterioare trebuie să fie îndepărtate sau șterse.

9.3. Emiterea și controlul etichetelor

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

9.4. Operații de ambalare și etichetare

- 9.40. Trebuie să existe proceduri documentate întocmite astfel încât să asigure că sunt folosite materiale de ambalare și etichete corecte.

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

10. DEPOZITARE ȘI DISTRIBUȚIE

10.1. Proceduri de depozitare

10.10. Trebuie să fie disponibile facilități pentru depozitarea tuturor materialelor în condiții corespunzătoare (de ex. temperatură și umiditate controlate când este necesar). Trebuie să se păstreze înregistrări ale acestor condiții, dacă ele sunt critice pentru păstrarea caracteristicilor materialului.

10.11. Dacă nu există un sistem alternativ pentru prevenirea utilizării neintenționate și neautorizate a materialelor aflate în carantină, respinse, returnate sau retrase, trebuie să fie stabilite zone separate de depozitare pentru depozitarea temporară a acestora până când va fi luată decizia privind viitorul lor.

10.2. Proceduri de distribuție

10.20. IFA și produsele intermediare trebuie eliberate pentru distribuție către terți numai după ce au fost eliberate de către unitatea/unitățile de calitate. IFA și produsele intermediare pot fi transferate în carantină într-o altă unitate sub controlul acestei companii, când există autorizarea unității/unităților de calitate și dacă se efectuează controale și se întocmește documentație adecvată.

10.21. IFA și produsele intermediare trebuie transportate astfel încât să nu fie afectată în sens negativ calitatea acestora.

10.22. Pe etichetă trebuie menționate condițiile speciale de transport sau de depozitare pentru un IFA sau un produs intermediar.

10.23. Producătorul trebuie să se asigure că beneficiarul de contract (contractor) pentru transportul IFA sau al produselor intermediare cunoaște și respectă condițiile corespunzătoare de transport și depozitare.

10.24. Trebuie stabilit un sistem prin care distribuția fiecărei serii de produs intermediar și/sau IFA să poată fi ușor determinată astfel încât să se permită retragerea ei.

11. CONTROALE DE LABORATOR

11.1. Controale generale

11.10. Unitatea/unitățile de calitate independentă/independente trebuie să aibă la dispoziție sa facilități de laborator adecvate.

11.11. Trebuie să existe proceduri documentate care să descrie prelevarea, testarea, aprobarea sau respingerea materialelor, înregistrarea și păstrarea datelor de laborator. Înregistrările de laborator trebuie să fie păstrate în conformitate cu Secțiunea 6.6.

11.12. Toate specificațiile, planurile de prelevare și procedurile de testare trebuie să fie argumentate din punct de vedere științific și adecvate, pentru a asigura că materiile prime, produsele intermediare, IFA, etichetele și materialele de ambalare sunt conforme cu standardele de calitate și/sau puritate stabilite. Specificațiile și procedurile de testare trebuie să fie corespunzătoare celor cuprinse în dosarul de autorizare de punere pe piață. Pot exista și specificații în plus față de cele din dosarul de autorizare de punere pe piață. Specificațiile, planurile de prelevare și procedurile de testare, inclusiv schimbările lor, trebuie întocmite de unitatea organizatorică adecvată și verificate și aprobate de unitatea/unitățile de calitate.

11.13. Trebuie stabilite specificații adecvate pentru IFA, în conformitate cu standardele acceptate și în acord cu procesul de fabricație. Specificațiile trebuie să includă un control al impurităților (de ex. impurități organice, impurități anorganice și solvenți reziduali). Dacă IFA are o specificație pentru puritate microbiologică, trebuie stabilite și respectate limite de acțiune corespunzătoare pentru numărul total de microorganisme și pentru organismele nepermise. Dacă IFA are o specificație pentru endotoxine, trebuie stabilite și respectate limite de acțiune adecvate.

- 11.14. Controalele de laborator trebuie urmărite și documentate în momentul efectuării. Orice abatere de la procedurile descrise mai sus trebuie să fie documentată și justificată.
- 11.15. Orice rezultat obținut în afara specificației trebuie investigat și documentat în conformitate cu o procedură. Această procedură trebuie să includă analiza datelor, evaluarea existenței sau nu a unei probleme importante, stabilirea sarcinilor pentru acțiunile corective și concluzii. Orice reprevărire și/sau retestare după obținerea rezultatelor în afara specificației trebuie să se efectueze conform unei proceduri documentate.
- 11.16. Reactivii și soluțiile standard trebuie preparate și etichetate urmând proceduri scrise. Data de valabilitate trebuie aplicată, după caz, reactivilor analitici sau soluțiilor standard.
- 11.17. Trebuie să se obțină standarde de referință primare corespunzătoare pentru fabricația IFA. Sursa fiecărui standard de referință primar trebuie să fie documentată. Trebuie să se păstreze înregistrări ale utilizării și depozitării fiecărui standard de referință primar, conform cu recomandările furnizorului. Standardele de referință primare obținute dintr-o sursă oficial recunoscută sunt în mod normal folosite fără a fi testate dacă sunt depozitate în condiții conforme cu recomandările furnizorului.
- 11.18. Când un standard de referință primar nu este disponibil dintr-o sursă recunoscută oficial, trebuie stabilit un „standard primar intern”. Trebuie să se efectueze teste corespunzătoare pentru a stabili pe deplin identitatea și puritatea standardului de referință primar. Trebuie păstrată documentația adecvată a acestor teste.
- 11.19. Standardele de referință secundare trebuie să fie preparate, identificate, testate, aprobate și depozitate corespunzător. Înaintea primei utilizări trebuie să se determine conformitatea fiecărei serii de standard de referință secundar, prin comparație cu un standard de referință primar. Fiecare serie de standard de referință secundar trebuie să fie recalificată periodic conform unui protocol scris.

11.2. Testarea produselor intermediare și a IFA

11.20. Pentru fiecare serie de produs intermediar sau IFA trebuie să se efectueze teste de laborator adecvate pentru a determina conformitatea cu specificațiile.

11.21. În mod normal, pentru fiecare IFA, trebuie stabilit un profil al impurităților, care să descrie impuritățile identificate și neidentificate, prezente într-o serie caracteristică, produsă printr-un proces de producție specific, controlat. Profilul impurităților trebuie să includă identificarea sau unii parametri analitici calitativi (de ex. timpul de retenție), limita fiecărei impurități observate și clasificarea fiecărei impurități identificate (de ex. anorganică, organică, solvent). În mod normal, profilul impurităților depinde de procesul de producție și de originea IFA. De obicei, profilele impurităților nu sunt necesare pentru IFA având origine vegetală sau țesuturi de animale. Considerații despre biotehnologie sunt cuprinse în Ghidul ICH Q6B.

11.22. Profilul impurităților trebuie comparat la intervale corespunzătoare cu cel din dosarul de autorizare de punere pe piață după la autoritatea competentă sau cu datele din istoricul seriilor anterioare pentru a observa schimbări ale IFA, provenind din modificări ale materiilor prime, ale parametrilor de operare ai echipamentelor sau ale procesului de producție.

11.23. Când este specificată calitatea microbiană, trebuie să se efectueze teste microbiologice adecvate pe fiecare serie de produs intermediar și IFA.

11.3. Validarea procedurilor analitice – de văzut Secțiunea 12.

11.4. Certificate de analiză

11.40. La cerere, trebuie să fie emise, pentru fiecare serie de produs intermediar sau IFA, certificate de analiză originale.

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

11.5. Monitorizarea stabilității IFA

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

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

11.6. Data de expirare și retestare

- 11.60. Când se intenționează transferarea unui produs intermediar în afara controlului sistemului de management al calității fabricantului și, când este stabilită o dată de expirare sau de retestare, trebuie să fie disponibile informații care să susțină stabilitatea (de ex. date publicate, rezultatele testelor).

- 11.61. Data de expirare sau de retestare a unui IFA trebuie să se bazeze pe evaluarea datelor derivate din studiile de stabilitate. Practica obișnuită este de a se folosi o dată de retestare, nu o dată de expirare.
- 11.62. Datele preliminare de expirare sau retestare a IFA pot să se bazeze pe serii la scară pilot dacă (1) seriile pilot au fost fabricate folosind o metodă de fabricație și o procedură care simulează procesul final care va fi folosit la scară de fabricație industrială; și (2) calitatea IFA este reprezentativă pentru materialul care va fi realizat la scară industrială.
- 11.63. Pentru efectuarea unei retestări trebuie să se păstreze o probă reprezentativă.

11.7. Contraprobe

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

12. VALIDARE

12.1. Politica de validare

12.10. Întreaga politică a companiei, intențiile și abordarea validării, inclusiv validarea proceselor de producție, procedurilor de curățare, metodelor analitice, procedurilor de testare în proces, sistemelor computerizate și persoanele responsabile pentru întocmirea, verificarea, aprobarea și documentarea fiecărei faze a validării trebuie să fie documentate.

12.11. Parametrii/ proprietățile critice trebuie, în mod normal, identificate în timpul etapei de dezvoltare sau din datele istorice, iar limitele necesare pentru o operare reproductibilă trebuie definite. Aceasta trebuie să includă:

- Definirea IFA, în termenii proprietăților critice ale produsului;
- Identificarea parametrilor procesului care pot afecta proprietățile calitative critice ale IFA;
- Determinarea limitei pentru fiecare parametru critic al procesului care se așteaptă a fi folosit în timpul fabricației de rutină și controlului procesului.

12.12. Validarea trebuie să fie extinsă la acele operații considerate critice pentru calitatea și puritatea IFA.

12.2 Documentația de validare

12.20. Trebuie să se stabilească un protocol scris de validare care să specifice cum va fi condusă validarea unui anumit proces. Protocolul trebuie să fie verificat și aprobat de către unitatea/unitățile de calitate și alte unități desemnate.

12.21. Protocolul de validare trebuie să specifice etapele critice din proces și criteriile de acceptabilitate, ca și tipul de validare care va fi efectuată (de ex. retrospectivă, prospectivă, concurentă) și numărul proceselor desfășurate.

12.22. Trebuie să se întocmească un raport de validare cu trimitere la protocolul de validare, care să rezume rezultatele obținute, să comenteze orice deviație observată și să tragă concluziile adecvate, inclusiv să recomande schimbări pentru corectarea deficiențelor.

12.23 Orice variație de la protocolul de validare trebuie să fie documentată cu justificarea corespunzătoare.

12.3. Calificarea

12.30. Înaintea începerii activităților de validare a procesului, trebuie realizată calificarea corespunzătoare a echipamentelor critice și a sistemelor auxiliare. De obicei, calificarea se realizează efectuând următoarele activități, individual sau combinate:

- Calificarea proiectului (CPr): verificarea pe bază de documente că proiectul propus pentru facilități, echipamente sau sisteme este corespunzător scopului propus.
- Calificarea instalării (CI): verificarea pe bază de documente că echipamentele sau sistemele așa cum au fost instalate sau modificate sunt conforme cu proiectul aprobat, cu recomandările producătorului și/sau ale folositorului.
- Calificarea operațională (CO): verificarea pe bază de documente că echipamentele sau sistemele, așa cum au fost instalate sau modificate, funcționează în limitele anticipate.
- Calificarea performanțelor (CP): verificarea pe bază de documente că echipamentele și sistemele auxiliare, conectate împreună, pot funcționa efectiv și reproductibil, conform metodei de procesare și a specificațiilor aprobate.

12.4. Concepte privind validarea de proces

12.40. Validarea de proces (VP) reprezintă dovada documentată că procesul care operează în parametrii stabiliți, poate să funcționeze efectiv și reproductibil, pentru a produce un produs intermediar sau un IFA care să îndeplinească specificațiile stabilite și atributele calității.

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

12.5. Programul de validare a procesului

12.50. Numărul proceselor derulate pentru validare trebuie să depindă de complexitatea procesului sau de importanța schimbării procesului avută în vedere. Pentru validările prospectivă și concurrentă trebuie folosite trei serii de producție consecutive și reușite, dar pot exista situații când, pentru a demonstra consecvența procesului (ex. procese IFA complexe sau procese IFA cu durată mare), sunt justificate derulări suplimentare ale acestuia. Pentru validarea retrospectivă, trebuie examinate datele generale din 10 până la 30 de serii consecutive, pentru a evalua consecvența procesului, dar pot fi examinate mai puține serii, dacă acest lucru se justifică.

12.51. Parametrii critici ai procesului trebuie să fie controlați și monitorizați în timpul studiilor de validare a procesului. Nu este necesar să fie incluși în validarea procesului parametri care nu au legătură cu calitatea, cum ar fi variabilele controlate pentru a minimiza consumul de energie sau folosirea echipamentului.

12.52. Validarea de proces trebuie să confirme că profilul impurităților pentru fiecare IFA se încadrează în limitele specificate. Profilul impurităților trebuie să fie comparabil sau mai bun, decât datele istorice și, când e posibil, decât profilul determinat în timpul dezvoltării procesului sau pentru serii folosite în studii clinice și toxicologice inițiale.

12.6. Analiza periodică a sistemelor validate

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

12.7. Validarea curățării

- 12.70. În mod normal, procedurile de curățare trebuie validate. În general, validarea curățării trebuie adresată situațiilor sau etapelor din proces în care contaminarea sau resturile de materiale au cel mai mare risc pentru calitatea IFA. De exemplu, în primele etape de producție poate să nu fie necesară validarea procedurilor de curățare a echipamentului în cazul în care reziduurile sunt îndepărtate prin etape ulterioare de purificare.
- 12.71. Validarea procedurilor de curățare trebuie să reflecte modul real de folosire a echipamentului. Dacă mai multe IFA sau produse intermediare sunt fabricate în același echipament și echipamentul este curățat prin același proces, pentru validarea curățării poate fi selectat un produs intermediar sau un IFA reprezentative. Această selecție trebuie să se bazeze pe solubilitate și pe dificultatea curățării iar calcularea limitei reziduale trebuie să se bazeze pe eficacitate, toxicitate și stabilitate.
- 12.72. Protocolul de validare a curățării trebuie să descrie echipamentul care trebuie curățat, procedurile, materialele, nivelurile acceptabile de curățare, parametrii care trebuie monitorizați și controlați și metodele analitice. De asemenea, protocolul trebuie să indice tipul de probe care trebuie obținute și modul în care sunt ele prelevate și etichetate.
- 12.73. Prelevarea trebuie să includă după caz, tamponarea, clătirea sau metode alternative (de ex. extracția directă), pentru a detecta atât reziduurile insolubile cât și pe cele solubile. Metodele de prelevare folosite trebuie să fie capabile să măsoare cantitativ nivelurile de reziduuri rămase pe suprafața echipamentului după curățare. Prelevarea prin tamponare poate fi nepractică când suprafețele care intră în contact cu produsul nu sunt ușor accesibile din cauza proiectării echipamentului și/sau a limitărilor procesului (de ex. suprafața interioară a tuburilor, țevile de transfer, tancurile reactoarelor cu orificii mici sau care manipulează materiale toxice, și echipamente mici complicate, precum micronizatoarele și microfluidizatoarele).

- 12.74. Trebuie să se folosească metode analitice validate, care au sensibilitatea de a detecta reziduurile sau contaminanții. Limita de detecție pentru fiecare metodă analitică trebuie să fie suficient de sensibilă pentru a detecta nivelul acceptabil stabilit de reziduu sau contaminant. Trebuie să se stabilească nivelul de recuperare care poate fi atins de metodă. Limitele de reziduuri trebuie să fie practice, realizabile, verificabile și bazate pe cel mai dăunător reziduu. Limitele se pot stabili pe baza activității farmacologice, toxicologice sau fiziologice minim cunoscute a IFA sau a celui mai dăunător component al său.
- 12.75. Studiile de curățare/igienizare a echipamentului trebuie să se refere la contaminarea microbiologică și cu endotoxine a acelor procese în care este necesar să se reducă încărcătura microbiană totală sau endotoxinele din IFA, sau altor procese pentru care o asemenea contaminare reprezintă o problemă (de ex. IFA nesterile folosite pentru fabricarea produselor sterile).
- 12.76. Procedurile de curățare trebuie să fie monitorizate la intervale corespunzătoare după validare, pentru a conferi siguranța că aceste proceduri sunt eficiente când sunt folosite în producția de rutină. Curățarea echipamentului poate fi monitorizată prin testare analitică și examinare vizuală, când este posibil. Inspecția vizuală poate să permită detectarea contaminării grosiere concentrată în spații mici, care altfel ar putea să nu fie detectată prin prelevare și/sau analiză.

12.8. Validarea metodelor analitice

- 12.80. Metodele analitice trebuie să fie validate, cu excepția cazului când metoda folosită este inclusă într-o farmacopee relevantă sau în alt standard de referință recunoscut. Cu toate acestea trebuie să se verifice și să se documenteze dacă toate metodele de testare folosite sunt adecvate în condițiile actuale de folosire.
- 12.81. Metodele trebuie să fie validate astfel încât să includă caracteristicile din recomandările ICH cu privire la validarea metodelor analitice. Complexitatea validării analitice efectuate trebuie să reflecte scopul analizei și etapa din procesul de producție a IFA.

- 12.82. Înainte de a începe validarea metodelor analitice trebuie să se efectueze calificarea adecvată a echipamentului analitic.
- 12.83. Trebuie să se păstreze înregistrări complete ale oricăror modificări aduse metodelor analitice validate. Asemenea înregistrări trebuie să includă motivul modificării și date corespunzătoare pentru a verifica dacă modificările conduc la rezultate la fel de exacte și demne de încredere ca și metoda stabilită.

13. CONTROLUL SCHIMBĂRII

- 13.10. Trebuie să se stabilească un sistem oficial de control al schimbării pentru a evalua toate schimbările care pot afecta producția și controlul produselor intermediare sau al IFA.
- 13.11. Trebuie să existe proceduri scrise care să asigure identificarea, documentarea, analiza corespunzătoare și aprobarea schimbărilor pentru materii prime, specificații, metode analitice, facilități, sisteme auxiliare, echipamente (inclusiv hardware-ul computerului), etape de proces, materiale de etichetare și ambalare și pentru software-ul computerului.
- 13.12. Orice propunere pentru schimbări relevante în BPF trebuie schițată, verificată și aprobată de către unitatea organizatorică adecvată, și trebuie verificată și aprobată de către unitatea/unitățile de calitate.
- 13.13. Trebuie să fie evaluat impactul posibil al schimbării propuse asupra calității produsului intermediar sau a IFA. O procedură de clasificare poate fi utilă în determinarea nivelului de testare, validare și documentare necesare pentru a justifica schimbările într-un proces validat. Schimbările pot fi clasificate (de ex. ca minore sau majore) în funcție de natura și mărimea lor și de efectele pe care aceste schimbări le pot avea asupra procesului. Printr-un raționament științific trebuie să se determine ce studii de testare și validare suplimentare sunt adecvate pentru a justifica o schimbare într-un proces validat.

- 13.14. La implementarea schimbărilor aprobate trebuie să se ia măsuri pentru a se asigura că toate documentele afectate de schimbări sunt revizuite.
- 13.15. După ce schimbarea a fost implementată, trebuie să existe o evaluare a primelor serii produse sau testate după schimbare.
- 13.16. Trebuie să fie evaluată posibilitatea ca schimbările critice să afecteze datele de retestare sau de expirare stabilite. Dacă este necesar, probe din produsul intermediar sau IFA produse prin procesul modificat pot fi introduse într-un program accelerat de stabilitate și/sau pot fi adăugate programului de monitorizare a stabilității.
- 13.17. Producătorii curenți de forme dozate trebuie să fie anunțați în legătură cu schimbările procedurilor de producție și control stabilite, care pot avea impact asupra calității IFA.

14. RESPINGERA ȘI REFOLOSIREA MATERIALELOR

14.1. Respingerea

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

14.2. Reprocesarea

- 14.20. În general este considerată acceptabilă introducerea unui produs intermediar sau a unui IFA, inclusiv a unuia care nu corespunde standardelor sau specificațiilor, înapoi în proces și reprocesarea prin repetarea unei etape de cristalizare sau prin alte etape de manipulare chimică sau fizică corespunzătoare (de ex. distilare, filtrare, cromatografie, măcinare), care fac parte din procesul de fabricație stabilit. Totuși, dacă o asemenea reprocesare se utilizează pentru

majoritatea seriilor, ea trebuie inclusă ca etapă în procesul standard de fabricație.

14.21. Continuarea unei etape din proces, după ce un test de control în proces a arătat că etapa este incompletă, este considerată a fi parte a procesului normal. Aceasta nu se consideră a fi reprocesare.

14.22. Introducerea materialului nereacționat înapoi într-un proces și repetarea unei reacții chimice este considerată a fi reprocesare, dacă nu face parte din procesul stabilit.

O astfel de reprocesare trebuie să fie precedată de o evaluare atentă a calității produsului intermediar sau a IFA care să dovedească faptul că aceasta nu este influențată negativ de posibila formare a produșilor secundari și a materialelor reacționate în exces.

14.3. Reprelucrarea

14.30. Înainte de a lua decizia de reprelucrare a seriilor care nu corespund standardelor sau specificațiilor stabilite, trebuie să se efectueze o investigație asupra motivului neconformității.

14.31. Seriile care au fost reprelucrate trebuie să facă obiectul unor evaluări, testări, testări ale stabilității (dacă se justifică) și unei documentări care să confirme echivalența calității produsului reprelucrat față de cea a produsului obținut prin procesul original. Validarea concurentă este, deseori, tratarea potrivită pentru operațiile de reprelucrare. Aceasta permite protocolului să definească procedura de reprelucrare, modul în care se va efectua aceasta și rezultatele așteptate. Dacă există o singură serie care va fi reprelucrată, se poate face un raport scris și seria se va elibera imediat ce este găsită acceptabilă.

14.32. Trebuie să se întocmească proceduri pentru compararea profilului impurităților fiecărei serii reprelucrate cu cele ale seriilor fabricate prin procesul stabilit. Atunci când metodele analitice de rutină sunt neadecvate pentru a caracteriza seria reprelucrată, trebuie să se utilizeze metode suplimentare.

14.4. Recuperarea materialelor și solvenților

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

14.5. Returnări

- 14.50. Produsele intermediare sau IFA returnate trebuie să fie identificate ca atare și puse în carantină.
- 14.51. Dacă există îndoieli asupra calității produselor intermediare și IFA, determinate de condițiile în care au fost depozitate sau transportate înaintea sau după returnarea lor sau de starea recipientelor lor, produsele intermediare sau IFA returnate, trebuie reprocessate, reprelucrate sau distruse, după caz.
- 14.52. Trebuie să se păstreze înregistrări ale produselor intermediare sau IFA returnate. Pentru fiecare returnare, documentația trebuie să includă:
- Numele și adresa destinatarului;

- Produsul intermediar sau IFA, seria și cantitatea returnată;
- Motivul returnării;
- Folosirea sau distrugerea produsului intermediar sau a IFA returnat.

15. RECLAMAȚII ȘI RETRAGERI

15.10. Toate reclamațiile legate de calitate, primite fie verbal, fie în scris, trebuie să fie înregistrate și investigate conform unei proceduri scrise.

15.11. Înregistrările reclamațiilor trebuie să cuprindă:

- Numele și adresa reclamantului;
- Numele (și, unde este cazul, titlul) și numărul de telefon al persoanei care a făcut reclamația;
- Natura reclamației (incluzând numele IFA și seria acesteia);
- Data primirii reclamației;
- Acțiunea întreprinsă inițial (inclusiv datele și identitatea persoanei care a efectuat acțiunea);
- Orice acțiune ulterioară;
- Răspunsul dat reclamantului (inclusiv data la care a fost trimis răspunsul); și
- Decizia finală referitoare la seria sau lotul de produs intermediar sau IFA.

15.12. Înregistrările reclamațiilor trebuie păstrate pentru a evalua tendințele, frecvențele legate de produs și gravitatea reclamației, în vederea luării de măsuri corective suplimentare și dacă e cazul de măsuri corective imediate.

15.13. Trebuie să existe o procedură scrisă care să definească circumstanțele în care trebuie luată în considerare retragerea unui produs intermediar sau a unui IFA.

- 15.14. Procedura de retragere trebuie să desemneze cine trebuie implicat în evaluarea informației, cum trebuie inițiată o retragere, cine trebuie informat despre retragere și cum trebuie tratat materialul retras.
- 15.15. În eventualitatea unei situații serioase sau posibil amenințătoare pentru viață, trebuie informate autoritățile locale, naționale și/sau internaționale și trebuie să se urmeze sfatul acestora.

16. FABRICANȚI SUB CONTRACT (INCLUSIV LABORATOARE)

- 16.10. Toți fabricanții sub contract (inclusiv laboratoare) trebuie să se conformeze BPF definită în prezentul ghid. O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii contaminării încrucișate și menținerii trasabilității.
- 16.11. Fabricanții sub contract (inclusiv laboratoarele) trebuie să fie evaluați de către furnizorul de contract pentru a se asigura conformitatea cu BPF a operațiilor specifice desfășurate în localurile contractate.
- 16.12. Trebuie să existe un contract scris și aprobat sau un acord oficial între furnizorul și beneficiarul de contract, care să definească în detaliu responsabilitățile BPF ale fiecărei părți, inclusiv măsurile privind calitatea.
- 16.13. Contractul trebuie să permită furnizorului de contract să auditeze facilitățile beneficiarului de contract în ceea ce privește conformitatea cu BPF.
- 16.14. Când este permisă subcontractarea, beneficiarul de contract nu trebuie să transfere unei părți terțe nici o activitate din cele încredințate lui prin contract, fără evaluarea și aprobarea anterioară a acordului, de către furnizorul de contract.
- 16.15. Înregistrările fabricației și cele de laborator trebuie păstrate în locul unde se desfășoară activitatea și trebuie să fie disponibile cu ușurință.

16.16. Nu trebuie să se facă schimbări în proces, echipamente, metode de testare, specificații sau alte cerințe contractuale, fără ca furnizorul de contract să fie informat și să aprobe schimbările.

17. AGENȚI, INTERMEDIARI, COMERCIANȚI, DISTRIBUITORI, REAMBALATORI ȘI REETICHETATORI

17.1. Aplicabilitate

17.10. Această secțiune se aplică oricărei părți, alta decât fabricantul original, care poate să comercializeze și/sau să ia în posesie, să reambaleze, reeticheteze, să manipuleze, să distribuie sau să depoziteze un IFA sau un produs intermediar.

17.11. Toți agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii și reetichetatorii trebuie să se conformeze cu BPF așa cum este definită în prezentul ghid.

17.2. Trasabilitatea IFA și a produselor intermediare distribuite

17.20. Agenții, intermediarii, comercianții, distribuitorii, reambalatorii și reetichetatorii trebuie să mențină trasabilitatea completă a IFA și a produselor intermediare pe care le distribuie. Documentele care trebuie să fie păstrate și disponibile includ:

- Identitatea fabricantului original;
- Adresa fabricantului original;
- Ordine de achiziție;
- Documentația de transport;
- Documente de recepție;
- Numele IFA sau a produsului intermediar;
- Seria produsului dată de fabricant;
- Înregistrările transportului și distribuției;
- Toate certificatele de analiză autentice, inclusiv cele ale producătorului original

- Data de retestare sau expirare.

17.3. Managementul calității

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

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

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

17.41. Reambalarea trebuie să se efectueze în condiții de ambient corespunzătoare, pentru evitarea contaminării sau a contaminării încrucișate.

17.5. Stabilitatea

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

17.6. Transferul informațiilor

17.60. Agenții, intermediarii, distribuitorii, reambalatorii și reetichetatorii trebuie să transfere toate informațiile referitoare la calitate sau la reglementări primite de la un fabricant de IFA sau de produs intermediar clientului și, de la client la fabricantul de IFA sau de produs intermediar.

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

17.7. Rezolvarea reclamațiilor și retragerilor

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

17.8. Rezolvarea returnărilor

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

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

18.1. Generalități

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

18.11. Termenul „proces biotehnologic” se referă la folosirea în producerea IFA, a celulelor sau a organismelor care au fost obținute sau modificate prin ADN recombinant, hibridare sau alte tehnologii. În mod normal, IFA produse prin procese biotehnologice constau din substanțe cu masă moleculară mare, cum sunt proteinele și polipeptidele, pentru care se pot găsi îndrumări specifice în prezenta Secțiune. Anumite IFA cu masă moleculară mică, precum antibioticele, aminoacizii, vitaminele și carbohidrații, pot fi produse, de asemenea, prin tehnologia ADN-ului recombinant. Gradul de control al acestor tipuri de IFA este similar cu cel folosit în fermentația clasică.

- 18.12. Termenul „fermentație clasică” se referă la procese care utilizează microorganisme existente în natură și/sau modificate prin metode convenționale (de ex. prin iradiere sau mutagenză chimică) pentru a produce IFA. În mod normal, IFA produse prin „fermentație clasică” sunt produse cu masă moleculară mică, precum antibioticele, aminoacizii, vitaminele și carbohidrații.
- 18.13. Obținerea IFA sau a produselor intermediare din culturi de celule sau fermentație, implică procese biologice, cum sunt cultivarea celulelor sau extracția și purificarea materialului din organisme vii. Este de notat că pot exista etape suplimentare ale procesului, precum modificarea fizico-chimică, care fac parte din procesul de fabricație. Materiile prime folosite (medii, componentele soluțiilor tampon) pot să asigure suportul pentru creșterea contaminanților microbieni. În funcție de sursă, de metoda de preparare și de folosirea ulterioară a IFA sau a produsului intermediar, pot fi necesare controlul încărcăturii microbiene, al contaminării virale și/sau al endotoxinelor în timpul fabricației și monitorizarea procesului în etapele adecvate.
- 18.14. Pentru asigurarea calității produsului intermediar și/sau a IFA trebuie să se stabilească controale adecvate în toate etapele fabricației. Deoarece prezentul ghid începe cu etapa culturii de celule/fermentației, etapele anterioare (de ex. banca de celule) trebuie să se efectueze sub controalele corespunzătoare ale procesului. Prezentul ghid cuprinde cultura de celule/fermentația din punctul în care o fiolă din banca de celule este folosită în fabricație.
- 18.15. Pentru a minimiza riscul de contaminare trebuie să se utilizeze echipamente și controale ale mediului adecvate. Criteriile de acceptabilitate pentru calitatea mediului și frecvența de monitorizare trebuie să depindă de etapa de producție și de condițiile producției (sisteme deschise, închise sau izolate).
- 18.16. În general, controalele procesului trebuie să țină cont de:
- Întreținerea băncii de celule „de lucru” (când este cazul);
 - Inocularea și creșterea corectă a culturii;
 - Controlul parametrilor critici de operare în timpul culturii de celule/fermentației;

- Monitorizarea procesului pentru creșterea celulelor, viabilitate (pentru majoritatea proceselor de culturi de celule) și productivitate, când e cazul.
- Procedeele de recoltare și purificare care îndepărtează celulele, resturile de celule și componentele de mediu, protejând produsul intermediar sau IFA de contaminare (în special de natură microbiologică) și de pierderea calității;
- Monitorizarea încărcăturii microbiene și, când este nevoie, a nivelelor endotoxinelor, în etapele adecvate ale producției;
- Preocupările pentru siguranța virală, așa cum se prevede în Ghidul ICH Q5A – Calitatea produselor biotehnologice: Evaluarea siguranței virale a produselor biotehnologice derivate din familii de celule de origine umană sau animală.

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

18.2. Păstrarea băncii de celule și a înregistrărilor

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

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

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

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

18.24. Pentru informații mai complete asupra băncii de celule trebuie avut în vedere Ghidul ICH Q5D – Calitatea produselor biotehnologice:

Derivarea și caracterizarea substraturilor de celule folosite pentru obținerea produselor biotehnologice /biologice.

18.3. Cultura de celule /Fermentația

- 18.30. Când este necesară adăugarea aseptică a substraturilor de celule, a mediului, a soluțiilor tampon și a gazelor, trebuie să se utilizeze, când este posibil, sisteme închise sau izolate. Dacă inocularea vasului inițial, transferurile ulterioare sau adăugările (de mediu, soluții tampon) se execută în vase deschise, trebuie să existe controale și proceduri, la locul respectiv, pentru a minimiza riscul contaminării.
- 18.31. Atunci când calitatea IFA poate fi afectată de contaminarea microbiană, manipulările în care se folosesc vase deschise trebuie să se efectueze într-o încăpere protejată biologic sau într-un mediu controlat în mod asemănător.
- 18.32. Personalul trebuie să fie echipat corespunzător și să își ia precauții speciale la manipularea culturilor.
- 18.33. Parametrii critici de operare (de ex. temperatura, pH-ul, vitezele de agitare, adăugarea gazelor, presiunea) trebuie să fie monitorizați pentru a asigura consecvența cu procesul stabilit. Creșterea celulelor, viabilitatea (pentru majoritatea proceselor culturilor de celule) și, când este posibil, productivitatea, trebuie de asemenea monitorizate. Parametrii critici variază de la un proces la altul, iar pentru fermentația clasică nu este necesar să fie monitorizați unii parametri (viabilitatea celulelor, de ex.).
- 18.34. Echipamentul pentru cultura de celule trebuie să fie curățat și sterilizat după folosire. După caz, echipamentul pentru fermentație trebuie să fie curățat și igienizat sau sterilizat.
- 18.35. Mediile de cultură trebuie să fie sterilizate înainte de folosire, când e posibil, pentru a proteja calitatea IFA.

- 18.36. Trebuie să existe proceduri adecvate pentru detectarea contaminării și pentru a determina cursul acțiunii care va urma. Acestea trebuie să includă proceduri pentru a determina impactul contaminării asupra produsului și cele pentru decontaminarea echipamentului și pentru revenirea lui la starea de a fi folosit în serii ulterioare. Microorganismele străine observate în timpul proceselor de fermentație trebuie să fie identificate după caz și, dacă e necesar, trebuie să se evalueze efectul prezenței lor asupra calității produsului. Rezultatele acestor evaluări trebuie să fie luate în considerare în decizia cu privire la materialul produs.
- 18.37. Trebuie să se păstreze înregistrări ale evenimentelor privind contaminările.
- 18.38. Echipamentul comun (mai multor produse) poate să necesite testări suplimentare după curățare, între campaniile produselor, după caz, pentru a minimiza riscul contaminării încrucișate.

18.4. Recoltarea, izolarea și purificarea

- 18.40. Etapele de recoltare, fie de îndepărtare a celulelor sau a componentelor celulare, fie de colectare a acestora după distrugere, trebuie să se efectueze în echipamente și zone proiectate astfel încât să minimizeze riscul de contaminare.
- 18.41. Procedeele de recoltare și purificare, care îndepărtează sau inactivează organismele producătoare, resturile celulare și componentele mediului (minimizând astfel degradarea, contaminarea și pierderea calității) trebuie să fie adecvate, astfel încât să asigure că produsul intermediar sau IFA are aceeași calitate.
- 18.42. Toate echipamentele trebuie să fie corect curățate și, după caz, igienizate după folosire. Se pot produce mai multe serii succesive fără curățare dacă nu este compromisă calitatea produsului intermediar sau a IFA.

- 18.43. Dacă se utilizează sisteme deschise, purificarea trebuie să se efectueze în condiții de mediu corespunzătoare, pentru păstrarea calității produsului.
- 18.44. Controale suplimentare, precum folosirea cromatografiei speciale cu rășini, sau testări suplimentare, pot fi necesare dacă echipamentul va fi folosit pentru mai multe produse.

18.5. Etapele de îndepărtare/ inactivare virală

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

19. IFA PENTRU FOLOSIRE ÎN STUDII CLINICE

19.1 Generalități

- 19.10. Nu toate controalele din secțiunile anterioare ale prezentului ghid sunt adecvate pentru fabricația unui nou IFA pentru investigație

clinică, în timpul dezvoltării sale. Secțiunea 19 furnizează îndrumări specifice numai pentru aceste situații.

19.11. Controalele folosite în fabricația IFA folosite în studii clinice trebuie să corespundă cu etapa de dezvoltare a medicamentului care încorporează IFA. Procedeele de procesare și testare trebuie să fie flexibile, pentru a asigura schimbările, pe măsură ce cunoașterea procesului avansează și testarea clinică a medicamentului progresează, de la studiile preclinice către cele clinice. Odată ce dezvoltarea medicamentului ajunge în faza în care IFA este produs pentru a fi folosit în medicamente pentru studii clinice, fabricanții trebuie să se asigure că IFA sunt fabricate în facilități corespunzătoare, utilizând procedee adecvate de producție și control, pentru a asigura calitatea IFA.

19.2. Calitatea

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

19.21. Trebuie să se stabilească o unitate/unități de control, independentă/independente de producție, pentru aprobarea sau respingerea fiecărei serii de IFA pentru folosire în studii clinice.

19.22. Unele dintre funcțiunile de testare efectuate în mod obișnuit de unitatea/unitățile de control, pot fi efectuate în alte unități organizatorice.

19.23. Măsurile de control trebuie să includă un sistem de testare a materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare și a IFA.

19.24. Trebuie să fie evaluate problemele de fabricație și cele de control.

19.25. Etichetarea IFA care vor fi folosite în studii clinice trebuie să fie controlată adecvat și trebuie să identifice materialul ca fiind pentru investigație clinică.

19.3. Echipamente și facilități

19.30. În timpul tuturor fazelor dezvoltării clinice, inclusiv în timpul utilizării facilităților sau laboratoarelor la scară mică pentru fabricația seriilor de IFA pentru folosire în studii clinice, trebuie să existe proceduri în locul respectiv, care să asigure că echipamentul este calibrat, curat și corespunzător pentru scopul său.

19.31. Procedurile pentru folosirea facilităților trebuie să asigure că materialele sunt manipulate într-un mod care să minimizeze riscul contaminării și al contaminării încrucișate.

19.4. Controlul materiilor prime

19.40. Materiile prime folosite la producerea IFA pentru utilizare în studii clinice trebuie să fie evaluate prin testare sau să fie primite cu analiza furnizorului și supuse testelor de identificare.

19.41. În unele situații, conformitatea unei materii prime poate fi determinată înainte de folosire, mai degrabă pe baza acceptării reacțiilor la scară mică, decât numai pe baza testării analitice.

19.5. Producție

19.50. Producerea IFA pentru folosire în studii clinice trebuie să fie documentată în caiete de laborator, în înregistrările seriilor sau prin alte mijloace adecvate. Aceste documente trebuie să includă informații despre folosirea materialelor, echipamentelor, proceselor de producție și observații științifice.

19.51. Randamentele scontate pot avea variații mai mari și pot fi mai puțin definite decât cele folosite în procesele comerciale. Investigațiile asupra variațiilor randamentelor nu sunt necesare.

19.6. Validarea

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

19.7. Schimbările

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

19.8. Controale de laborator

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

19.9. Documentația

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

20. GLOSAR

Adjuvanți de proces

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

Asigurarea calității (AC)

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

Calibrare

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

Calificare

Acțiunea de dovedire și documentare că echipamentul sau sistemele auxiliare sunt instalate corect, funcționează corect și conduc, în fapt, la

rezultatele așteptate. Calificarea face parte din validare, dar numai etapele de calificare individuale nu constituie validarea procesului.

Carantină

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

Contaminare

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

Contaminare încrucișată

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

Controlul calității (CC)

Verificarea sau testarea îndeplinirii specificațiilor.

Control în proces

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

Controlul procesului

De văzut Control în proces

Criteriu de acceptabilitate

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

Critic

Describe o etapă din proces, o condiție din proces, o cerință a unui test sau orice alt parametru sau articol relevant, care trebuie să fie

controlate în cadrul unor criterii predeterminate, pentru a asigura că IFA își îndeplinește specificațiile.

Data de expirare

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

Data de retestare

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

Deviație

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

Fabricant sub contract

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

Fabricație

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

Impuritate

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

Ingredient farmaceutic activ (IFA) (sau substanță medicamentoasă)

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

ameliorarea, tratamentul sau prevenirea bolilor sau să afecteze structura și funcționarea organismului.

Încărcătură microbiană

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

Lot

De văzut Serie.

Material

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

Material de ambalare

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

Materie primă

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

„Materie primă pentru IFA”

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

Medicament

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

Număr de lot

De văzut Număr de serie.

Număr de serie (sau Număr de lot)

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

Procedură

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

Producție

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

Produs intermediar

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

Profilul impurităților

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

Protocol de validare

Un plan scris care precizează modul în care va fi efectuată validarea și definește criteriile de acceptabilitate. De exemplu, protocolul pentru un proces de fabricație identifică echipamentele de procesare, parametrii de proces sau sferile de operare critice, caracteristicile produsului, prelevarea, datele testelor care trebuie colectate, numărul de programe de validare și rezultatele de testare acceptabile.

Randamentul scontat

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

Randamentul teoretic

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

Reprelucrare

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

Reprocesare

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

Semnătură

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

Serie (sau Lot)

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

Sistem computerizat

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

Sistem de calculatoare

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

Soluție mamă

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

Solvent

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

Specificație

O listă de teste, referințe la proceduri analitice și criterii de acceptabilitate corespunzătoare, care pot fi limite numerice, intervale

sau alte criterii pentru testul descris. Specificația stabilește setul de criterii căruia un material trebuie să i se conformeze pentru a fi considerat acceptat pentru folosirea sa intenționată. „Conformitatea cu Specificațiile” înseamnă că materialul, când este testat în acord cu procedurile analitice listate, va îndeplini criteriile de acceptabilitate listate.

Standard de referință primar

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

Standard de referință secundar

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

Substanță medicamentoasă

De văzut Ingredient farmaceutic activ.

Unitatea/unitățile de calitate (control)

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

Validare

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

PARTEA a III-a

DOCUMENTE LEGATE DE BPF

**GHID PENTRU ÎNTOCMIREA DOSARULUI STANDARD AL LOCULUI DE
FABRICAȚIE**

I. INTRODUCERE

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

1.2 Atunci când DSLIF este transmis Agenției Naționale a Medicamentului, el trebuie să furnizeze informații clare cu privire la activitățile fabricantului în conexiune cu buna practică de fabricație (BPF) care să fie utile în supravegherea generală și în planificarea eficientă și efectuarea inspecției BPF.

1.3 Un DSLIF trebuie să fie suficient de detaliat dar, pe cât posibil, să nu depășească aproximativ 25-30 de pagini format A4, plus anexele. De câte ori este posibil, în loc de narațiune trebuie folosite planuri simple, schițe sau planuri generale schematice. Acestea trebuie să se încadreze pe o coală format A4.

1.4 DSLIF trebuie să facă parte din sistemul oficial de documentație a fabricantului și trebuie actualizat permanent. DSLIF trebuie să aibă un număr al versiunii, data la care intră în vigoare și data la care va trebui revizuit. Trebuie să fie revizuit periodic pentru a se asigura că este permanent la zi și reprezentativ pentru activitățile curente. Fiecare Anexă poate avea o dată de intrare în vigoare individuală, permițând actualizarea sa independentă.

II. SCOP

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

III. CONȚINUTUL DOSARULUI STANDARD AL LOCULUI DE FABRICAȚIE

1. INFORMAȚII GENERALE CU PRIVIRE LA COMPANIE

1.1 Detalii de contact ale firmei

- Numele și adresa oficială a companiei;
- Numele și adresa locului de fabricație, a clădirilor și unităților de producție;
- Informații de contact ale companiei, incluzând numele și numărul de telefon pentru contact permanent în cazul existenței unor produse neconforme sau în caz de retragere;
- Numărul de identificare al locului de fabricație, ca de exemplu detalii GPS sau orice alt sistem de localizare geografică, numărul D-U-N-S (Data Universal Numbering System – un număr unic de identificare furnizat de Dun & Bradstreet) al locului de fabricație⁵

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

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

⁵ Un număr D-U-N-S de referință este necesar pentru DSLF pentru locuri de fabricație din afara UE/SEE.

1.3 Orice alte activități de fabricație efectuate la locul de fabricație

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

2. SISTEMUL COMPANIEI DE MANAGEMENT AL CALITĂȚII

2.1 Descrierea sistemului calității al companiei

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

2.2. Procedura de eliberare a produselor finite

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

2.3 Managementul furnizorilor și al celor angajați sub contract

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

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

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

2.5 Analiza Calității Produsului

- Scurtă descriere a metodologiei utilizate

3. PERSONAL

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

4. LOCALURI ȘI ECHIPAMENTE

4.1 LOCALURI

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

4.1.1 Scurtă descriere a sistemelor de ventilație

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

4.1.2 Scurtă descriere a sistemelor de apă

- Referințe privind calitatea apei produse;

Ghid pentru întocmirea dosarului standard al locului de fabricație

- Schițe ale sistemelor în Anexa 7

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

4.2 Echipamente

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

4.2.2 Curățare și igienizare

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

4.2.3. Sisteme computerizate critice pentru BPF

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

5. DOCUMENTAȚIA

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

6. FABRICAȚIA

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

- Tipul produselor fabricate, incluzând:

Ghid pentru întocmirea dosarului standard al locului de fabricație

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

6.2 Validarea de proces

- Scurtă descriere a politicii generale de validare a proceselor;
- Politica privind reprocesarea sau rereluarea.

6.3 Managementul materialelor

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

7. CONTROLUL CALITĂȚII

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

8. DISTRIBUȚIA, RECLAMAȚIILE, PRODUSE NECONFORME ȘI RETRAGEREA PRODUSELOR

8.1 Distribuția (care este sub responsabilitatea fabricantului)

Ghid pentru întocmirea dosarului standard al locului de fabricație

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

8.2 Reclamații, produse neconforme și retragerea produselor

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

9. AUTOINSPECȚIILE

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

Anexa 1 Copia autorizației de fabricație în vigoare

Anexa 2 Lista medicamentelor fabricate, inclusiv DCI - ul substanțelor active folosite

Anexa 3 Copia Certificatului BPF în vigoare

Anexa 4 Lista fabricanților și laboratoarelor sub contract, incluzând adresele și informații de contact și diagrama de flux a lanțului de furnizare de servicii pentru activitățile de fabricație și control al calității

Anexa 5 Organigrame

Anexa 6 Planurile zonelor de fabricație, incluzând fluxurile de materiale și personal și fluxul general de fabricație pentru fiecare tip de produs (formă dozată)

Ghid pentru întocmirea dosarului standard al locului de fabricație

- | | |
|---------|--|
| Anexa 7 | Schița sistemelor de apă |
| Anexa 8 | Lista echipamentelor de fabricație și control majore |

MANAGEMENTUL RISCULUI ÎN DOMENIUL CALITĂȚII

1. Cuvânt înainte

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

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

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

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

Introducere

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

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

În mod obișnuit, termenul de *risc* se definește ca o combinație între probabilitatea apariției unui *fenomen nociv* și *gravitatea* acestuia. Cu

toate acestea, realizarea unei înțelegeri comune a aplicării conceptului de management al riscului între diferitele *părți interesate* este dificilă, deoarece fiecare parte interesată percepe posibilitatea apariției altor aspecte nocive, percepe altfel probabilitatea de apariție a fiecărui fenomen nociv și poate atribui gravități diferite fiecărui astfel de fenomen nociv.

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

Fabricarea și utilizarea unui medicament, inclusiv a componentelor acestuia, implică în mod inevitabil un anumit grad de risc. Riscul cu care se confruntă calitatea acestuia este doar una dintre componentele riscului global. Este important de înțeles că, în cazul medicamentului, *calitatea* acestuia trebuie menținută pe toată *durata sa de viață*, astfel încât caracteristicile importante pentru calitatea acestuia să nu difere de cele utilizate în studiile clinice. O abordare eficientă de management al riscului în domeniul calității poate asigura ulterior calitatea superioară a medicamentului pentru pacient, prin asigurarea de mijloace proactive de identificare și control al problemelor de calitate care pot apărea în timpul dezvoltării și fabricației. În plus, utilizarea managementului riscului în domeniul calității poate îmbunătăți procesul de luare a deciziilor în cazul apariției problemelor de calitate. Un management eficient al riscului în domeniul calității poate facilita luarea de decizii precum și îmbunătăți calitatea acestora, poate spori încrederea autorităților de reglementare în capacitatea companiei de soluționare a riscurilor potențiale și poate influența pozitiv amploarea și nivelul de supraveghere din partea autorității de reglementare.

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

este destinat instituirii de noi cerințe din partea autorităților de reglementare în afara celor curente.

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

2. Domeniu de aplicare

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

3. Principiile Managementului riscului în domeniul calității

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

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

4. Procesul general de management al riscului în domeniul calității

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

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

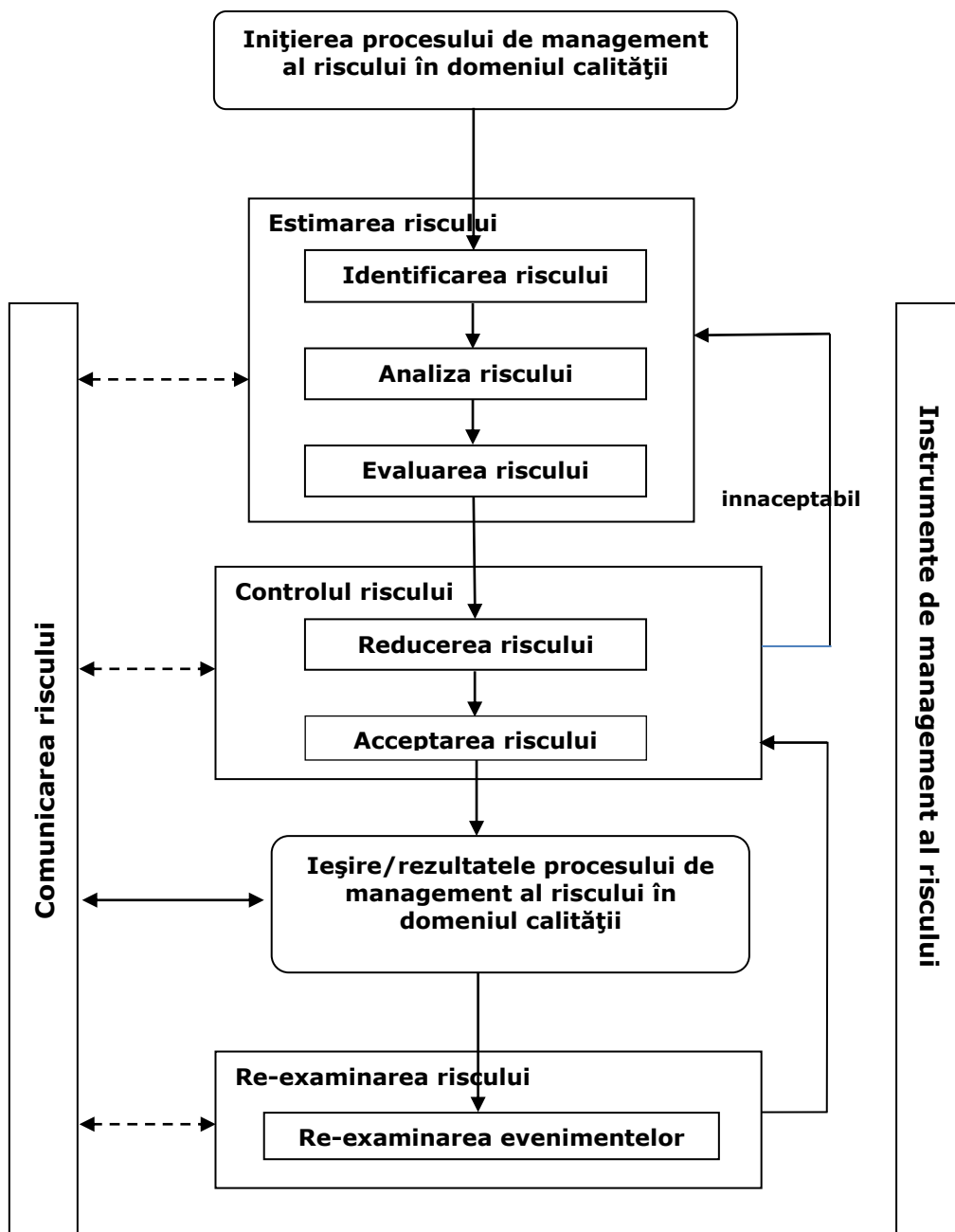


Diagrama de mai sus nu înfățișează și nodurile de decizie deoarece acestea se pot lua în orice punct al procesului. Exemple de astfel de decizii pot fi revenirea la pasul anterior și strângerea de informații suplimentare pentru ajustarea modelelor de risc sau chiar stoparea procesului de management al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

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

4.1 Responsabilități

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

Decidenții trebuie:

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

4.2 Declanșarea procesului de management al riscului în domeniul calității

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

- definirea problemei și/sau a riscului, precum și formularea de ipoteze pertinente pentru identificarea potențialului de risc

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

4.3 Estimarea riscului

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

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

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

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

Analiza riscului înseamnă aprecierea riscului asociat cu pericolele identificate, procesul calitativ sau cantitativ de stabilire a legăturii dintre probabilitatea apariției aspectului nociv și gravitatea acestuia. În cadrul anumitor instrumente de management al riscului,

capacitatea de depistare a aspectelor nocive reprezintă și un factor de apreciere a riscului.

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

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

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

4.4 Controlul riscului

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

Controlul riscului s-ar putea concentra pe următoarele întrebări:

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

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

Acceptarea riscului reprezintă o decizie de a accepta riscul. Acceptarea riscului poate fi o decizie oficială de a accepta riscurile reziduale sau o decizie pasivă, în care riscurile reziduale nu sunt specificate. În cazul anumitor tipuri de aspecte nocive, este posibil ca și cele mai bune practici de management al riscului în domeniul calității să nu elimine în totalitate riscul. În astfel de condiții, se poate conveni că s-a aplicat o strategie adecvată de management al riscului în domeniul calității și că riscul în domeniul calității este redus la un nivel specificat (acceptabil). Acest nivel acceptabil (specificat) depinde de mulți parametri și trebuie decis de la caz la caz.

4.5 Comunicarea riscului

Comunicarea riscului reprezintă schimbul de informații cu privire la risc și gestionarea acestuia între decidenți și alții. Părțile pot comunica în orice etapă a procesului de management al riscului (vezi săgețile punctate din Figura 1). Rezultatul procesului de management al riscului în domeniul calității trebuie comunicat și documentat adecvat

(vezi săgețile cu linie neîntreruptă din Figura 1). Comunicările se pot referi la schimburile dintre părțile interesate; de ex. autorități de reglementare și industrie, industrie și pacient, cele din cadrul unei companii, industrie sau autoritate de reglementare etc. Informațiile incluse pot avea legătură cu existența, natura, forma, probabilitatea, gravitatea, acceptabilitatea, controlul, tratarea, caracterul depistabil sau alte aspecte ale riscului în domeniul calității. Acceptarea riscului nu necesită întotdeauna realizarea unei comunicări. Între industrie și autoritățile de reglementare, comunicarea care implică decizii referitoare la managementul riscului în domeniul calității se poate realiza prin canalele existente conform specificărilor din reglementări și ghiduri.

4.6 Re-examinarea riscului

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

5. Metodologia de management al riscului

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

În mod tradițional, riscurile din domeniul calității au fost evaluate și gestionate într-o gamă diversă de modalități neoficiale (proceduri

empirice și/sau interne) bazate de exemplu pe compilația de observații, tendințe și alte informații. Astfel de abordări continuă să furnizeze informații utile care ar putea fi de folos în rezolvarea de reclamații, neconformități de calitate, deviații și alocarea resurselor.

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

- metode de facilitare a managementului riscului de bază (diagrame de flux, foi de verificare etc.);
- analiza efectelor modalităților de eșec (FMEA);
- analiza efectelor și caracterului critic al modalităților de eșec (FMECA);
- analiza arborelui eșecului (FTA);
- analiza pericolelor și punctele critice de control (HACCP);
- analiza operabilității eșecului (HAZOP)
- analiza pericolelor preliminare (PHA);
- ierarhizarea și filtrarea riscurilor;
- instrumente statistice de sprijin.

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

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

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

Operații

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

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

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

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

- managementul calității

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

- dezvoltare
- loc de producție, echipament și utilități
- gestionarea materialelor

- producție
- control de laborator și testarea stabilității
- ambalare și etichetare

Exemple pentru operațiile de reglementare (vezi Anexa II)

- activități de inspecție și evaluare

În timp ce deciziile de reglementare vor continua să se ia pe baze regionale, înțelegerea și aplicarea comună a principiilor de management al riscului în domeniul calității pot duce la o mai mare încredere reciprocă și pot promova luarea unor decizii mai unitare între autoritățile de reglementare pe baza aceluiași informații. Această colaborare poate fi importantă în dezvoltarea de politici și ghiduri care să integreze și să sprijine practicile de management al riscului în domeniul calității.

7. Definiții

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Analiza riscului – aprecierea riscului asociat cu pericolele identificate

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

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

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

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

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

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

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

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

Gravitate – o măsură a consecințelor posibile ale pericolului

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

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

8. Bibliografie

ICH Q8 Pharmaceutical development

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

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

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

IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA)

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

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

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices,

2003 Dyadem Press ISBN 0849319102

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

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

IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP)

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

ISO 7870:1993 - Control Charts

ISO 7871:1997 - Cumulative Sum Charts

ISO 7966:1993 - Acceptance Control Charts

ISO 8258:1991 - Shewhart Control Charts

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

Anexa I: Metode și instrumente de management al riscului

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

I.1 Metodele de facilitare a managementului riscului

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

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

I.2 Analiza efectelor modalităților de eșec (FMEA)

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

Domenii posibile de utilizare

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

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

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

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

Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare

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

1.4 Analiza arborelui de eșec (FTA)

Instrumentul FTA (vezi IEC 61025) este o abordare care presupune eșec în funcționarea unui produs sau proces. Acest instrument evaluează pe rând eșecurile sistemului (sau subsistemului), putând în același timp și combina cauze multiple de eșec prin identificarea lanțurilor cauzale. Rezultatele sunt reprezentate sub forma unui arbore al modalităților de eșec. La fiecare nivel al arborelui, combinațiile de

modalități de eșec sunt descrise cu ajutorul operatorilor logici (ȘI, SAU etc.). FTA se bazează pe înțelegerea de către experți a procesului în vederea identificării factorilor cauzali.

Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare

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

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

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

HACCP constă din următoarele șapte etape:

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

(6) stabilirea sistemului care verifică funcționarea eficientă a sistemului HACCP;

(7) stabilirea unui sistem de păstrare a înregistrărilor.

Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare

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

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

I.6 Analiza operabilității pericolelor (HAZOP)

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

Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare

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

managementul riscului. Aceasta ușurează monitorizarea regulată a punctelor critice în procesul de fabricație.

I.7 Analiza preliminară a pericolului (PHA)

PHA este un instrument de analiză care se bazează pe aplicarea experiențelor și cunoștințelor anterioare deținute cu privire la un pericol sau eșec în vederea identificării unor pericole viitoare, a situațiilor periculoase și a evenimentelor posibil nocive, precum și pentru estimarea probabilității de apariție a acestora raportat la o anumită activitate, facilitate, medicament sau sistem. Instrumentul constă din următoarele: 1) identificarea posibilităților de apariție a evenimentului de risc, 2) analiza calitativă a nivelului posibilei afectări sau deteriorări a sănătății care ar putea rezulta și 3) o clasificare relativă a pericolelor prin utilizarea unei combinații între gravitate și probabilitatea de apariție și 4) identificarea posibilelor măsuri de remediere.

Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare

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

I.8 Clasificarea și filtrarea riscurilor

Clasificarea și filtrarea riscurilor este o metodă pentru compararea și clasificarea riscurilor. Clasificarea riscurilor care privesc sistemele complexe necesită în mod tipic evaluarea unor factori cantitativi și calitativi multipli care diferă de la un risc la altul. Instrumentul implică fragmentarea unei întrebări privind riscul în cât de multe componente

este necesar pentru identificarea factorilor implicați în riscul respectiv. Acești factori sunt combinați într-o scară unică de risc relativ care poate fi utilizată pentru clasificarea riscurilor. „Filtrele”, care iau forma unor factori de ponderare sau reducere a nivelului de risc, pot fi utilizate pentru măsurarea sau adaptarea ierarhizării riscului la obiectivele managementului sau politicii.

Domeniu posibil/Domenii posibile de utilizare

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

I.9 Instrumente statistice ajutătoare

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

(i) Grafice de control, de exemplu:

- grafice de acceptare a controlului (vezi ISO 7966)
- grafice de control cu medie aritmetică și limite de avertizare (vezi ISO 7873)
- grafice de sume cumulative (vezi ISO 7871)
- grafice de control shewhart (vezi ISO 8258)
- medie dinamică ponderată

(ii) proiectarea de experimente (DOE)

(iii) histograme

(iv) diagrame Pareto

(v) analiza de capabilitate a procesului

Anexa II: Posibile aplicații ale managementului riscului în domeniul calității

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

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

Justificare

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

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

Instruire și educație

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

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

Neconformități de calitate

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

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

Auditare/inspecție

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

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

Re-examinarea periodică

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

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

Managementul schimbării/ controlul schimbării

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

Pentru evaluarea impactului schimbărilor asupra disponibilității medicamentului finit

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

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

Perfecționarea continuă

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

II.2 Managementul riscului în domeniul calității în cadrul operațiilor autorității de reglementare

Activități de inspecție și evaluare

Pentru a sprijini alocarea de resurse, inclusiv, de ex., în domeniul planificării și frecvenței inspecției precum și în

sprijinul stabilirii nivelului inspecției și evaluării (vezi secțiunea „Audit” din Anexa II.1)

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

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

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

Pentru evaluarea impactului variațiilor sau al schimbărilor propuse

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

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

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

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

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

Pentru stabilirea specificațiilor adecvate, identificarea parametrilor critici de proces și stabilirea controalelor din timpul procesului (folosind de ex. informații obținute pe parcursul studiilor de dezvoltare farmaceutică referitoare la semnificația

clinică a caracteristicilor de calitate și la capacitatea de controlare a acestora în timpul prelucrării).

Pentru reducerea variabilității caracteristicilor de calitate:

- reducerea neconformităților produsului și materialelor
- reducerea deficiențelor de fabricație

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

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

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

Proiectarea facilităților/echipamentului

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

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

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

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

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

Aspecte privind igiena facilităților

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

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

Calificarea facilităților/echipamentului/utilităților

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

Curățarea echipamentului și controlul mediului înconjurător

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

Pentru stabilirea limitelor acceptabile (specificate) ale validării curățeniei.

Calibrare/întreținere preventivă

Pentru stabilirea de programe adecvate de calibrare și întreținere.

Sisteme computerizate și echipamente controlate de computer

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

Pentru stabilirea nivelului de validare, de ex.

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

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

Repartizarea și evaluarea furnizorilor și fabricanților sub contract

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

Materie primă

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

Utilizarea materialelor

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

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

Condiții de depozitare, logistică și distribuție

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

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

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

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

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

Validare

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

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

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

Prelevarea și testarea pe parcursul procesului

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

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

Planificarea producției

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

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

Rezultate în afara specificației

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

Perioadă de retestare/dată de expirare

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

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

Designul ambalajelor

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

Selectarea sistemului de închidere a recipientului

Pentru stabilirea parametrilor critici ai sistemului de închidere a recipientului

Controlul etichetelor

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

Sistemul Calității în Domeniul Farmaceutic (ICH Q10)

Ghidul tripartit armonizat al Conferinței Internaționale de Armonizare (ICH)

Cuprins

1. Sistemul calității în domeniul farmaceutic

1.1. Introducere

1.2. Domeniu de aplicare

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

1.4. Relația ICH Q10 cu modalitățile de reglementare

1.5. Obiectivele ICH Q10

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

1.7. Considerații privind proiectarea și conținutul

1.8. Manualul Calității

2. Responsabilitatea conducerii

2.1. Angajamentul conducerii

2.2. Politica de calitate

2.3. Planificarea calității

2.4. Gestionarea resurselor

2.5. Comunicarea internă

2.6. Analiza realizată de conducere

2.7. Managementul activităților contractate și a materialelor achiziționate

2.8. Managementul schimbării dreptului de proprietate asupra produsului

3. Îmbunătățirea continuă a performanței procesului și calității produsului

3.1. Obiectivele etapelor ciclului de viață

3.2. Elementele sistemului calității în domeniul farmaceutic

4. Continua îmbunătățire a sistemului calității în domeniul farmaceutic

4.1. Analiza realizată de conducere asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic

4.2. Monitorizarea factorilor interni și externi cu impact asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic

4.3. Rezultatele analizei și monitorizării realizate de conducere

5. Glosar

Anexa 1

Anexa 2

1. Sistemul calității în domeniul farmaceutic

1.1. Introducere

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

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

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

1.2. Domeniu de aplicare

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

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

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

- Dezvoltarea farmaceutică;

Sistemul calității în domeniul farmaceutic (ICH Q10)

- Dezvoltarea substanței active;
- Dezvoltarea medicamentului finit (inclusiv recipientul/sistemul de închidere);
- Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică;
- Dezvoltarea sistemului de livrare (unde este relevant);
- Dezvoltarea procesului de fabricație și extinderea;
- Dezvoltarea metodei analitice.

- Transferul tehnologic
 - Transferuri ale unui produs nou de la etapa de dezvoltare până la fabricație;
 - Transferuri în cadrul sau între locuri de fabricație și testare pentru produsele puse pe piață.

- Fabricația comercială
 - Achiziția de materiale și controlul acestora;
 - Prevederi privind facilitățile, utilitățile și echipamentele;
 - Producție (inclusiv ambalare și etichetare);
 - Controlul calității și asigurarea calității;
 - Eliberare;
 - Depozitare;
 - Distribuție (inclusiv activități de distribuție angro).

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

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

Documentul ICH Q10 se bazează pe cerințele BPF de la nivel regional, ghidul ICH Q7 „Buna practică de fabricație pentru substanțe

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

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

1.4 Relația ICH Q10 cu modalitățile de reglementare

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

1.5 Obiectivele ICH Q10

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

1.5.1 Realizarea produsului

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

1.5.2 Stabilirea și ținerea sub control

În vederea dezvoltării și utilizării unor sisteme eficiente de monitorizare și control ale performanței procesului și calității produsului, asigurând astfel caracterul în permanență adecvat și capabilitatea proceselor.

Managementul riscului în domeniul calității poate fi util pentru identificarea sistemelor de monitorizare și control.

1.5.3 Înlesnirea optimizării permanente

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

1.6 Facilitatori: managementul cunoașterii și managementul riscului în domeniul calității

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

1.6.1 Managementul cunoașterii

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

1.6.2 Managementul riscului în domeniul calității

Managementul riscului în domeniul calității constituie parte integrantă a unui sistem eficient al calității în domeniul farmaceutic. Acesta poate furniza o modalitate proactivă de identificare, evaluare științifică și control al riscurilor posibile privitoare la calitate. Acesta ușurează îmbunătățirea continuă a performanței procesului și calității

produsului pe parcursul ciclului sau de viață. Documentul ICH Q9 furnizează principii și exemple de instrumente de gestionare a riscului în domeniul calității, care pot fi aplicate diferitelor aspecte ale calității farmaceutice.

1.7 Considerații privind proiectarea și conținutul

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

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

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

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

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

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

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

1.8 Manualul calității

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

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

2. Responsabilitatea conducerii

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

2.1 Angajamentul conducerii

- (a) Conducerii de la cel mai înalt nivel îi revine responsabilitatea finală de asigurare a punerii în practică a unui sistem eficient al calității în domeniul farmaceutic, în vederea atingerii obiectivelor și definirii, comunicării și implementării la nivel de companie a rolurilor, responsabilităților și autorităților.
- (b) Conducerea trebuie:
 - (1) să participe la proiectarea, implementarea, monitorizarea și menținerea unui sistem eficace al calității în domeniul farmaceutic;
 - (2) să dea dovadă de sprijin puternic și vizibil pentru sistemul calității în domeniul farmaceutic și să asigure implementarea acestuia în cadrul organizațiilor respective;
 - (3) să asigure o comunicare promptă și eficace precum și existența unui proces de extindere, care să asigure transmiterea problemelor de calitate către nivelul corespunzător de management;
 - (4) să definească rolurile, responsabilitățile, autoritățile și relațiile interne individuale și colective ale tuturor unităților organizaționale legate de sistemul calității în domeniul farmaceutic. Să asigure comunicarea acestor interacțiuni către

toate nivelele organizației și înțelese de acestea. Reglementările de la nivel regional impun existența unei unități/structuri independente de calitate, cu autoritate pentru îndeplinirea anumitor responsabilități ale sistemului calității în domeniul farmaceutic;

- (5) să efectueze analize ale conducerii cu privire la performanța procesului, calitatea produsului precum și la sistemul calității în domeniul farmaceutic;
- (6) să sprijine îmbunătățirea continuă;
- (7) să angajeze resurse adecvate.

2.3 **Politica de calitate**

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

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

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

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

2.3 **Planificarea calității**

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

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

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

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

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

2.4 **Gestionarea resurselor**

(a) Managementul trebuie să stabilească și să furnizeze resurse (umane, financiare, materiale, facilități și echipamente) adecvate în

vederea implementării și menținerii unui sistem al calității în domeniul farmaceutic și a îmbunătățirii sale continue.

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

2.5 Comunicarea internă

- (a) Managementul trebuie să asigure stabilirea și implementarea în cadrul organizației a unor procese adecvate de comunicare.
- (b) Procesele de comunicare trebuie să asigure fluxul adecvat de informații între toate nivelele companiei.
- (c) Procesele de comunicare trebuie să asigure optimizarea adecvată și la timp a calității anumitor produse și a unor aspecte ale sistemului calității în domeniul farmaceutic.

2.6 Analiza realizată de conducere

- (a) În vederea asigurării continuității caracterului corespunzător și a eficacității sistemului calității în domeniul farmaceutic, managementul de la cel mai înalt nivel trebuie să răspundă de administrarea acestuia prin intermediul analizei realizate de conducere.
- (b) Așa cum se descrie în Secțiunile 3 și 4, managementul trebuie să evalueze concluziile analizelor periodice ale performanței procesului, calității produsului și a sistemului calității în domeniul farmaceutic.

2.7 Managementul activităților contractate și a materialelor achiziționate

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

- (a) Evaluarea, anterior contractării operațiilor sau a selectării furnizorilor de materiale, a caracterului corespunzător și a competenței celeilalte părți de a efectua activitatea respectivă sau de a furniza materialul în cadrul unui lanț de distribuție definit (de ex. audituri, evaluări ale materialelor, calificare);
- (b) Definirea responsabilităților și a proceselor de comunicare privind activitățile referitoare la calitate ale părților implicate. În

cazul activităților contractate, acestea trebuie incluse într-un acord scris între furnizorul și beneficiarul de contract;

- (c) Monitorizarea și analiza performanței beneficiarului de contract sau a calității materialelor de la furnizor, precum și identificarea și implementarea oricăror îmbunătățiri necesare;
- (d) Monitorizarea ingredientelor și materialelor intrate pentru a se asigura proveniența acestora de la surse aprobate, prin intermediul lanțului de distribuție aprobat.

2.8. Managementul schimbării dreptului de proprietate asupra produsului

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

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

3. Îmbunătățirea continuă a performanței procesului și calității produsului

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

3.1 Obiectivele etapelor ciclului de viață

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

3.1.1 Dezvoltarea farmaceutică

Scopul activităților de dezvoltare farmaceutică îl constituie proiectarea unui produs și a procesului său de fabricație, în vederea realizării constante a performanțelor dorite și a satisfacerii cerințelor pacienților, profesioniștilor în domeniul sănătății, ale autorităților de reglementare și clienților interni. Metodele de dezvoltare farmaceutică sunt descrise în ICH Q8. Deși sunt în afara domeniului acestui ghid, rezultatele studiilor exploratorii și de dezvoltare clinică constituie elemente de intrare pentru dezvoltarea farmaceutică.

3.1.2 Transferul tehnologic

Scopul activităților de transfer tehnologic este acela de transferare a cunoștințelor referitoare la produs și proces între dezvoltare și fabricație și în cadrul aceluiași loc sau între diferite locuri de fabricație pentru realizarea produsului. Aceste cunoștințe formează baza procesului de fabricație, a strategiei de control, metodei de validare a procesului și îmbunătățirii continue.

3.1.3 Fabricația comercială

Printre obiectivele activităților de fabricație se pot enumera realizarea produsului, stabilirea și menținerea unei stări de control și înlesnirea optimizării permanente. Sistemul calității în domeniul farmaceutic trebuie să asigure atingerea în mod constant a standardelor de calitate a produsului, performanța adecvată a procesului, caracterul corespunzător al setului de controale, identificarea și evaluarea oportunităților de îmbunătățire precum și extinderea continuă a cunoștințelor.

3.1.4 Întreruperea produsului

Obiectivul activităților de oprire a produsului îl constituie gestionarea eficace a etapelor finale ale ciclului de viață a produsului. În vederea opririi produsului, trebuie utilizată o metoda pre-definită de gestionare a unor activități precum păstrarea documentelor și probelor, evaluarea continuă a produsului (de ex. soluționarea reclamațiilor și studiile de stabilitate) și raportarea în acord cu cerințele de reglementare.

3.2 Elementele sistemului calității în domeniul farmaceutic

Elementele descrise mai jos pot constitui cerințe parțiale ale reglementărilor BPF de la nivel regional. Totuși, modelul Q10 își propune optimizarea acestor elemente în vederea promovării perspectivei ciclului de viață în ceea ce privește calitatea produsului. Aceste elemente sunt:

- Sistem de monitorizare a performanței procesului și calității produsului;
- Sistem de acțiuni corective și preventive (ACAP);
- Sistem de management al schimbării;
- Analiza de către conducere a performanței procesului și calității produsului.

Aceste elemente trebuie aplicate în mod corespunzător și proporțional cu fiecare dintre etapele ciclului de viață a produsului, recunoscând

diferențele dintre etape precum și obiectivele diferite ale fiecărei etape. Pe întreg parcursul ciclului de viață a produsului, companiile sunt încurajate să evalueze oportunitățile inovatoare de abordare în vederea îmbunătățirii calității produsului.

Fiecare element este urmat de un tabel de exemple de aplicare a elementelor la etapele ciclului de viață a produsului.

3.2.1 Sistemul de monitorizare a performanței procesului și calității produsului

Pentru asigurarea menținerii unei stări de control, companiile farmaceutice trebuie să planifice și să execute un sistem de monitorizare a performanței și calității produselor. Un sistem eficace de monitorizare asigură permanenta capacitate a proceselor și controalelor de a produce un produs de calitate dorită și de a identifica domeniile de îmbunătățire continuă. Sistemul de monitorizare a performanței procesului și calității produsului trebuie:

- (a) Să folosească managementul riscului în domeniul calității în vederea stabilirii strategiei de control, ceea ce poate include parametri și atribute referitoare la substanța activă, materialele și componentele medicamentului, unitățile și condițiile de operare a echipamentelor, controale în proces, specificațiile produsului finit și metodele asociate și frecvența de monitorizare și control. Strategia de control trebuie să ușureze reacția la timp și acțiunile corective și preventive adecvate;
- (b) Să furnizeze instrumentele de măsurare și analiză a parametrilor și atributelor identificate în strategia de control (de ex., managementul datelor și instrumente statistice);
- (c) Să analizeze parametrii și atributele identificate în strategia de control în vederea verificării operării permanente în stare de control;
- (d) Să identifice sursele de variabilitate care afectează performanța procesului și calitatea produsului pentru eventuala îmbunătățire continuă a activităților de reducere a variabilității controlului;
- (e) Să includă un răspuns referitor la calitatea produsului din surse atât externe cât și interne, de ex. reclamații, respingerea produsului, neconformități, retrageri, deviații, audituri, inspecții ale autorităților și observațiile acestora;
- (f) Să furnizeze cunoștințe care să determine o înțelegere superioară a procesului, îmbogățirea spațiului de proiectare (unde

există) și să permită metode inovatoare referitoare la validarea de proces.

Tabel I: Aplicarea sistemului de monitorizare a performanței procesului și calității produsului pe parcursul ciclului de viață a produsului

Pentru stabilirea unei strategii de control pentru fabricație, se pot utiliza generarea de cunoștințe privitoare la proces și produs și monitorizarea procesului și produsului în cursul dezvoltării	Monitorizarea în timpul activităților de extindere poate furniza o indicație preliminară a performanței procesului și integrării sale cu succes în fabricație. Cunoștințele obținute în timpul activităților de transfer și extindere pot fi utile în dezvoltarea ulterioară a strategiei de control.	În vederea asigurării performanței într-o stare de control și a identificării unor domenii de optimizare, trebuie aplicat un sistem bine definit de monitorizare a performanței procesului și calității produsului.	După încetarea fabricației, activitățile de monitorizare precum studiile de stabilitate trebuie să continue până la finalizarea studiilor. Luarea de măsuri adecvate cu privire la produsele puse pe piață trebuie să continue conform reglementărilor de la nivel regional.
--	---	---	--

3.2.2 Sistemul acțiunilor corective și acțiunilor preventive (ACAP)

Compania farmaceutică trebuie să dispună de un sistem de implementare a unor acțiuni corective și preventive rezultate din investigarea reclamațiilor, respingerea produselor, neconformități, retrageri, deviații, audituri, inspecții ale autorităților de reglementare și deficiențe precum și din tendințele reieșite din monitorizarea performanței procesului și calității produsului. Trebuie utilizată o metodă structurată a procesului de investigare, al cărei obiectiv să fie identificarea cauzei. Conform ICH Q9, nivelul de efort, de caracter oficial și documentare a investigației trebuie să fie proporțional cu nivelul de risc. Metodologia ACAP trebuie să conducă la îmbunătățirea produsului și înțelegerea procesului.

Tabel II: Aplicarea sistemului de acțiuni corective și acțiuni preventive pe parcursul ciclului de viață a produsului

Se explorează variabilitatea produsului și procesului. În situația acțiunilor corective și acțiunilor preventive în procesul reiterat de proiectare și dezvoltare este utilă metodologia ACAP	ACAP pot fi utilizate ca sistem eficace de răspuns, în de informații și îmbunătățire continuă.	Trebuie utilizate ACAP, eficacitatea acțiunilor trebuind să fie evaluată.	ACAP trebuie să continue după încetarea produsului. Trebuie avut în vedere impactul asupra produsului rămas pe piață precum și alte produse care pot fi influențate.
---	--	---	--

3.2.3 Sistemul de management al schimbării

Inovarea, îmbunătățirea continuă, rezultatele monitorizării performanței procesului și calității produsului și ACAP conduc la schimbări. În vederea evaluării, aprobării și implementării acestor schimbări, o companie trebuie să dispună de un sistem eficace de management al schimbărilor. În situația în care cerințele de la nivel regional impun schimbări la dosarul depus, există în general o deosebire în ceea ce privește caracterul oficial al procesului de management al schimbării înainte de momentul primei solicitări la autoritatea de reglementare și după solicitarea respectivă.

Sistemul de management al schimbării asigură aplicarea promptă și eficace a optimizării permanente. Acesta trebuie să ofere un grad ridicat de asigurare a lipsei oricăror consecințe nedorite ale schimbării.

Sistemul de management al schimbării trebuie să includă următoarele, în funcție de etapa din ciclul de viață:

- (a) Pentru evaluarea schimbării propuse, trebuie utilizată managementul riscului în domeniul calității. Nivelul de efort și caracter oficial al evaluării trebuie să fie proporțional cu nivelul de risc;
- (b) Schimbarea propusă trebuie evaluată în raport cu dosarul de autorizare pentru punere pe piață, inclusiv spațiul de proiectare, unde există, și/sau înțelegerea produsului actual și a procesului. Trebuie să existe o evaluare care să stabilească necesitatea schimbării dosarului de reglementare depus conform cerințelor de la nivel regional. Așa cum se precizează în ICH Q8, activitatea din

cadrul spațiului de proiectare nu este considerată o schimbare (din punct de vedere al autorității de reglementare). Totuși, din punctul de vedere al sistemului farmaceutic, toate schimbările trebuie evaluate de către sistemul companiei privitor la managementul schimbării;

- (c) Schimbările propuse trebuie evaluate de echipe de experți, care să contribuie cu expertiză relevantă și cunoștințe din domeniile relevante (de ex. Dezvoltare Farmaceutică, Fabricație, Calitate, Afaceri de Reglementare și Medical), pentru asigurarea caracterului justificat al schimbării din punct de vedere tehnic. Pentru schimbarea propusă, trebuie stabilite criteriile prospective de evaluare;
- (d) După implementare, trebuie efectuată o evaluare a schimbării, prin care să se confirme că obiectivele schimbării au fost atinse și că nu există un impact dăunător asupra calității produsului.

Tabel III: Aplicarea sistemului de control al schimbărilor pe parcursul ciclului de viață a produsului

Schimbarea este o parte integrală a procesului de dezvoltare și 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 și documentarea schimbărilor făcute în timpul activităților de transfer tehnologic.	de Un sistem oficial de management al riscului trebuie să existe pentru fabricația comercială. Supravegherea efectuată de Unitatea de Calitate trebuie să confere siguranța unei abordări științifice și 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 performanței procesului și calității produsului

Analiza realizată de conducere trebuie să asigure gestionarea performanței procesului și calității produsului pe parcursul întregului ciclu de viață. În funcție de mărimea și complexitatea companiei, analiza realizată de conducere poate constitui o serie de analize ale diverselor nivele de management și trebuie să includă o comunicare și un proces de extindere, prompte și eficiente, care să aducă la cunoștința managementului de la cel mai înalt, spre analiza, problemele de calitate care se impun.

(a) Sistemul de analiza realizată de conducere trebuie să includă:

(1) Rezultatele inspecțiilor și constatările autorităților de reglementare, auditurilor și ale altor evaluări, și angajamentele față de autoritățile de reglementare;

(2) Analize periodice ale calității, care pot cuprinde:

- i. Indicatori ai satisfacției clientului, precum reclamațiile privind calitatea și retragerile;
- ii. Concluzii ale monitorizării performanței procesului și calității produsului;
- iii. Eficacitatea schimbărilor procesului și produsului, inclusiv cele apărute în urma acțiunilor corective și acțiunilor preventive.

(3) Orice acțiuni rezultate în urma analizelor anterioare realizate de conducere.

(b) Sistemul de analiza realizată de conducere trebuie să identifice acțiuni adecvate, precum:

- (1) Optimizarea procesului de fabricație și produselor;
- (2) Prevederi, instruire și/sau reajustare a resurselor;
- (3) Identificarea și diseminarea cunoștințelor.

Tabel IV: Aplicarea analizei de către conducere asupra performanței procesului și calității produsului pe parcursul ciclului de viață a produsului

Pentru asigurarea caracterului adecvat al proiectării procesului, se pot aplica părți ale analizei realizate de conducere	Pentru asigurarea posibilității de fabricare la scară comercială a produsului procesului dezvoltate, trebuie aplicate părți ale analizei realizate de conducere.	Conform prezentării de mai sus, analiza realizată de conducere trebuie să fie un sistem structurat și susțină îmbunătățirea continuă.	Analiza realizată de conducere trebuie să includă aspecte precum stabilitatea produsului și reclamațiile privind calitatea produselor.
---	--	---	--

4. Îmbunătățirea continuă a sistemului calității în domeniul farmaceutic

Această secțiune descrie activități necesare în vederea administrării și îmbunătățirii continue a sistemului calității în domeniul farmaceutic.

4.1 Analiza realizată de conducere asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic

Managementul trebuie să dispună de un proces oficial de analiză periodică a sistemului calității în domeniul farmaceutic. Aceasta analiză trebuie să privească:

- (a) Măsurarea realizării obiectivelor sistemului calității în domeniul farmaceutic;
- (b) Evaluarea indicatorilor de performanță utilizabili în vederea monitorizării eficacității proceselor în cadrul sistemului calității în domeniul farmaceutic, precum:
 - (1) Procese de gestionare a reclamațiilor, deviației, ACAP și schimbării;
 - (2) Răspuns cu privire la activitățile contractate;
 - (3) Procese de auto-evaluare, inclusiv evaluarea riscului, tendințe și audituri ;
 - (4) Evaluări externe precum inspecții ale autorităților de reglementare și deficiențele constatate și audituri efectuate de clienți.

4.2 Monitorizarea factorilor interni și externi cu impact asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic

Printre factorii monitorizați de management se pot enumera:

- (a) Reglementări nou apărute, ghiduri și aspecte privind calitatea cu posibil impact asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic;
- (b) Inovări care pot îmbunătăți sistemul calității în domeniul farmaceutic;
- (c) Schimbări în ceea ce privește dreptul de proprietate asupra produsului.

4.3. Rezultate ale analizei și monitorizării efectuate de management

Rezultatul analizei realizate de management asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic și al monitorizării factorilor interni și externi poate consta din:

- (a) Îmbunătățirea sistemului calității în domeniul farmaceutic și a proceselor aferente;
- (b) Alocarea și realocarea resurselor și/sau instruirea personalului;
- (c) Analiza politicii de calitate și a obiectivelor de calitate;
- (d) Documentarea și comunicarea promptă și eficace a rezultatelor analizei realizate de conducere și a acțiunii acesteia, inclusiv înaintarea către managementul de la cel mai înalt nivel a problemelor care o impun.

5. Glosar

Atunci când există, ICH Q10 utilizează definițiile ICH și ISO . În scopul ICH Q10, acolo unde, într-o definiție ISO, apar termenii „cerință”, „cerințe” sau „necesar”, aceste nu reflectă în mod necesar o cerință de reglementare. Sursa definiției este indicată în paranteze, la finalul definiției. Acolo unde nu au existat definiții ICH sau ISO, s-a elaborat o definiție ICH Q10.

Capabilitatea procesului - Capacitatea unui proces de realizare a unui produs care să respecte cerințele produsului respectiv. Conceptul de capabilitate a procesului poate fi definit și în termeni statistici. (ISO 9000:2005).

Managementul schimbării - O abordare sistematică de propunere, evaluare, aprobare, implementare și revizuire a schimbărilor. (ICH Q10)

Îmbunătățire continuă - Activitate recurentă în vederea creșterii capacității de îndeplinire a cerințelor. (ISO 9000:2005)

Strategie de control - Un set planificat de controale, derivate din înțelegerea curentă a procesului sau produsului, care asigură performanța procesului și calitatea produsului. Controalele pot consta din parametri și atribute referitoare la substanța activă și la materialele și componentele produsului, la unitate și condițiile de funcționare a echipamentului, la controalele din cursul procesului, specificațiile produsului finit și metodele asociate și frecvența monitorizării și controlului. (ICH Q10)

Acțiune corectivă - Acțiune care elimină cauza unei neconformități identificate sau altă situație nedorită. Notă: Acțiunea corectivă se întreprinde în vederea prevenirii repetării acestora, în timp ce

acțiunea preventivă se întreprinde în scopul prevenirii apariției unei astfel de situații. (ISO 9000:2005)

Spațiul de proiectare - Combinația și interacțiunea multidimensională a variabilelor de intrare (de ex. atributele materialelor) și parametrilor de proces cu capacitate demonstrată de asigurare a calității. (ICHQ8)

Facilitatori - Un instrument sau proces care asigură mijloacele de atingere a unui obiectiv. (ICH Q10)

Răspuns/Reacție în avans - Răspuns: Modificarea controlului unui proces sau sistem de către rezultatele sau efectele acestuia

Reacție în avans: Modificarea sau controlul unui proces prin intermediul rezultatelor sau efectelor sale anticipate (Dicționarul Oxford al limbii engleze, Oxford University Press, 2003)

Răspunsul/Reacția în avans se poate aplica din punct de vedere tehnic la strategia de control în cursul procesului și din punct de vedere conceptual în managementul calității. (ICH Q10)

Inovare - Introducerea de noi tehnologii și metodologii. (ICH Q10)

Managementul cunoașterii - Abordare sistematică în vederea achiziționării, analizei, depozitării și diseminării informațiilor referitoare la produse, procese de fabricație și componente. (ICH Q10)

Activități contractate - Activități efectuate de un beneficiar de contract conform unui contract scris cu un furnizor de contract. (ICH Q10)

Indicatori de performanță - Valori măsurabile utilizate pentru cuantificarea obiectivelor de calitate în vederea reflectării performanței unei organizații, unui proces sau sistem, cunoscut sub denumirea de „matrice a performanțelor” în anumite regiuni. (ICH Q10)

Sistem al calității în domeniul farmaceutic (SCF) - Sistem de management care direcționează și controlează o companie farmaceutică în ceea ce privește calitatea (ICH Q10 bazat pe ISO 9000:2005)

Acțiune preventivă - Acțiune care elimină cauza unei posibile neconformități sau situații nedorite. Notă: Acțiunea preventivă se întreprinde în vederea prevenirii apariției, în timp ce acțiunea corectivă se efectuează este efectuată pentru prevenirea repetării. (ISO 9000:2005)

Realizarea produsului - Obținerea unui produs cu atribute de calitate adecvate pentru îndeplinirea cerințelor pacienților, ale profesioniștilor în domeniul sănătății și autorităților de reglementare (inclusiv conformitatea cu autorizația de punere pe piață) și cerințelor clienților interni. (ICH Q10)

Calitate - Gradul în care un set de proprietăți inerente unui produs, sistem sau proces îndeplinesc cerințele. (ICH Q9)

Manualul calității - Document care specifică sistemul de management al calității din cadrul unei organizații. (ISO 9000:2005)

Obiectivele calității - O modalitate de traducere a politicii și strategiilor de calitate în activități măsurabile. (ICH Q10)

Planificarea calității - Componentă a managementului de calitate, care se concentrează asupra stabilirii obiectivelor calității și specificării proceselor operaționale necesare și a resurselor legate de acestea în vederea îndeplinirii obiectivelor calității. (ISO 9000:2005)

Politica de calitate - Intențiile și direcția generale ale unei organizații cu privire la calitate, conform formulării oficiale de către managementul de la cel mai înalt nivel. (ISO 9000:2005)

Managementul riscului în domeniul calității - Un proces sistematic de evaluare, control, comunicare și analiză a riscurilor referitoare la calitatea unui medicament pe parcursul ciclului său de viață. (ICH Q9)

Management de la cel mai înalt nivel - Persoană aflată/Persoane aflate în poziție de conducere la cel mai înalt nivel a unei companii sau loc de fabricație, care dispune de autoritatea și responsabilitatea de mobilizare a resurselor în cadrul companiei sau locului de fabricație (ICH Q10 parțial bazat pe ISO 9000:2005)

Stare de control - O situație prin care un set de controale asigură în mod constant funcționarea continuă a procesului și calitatea produsului. (ICH Q10)

ANEXA 1

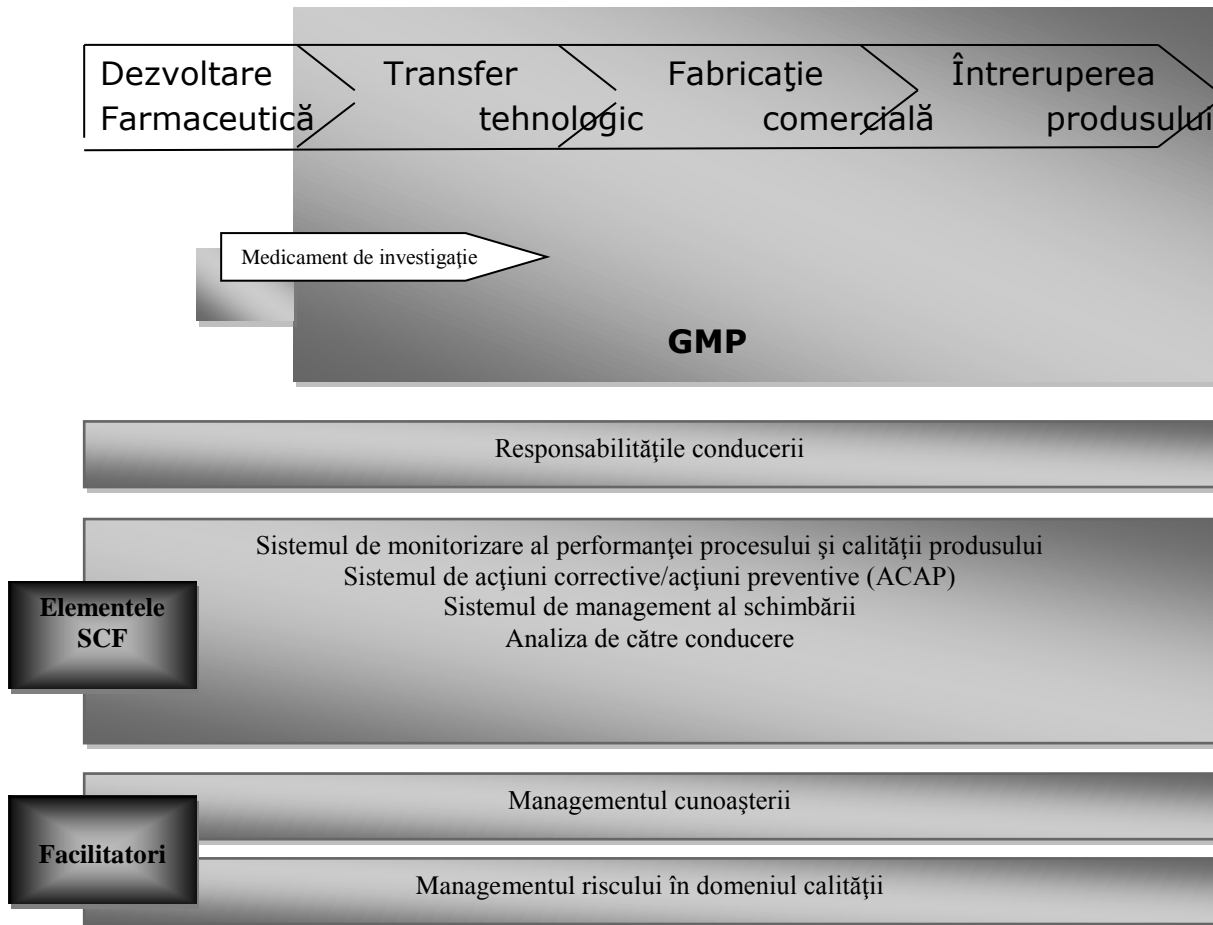
Posibile oportunități de extindere a perspectivelor de reglementare bazate pe cunoștințe științifice și risc*

Notă: Această anexă reflectă eventualele oportunități de extindere a perspectivelor de reglementare. Procesul actual de reglementare se stabilește la nivel regional

Scenariu	Posibilă oportunitate
1. Conform cu BPF	Conformitate – status-quo
2. Demonstrarea unui sistem eficace de calitate în domeniul farmaceutic, inclusiv a utilizării eficace a principiilor de gestionare a riscului în domeniul calității (de ex. ICH Q9 și ICH Q10).	Oportunitate de: <ul style="list-style-type: none"> • intensificare a utilizării metodei bazate pe risc pentru inspecțiile autorității de reglementare.
3. Demonstrarea înțelegerii produsului și procesului, inclusiv a utilizării eficace a principiilor managementului riscului în domeniul calității (de ex. ICH Q8 și ICH Q9)	Oportunitate de: <ul style="list-style-type: none"> • facilitare a evaluării calității farmaceutice pe baze științifice; • 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 și înțelegerea produsului și procesului, inclusiv a utilizării eficace a principiilor managementului riscului în domeniul calității (de ex. ICH Q8, ICH Q9 și ICH Q10).	Oportunitate de: <ul style="list-style-type: none"> • intensificare a utilizării metodei bazate pe risc pentru inspecțiile autorității de reglementare; • facilitare a evaluării calității farmaceutice pe baze științifice; • optimizare a procesului post-autorizare de aprobare a schimbărilor pe baze științifice și de risc, în vederea maximizării beneficiilor ca urmare a inovării și îmbunătățirii continue; • 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 Calității în Domeniul Farmaceutic



Această diagramă ilustrează caracteristicile majore ale modelului ICH Q10 pentru Sistemul calității în domeniul farmaceutic (SCF). SCF acoperă întreg ciclul de viață a produsului incluzând dezvoltarea farmaceutică, transferul tehnologic, fabricația comercială și întreruperea produsului așa cum este ilustrat în partea superioară a diagramei. SCF dezvoltă BPF de la nivel regional așa cum se ilustrează în diagramă. De asemenea, diagramă ilustrează și faptul că BPF de la nivel regional se aplică fabricației de medicamente de investigație clinică.

Următoarea bară orizontală ilustrează importanța responsabilității managementului pentru toate etapele ciclului de viață a produsului, așa cum au fost explicate în Secțiunea 2. Următoarea bară orizontală listează elementele SCF care reprezintă principalii stâlpi ai modelului SCF. Aceste elemente trebuie aplicate adecvat și proporțional pentru fiecare etapă a ciclului de viață recunoscând oportunitățile de identificare a zonelor pentru îmbunătățire continuă.

Sistemul calității în domeniul farmaceutic (ICH Q10)

Setul de jos de bare orizontale ilustrează facilitatorii: managementul cunoașterii și managementul riscului în domeniul calității, aplicabile pe parcursul etapelor ciclului de viață. Acești facilitatori sprijină scopurile SCF de a obține produsul stabilind și păstrând o stare de control și ușurând îmbunătățirea continuă.

**Conținutul certificatului seriei de fabricație a unui medicament
exportat de fabricant într-o țară în baza unui acord de recunoaștere
mutual (Mutual Recognition Agreement = MRA)**

În cadrul Acordurilor de Recunoaștere Mutuală (ARM), Anexa Bunei Practici de Fabricație prevede o schemă de certificare a seriei de medicamente incluse în anexa farmaceutică. Certificarea seriei este de asemenea necesară în Acordurile pentru Conformitatea Evaluării și Acceptarea Produselor Industriale (ACAA) și alte aranjamente BPF între țări terțe și Uniunea Europeană.

Cerințele internaționale armonizate sunt incluse privind conținutul certificatului seriei de medicament sunt incluse în acest document.

Fiecare serie transferată între țări care au un ARM în vigoare, trebuie să fie însoțită de certificatul seriei emis de fabricant în țara exportatoare. În cadrul ARM toate locurile de fabricație trebuie să fie localizate în țara care emite certificatul sau într-o altă țară ARM, dacă există aranjamente reciproce. În cadrul acordului ACAA al Uniunii Europene cu Israel (după intrarea sa în vigoare) toate locurile de control trebuie să fie în Israel sau UE.

Acest certificat va fi emis în urma unei analize complete calitative și cantitative a tuturor componentelor active și a altor componente relevante pentru a asigura calitatea produsului conform cerințelor autorizației de punere pe piață din țara importatoare. Acest certificat va atesta că seria îndeplinește specificațiile, a fost fabricată în acord cu autorizația de punere pe piață din țara importatoare, detaliind specificațiile produsului, metodele de analiză, rezultatele analitice obținute și conținând o declarație că înregistrările controalelor calității fabricării și ambalării seriei au fost verificate și găsite a fi în conformitate cu BPF. Certificatul seriei va fi semnat de persoana responsabilă cu eliberarea seriei de fabricație pentru piață sau pentru export de la locul de fabricație.

Importatorul/locul de eliberare al seriei trebuie să primească și să păstreze certificatul seriei emis de fabricant. Certificatul seriei emis de fabricant trebuie să fie disponibil la cerere, pentru autoritatea de reglementare din țara importatoare. Această certificare de către fabricant a conformității fiecărei serii este esențială pentru a-l scuti pe importator de re-control (a se vedea art. 769 alin. 2 din Legea 95/2006 Titlul XVIII).

Atunci când este aplicabil, certificatul seriei trebuie utilizat pentru medicamente care nu sunt finite, cum ar fi cele vrac sau parțial ambalate.

Conținutul certificatului seriei de fabricație a unui medicament exportat de fabricant într-o țară în baza unui ARM

Acest certificat poate fi utilizat pentru substanțe farmaceutice active și medicamente de investigație clinică utilizare în autorizații de studii clinice. Terminologia ar putea fi necesar a fi adaptată conform Glosarului.

Aceste cerințe armonizate au fost agreate bilateral de către Uniunea Europeană cu autoritățile de reglementare din următoarele țări: Australia, Canada, Israel, Japonia, Elveția și Noua Zeelandă.

**CONȚINUTUL CERTIFICATULUI SERIEI DE FABRICAȚIE A UNUI
MEDICAMENT EXPORTAT DE FABRICANT ÎNTR-O ȚARĂ ÎN BAZA
UNUI ACORD DE RECUNOAȘTERE MUTUALĂ (MRA)**

[Antetul fabricantului care exportă]

1. Numele produsului.

Denumirea comercială în țara importatoare.

2. Țara importatoare.

3. Numărul autorizației de punere pe piață.

Trebuie furnizat numărul autorizației de punere pe piață a produsului în țara importatoare.

4. Concentrație/activitate.

Identitatea (numele) și cantitatea pe unitate dozată cerută pentru toate ingredientele/componentele active.

5. Forma dozată (forma farmaceutică).

6. Mărimea ambalajului (conținutul recipientului) și **tipul** (de exemplu flacoane, sticle, blistere).

7. Numărul seriei/lotului.

Pentru fiecare produs în parte.

8. Data de fabricație.

În acord cu cerințele naționale (locale).

9. Data de expirare.

Data imprimată pe recipientul/eticheta produsului și care desemnează timpul în care produsul se așteaptă a rămâne în cadrul duratei de valabilitate autorizată de țara importatoare, dacă este depozitat în condițiile definite și după care nu mai trebuie utilizat.

10. Numele și adresa fabricantului(fabricanților) – locul(locurile) de fabricație.

Trebuie listate cu nume și adresă toate locurile implicate în fabricație, incluzând ambalarea și controlul calității seriei. Numele și adresa trebuie să corespundă cu informațiile din autorizația de fabricație.

11. Numărul autorizației de fabricație/certificatului BPF a/al fabricantului.

Numărul trebuie furnizat pentru fiecare loc listat la punctul 10.

12. Rezultatele analizelor.

Trebuie să includă specificațiile autorizate, toate rezultatele obținute și referințe la metodele utilizate (poate face referire la un certificat de analiză separat care trebuie datat, semnat și atașat).

13. Comentarii/remarci.

Orice informație suplimentară care poate fi de folos importatorului și/sau inspectorului care verifică conformitatea certificatului seriei (de exemplu condiții specifice de depozitare sau transport).

14. Declarația de certificare.

Această declarație trebuie să acopere fabricația, incluzând ambalarea și controlul calității. Trebuie utilizat următorul text: "Prin prezenta certific că informațiile de mai sus sunt autentice și corecte. Această serie de produs a fost fabricată, incluzând ambalarea și controlul calității la locul(locurile) menționat(e) mai sus în conformitate cu cerințele BPF ale autorității din țara exportatoare și cu specificațiile autorizației de punere pe piață din țara importatoare. Procesarea, ambalarea și înregistrările analitice ale seriei au fost verificate și găsite în conformitate cu BPF".

15. Numele și poziția/titlul persoanei autorizate să elibereze seria.

Incluzând numele și adresa locului companiei, dacă la punctul 10 se menționează mai mult de o companie.

16. Semnătura persoanei autorizate să elibereze seria.

17. Data semnăturii.

Modelul pentru "confirmarea scrisă" pentru substanțe active utilizate la medicamente de uz uman exportate în Uniunea Europeană, în acord cu art. 763 alin. 2 lit. b din Legea 95/2006, Titlul XVIII-Medicamentul

Versiunea 2.0

1. Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVIII-Medicamentul prevede reguli privind importul de substanțe active: conform art. 763 alin. 2 lit. b, substanțele active pot fi importate dacă, printre altele, sunt însoțite de o **confirmare scrisă** emisă de autoritatea competentă a țării terțe exportatoare prin care să se confirme faptul că locul de fabricație al substanței active exportate respectă standardele de bună practică și de control echivalente cu cele din Uniunea Europeană.
2. Formatul în limba engleză pentru această confirmare scrisă este inclus mai jos, urmat de traducerea sa în limba română pentru informare.

Model pentru "confirmarea scrisă " pentru substanțe active

Letterhead of the issuing regulatory authority

Written confirmation for active substances exported to the European Union (EU) for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2)(b) of Directive 2001/83/EC

Confirmation no. (given by the issuing regulatory authority):

1. Name and address of site (including building number, where applicable):

2. Manufacturer's licence number(s)⁶:

REGARDING THE MANUFACTURING PLANT UNDER (1) OF THE FOLLOWING ACTIVE SUBSTANCE(S) EXPORTED TO THE EU FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

Active substance(s) ⁷ :	Activity(ies) ⁸ :

THE ISSUING REGULATORY AUTHORITY HEREBY CONFIRMS THAT:

The standards of good manufacturing practice (GMP) applicable to this manufacturing plant are at least equivalent to those laid down in the EU (= GMP of WHO/ICH Q7);

The manufacturing plant is subject to regular, strict and transparent controls and to the effective enforcement of good manufacturing practice, including repeated and unannounced inspections, so as to ensure a protection of public health at least equivalent to that in the EU;

and

In the event of findings relating to non-compliance, information on such findings is supplied by the exporting third country without delay to the EU⁹.

Date of inspection of the plant under (1). Name of inspecting authority if different from the issuing regulatory authority:

This written confirmation remains valid until

The authenticity of this written confirmation may be verified with the issuing regulatory authority.

This written confirmation is without prejudice to the responsibilities of the manufacturer to ensure the quality of the medicinal product in accordance with Directive 2001/83/EC.

Address of the issuing regulatory authority:

Name and function of responsible person:

E-mail, Telephone no., and Fax no.:

Signature

Stamp of the authority and date

⁶ Where the regulatory authority issues a licence for the site. Record 'not applicable' in case where there is no legal framework for issuing of a licence.

⁷ Identification of the specific active substances through an internationally-agreed terminology (preferably international nonproprietary name).

⁸ For example, 'Chemical synthesis', 'Extraction from natural sources', 'Biological processes', 'Finishing steps'.

⁹ qdefect@ema.europa.eu

Model pentru "confirmarea scrisă" pentru substanțe active

ANTETUL AUTORITĂȚII DE REGLEMENTARE EMITENTE

Confirmare scrisă pentru substanțe active utilizate la medicamente de uz uman exportate în Uniunea Europeană, în acord cu art. 46b(2)(b) al Directivei 2001/83/EC

Confirmare nr. (acordat de autoritatea emitentă):

1. Numele și adresa locului de fabricație (inclusiv numărul clădirii, dacă este aplicabil):

2. Numărul autorizației de fabricație¹⁰:

REFERITOR LA LOCUL DE FABRICAȚIE DE LA PUNCTUL (1) PENTRU URMĂTOARELE SUBSTANȚE ACTIVE EXPORTATE ÎN UE PENTRU UTILIZARE ÎN FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR PENTRU UZ UMAN

Substanța activă ¹¹	Activitate(activități) ¹²

AUTORITATEA DE REGLEMENTARE CONFIRMĂ CĂ:

Standardele de bună practică de fabricație (BPF) aplicabile locului de fabricație sunt cel puțin echivalente cu cele din Uniunea Europeană (= BPF WHO/ICHQ7);

Fabrica respectivă este supusă unor controale periodice, stricte și transparente și unei implementări efective a buneii practici de fabricație, inclusiv prin inspecții repetate și neanunțate, astfel încât să se garanteze o protecție a sănătății publice cel puțin echivalentă cu cea din Uniunea Europeană;

În cazul în care se descoperă cazuri de nerespectare a BPF, informațiile cu privire la aceste constatări sunt furnizate fără întârziere Uniunii Europene¹³ de către țara terță exportatoare.

Data inspecției la locul de fabricație de la punctul (1). Numele autorității care a efectuat inspecția dacă este diferită de autoritatea de reglementare emitentă:

Această confirmare scrisă rămâne validă până la:

Autenticitatea acestei confirmări scrise poate fi verificată la autoritatea de reglementare emitentă.

Această confirmare scrisă nu influențează responsabilitățile fabricantului de a asigura calitatea medicamentelor în acord cu Directiva 2001/83/EC.

Adresa autorității de reglementare emitentă:

Numele și funcția persoanei responsabile:

E-mail, telefon, fax:

Semnătura

Ștampila autorității și data

¹⁰ Atunci când autoritatea de reglementare emite o autorizație pentru acel loc. Se va scrie "neaplicabil" în cazul în care nu există un cadru legal pentru emiterea autorizației

¹¹ Identificarea substanței active într-o terminologie agreată la nivel internațional (de preferat denumirea comună internațională)

¹² De ex. "sinteză chimică", "extracție din surse naturale", "proces biologice", "etape finale"

¹³ qdefect@ema.europa.eu

Ghid privind stabilirea limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate, pentru utilizare la identificarea riscului pentru fabricația medicamentelor în aceleași clădiri

Cuprins

Rezumat

1. Introducere

2. Domeniu de aplicare

3. Baze legale

4. Determinarea limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate

4.1. Calcularea dozei de Expunere Zilnică Permisă (Permitted Daily Exposure = PDE)

4.2. Utilizarea datelor clinice

4.3. Extrapolarea la alte căi de administrare

5. Considerații specific

6. Raportarea strategiei de determinare a valorii PDE

7. Implementarea

8. Abrevieri

Referințe

Anexă

Rezumat

Atunci când, în aceleași clădiri, se produc medicamente diferite, se ia în considerare potențialul de contaminare încrucișată. Medicamentele aduc un beneficiu pacientului cărui îi sunt destinate; prin contaminare încrucișată, nu aduc niciun beneficiu pacientului și chiar prezintă risc. De aceea, prezența unor astfel de contaminanți trebuie tratată conform riscului pe care îl au; la rândul lui, riscul este corelat cu niveluri care pot fi considerate sigure pentru toți oamenii. Astfel, pentru a identifica riscul, trebuie utilizate limitele bazate pe starea de sănătate, obținute din valoarea limită sigură. Obținerea acestei valori limită (de ex. doza de Expunere Zilnică Permisă PDE sau Pragul de interes toxicologic TTC) trebuie să fie rezultatul unei evaluări științifice structurate a tuturor datelor farmacologice și toxicologice, atât clinice,

cât și non-clinice, disponibile. Dacă se justifică adecvat, poate fi acceptată abaterea de la abordarea principală evidențiată în acest ghid pentru obținerea nivelurilor limită sigure.

1. Introducere

În timpul fabricației medicamentelor de uz uman poate apărea, în mod accidental, contaminare încrucișată, din cauza eliberării necontrolate a prafului, gazelor, vaporilor, aerosolilor, materialelor sau organismelor genetice provenite de la substanțe active, alte materii prime sau alte produse prelucrate simultan, precum și din cauza reziduurilor rămase pe echipament sau din cauza echipamentului operatorilor; din cauza acestui risc, anterior exista obligația fabricării anumitor clase de medicamente, printre care „anumite antibiotice, anumiți hormoni, anumite citotoxice și anumite medicamente puternic active” în unități dedicate sau autonome, separate. Până în prezent, nu există niciun ghid oficial care să faciliteze diferențierea, de către fabricanți, între produsele individuale din clasele menționate mai sus; pentru promovarea unei strategii fundamentate științific și pe evaluarea riscului, capitolele 3 și 5 ale Ghidului BPF au fost revizuite, referindu-se astfel la o „evaluare toxicologică” în vederea stabilirii valorilor limită pentru identificarea riscului.

Curățarea este o măsură de reducere a riscului, în industria farmaceutică folosindu-se pe scară largă limitele de reziduu pentru studiile de validare a curățării; pentru stabilirea acestor limite se folosesc diverse metode, care adesea nu țin cont de datele farmacologice și toxicologice disponibile. Prin urmare, pentru identificarea riscului se justifică utilizarea unei metode științifice, adaptată fiecărui caz, care să susțină măsurile de reducere a riscului pentru toate clasele de substanțe farmaceutice.

Obiectivul acestui ghid este recomandarea unei strategii de analiză și evaluare a datelor farmacologice și toxicologice privind substanțele active individuale, care să permită astfel determinarea valorilor limită la care se referă ghidul BPF; aceste limite pot fi utilizate ca instrument de identificare a riscului, precum și pentru justificarea limitelor de reziduu folosite în demersul de validare a curățării. Deși capitolele 3 și 5 ale ghidului BPF nu tratează substanțele farmaceutice active (SFA), când este necesar, principiile generale stabilite în acest

ghid pot fi aplicate în scopul obținerii unei valori limită pentru identificarea riscului.

Cu condiția unei justificări corespunzătoare, se pot accepta abateri de la abordarea standard evidențiată în acest ghid pentru obținerea de limite sigure.

2. Domeniu de aplicare

Domeniul de aplicare a acestui ghid este asigurarea securității pacienților expuși la substanțele active reziduale provenite de la medicamente. Astfel, prezentul document își propune recomandarea unei metode științifice de determinare a unei valori limită pentru fiecare substanță activă, aplicabilă pentru identificarea riscului.

3. Baze legale

Acest ghid trebuie interpretat în coroborare cu următoarele documente:

- capitolele 3 și 5 din Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, aprobat prin hotărâre a Consiliului Științific al ANMDM;

- Ghidul privind impuritățile: Solvenții reziduali (CPMP/ICH/283/95 și CPMP/ICH/1507/02, CPMP/ICH/1940/00 corr, CPMP/QWP/450/03, EMEA/CVMP/511/03, CPMP/QWP/8567/99);

- Ghidul privind limitele impurităților genotoxice (EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 și CPMP/SWP/5199/02).

4. Determinarea limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate

4.1 Calcularea dozei de Expunere Zilnică Permisă (Permitted Daily Exposure = PDE)

Procedura propusă în acest document pentru determinarea limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate pentru substanțe active reziduale se fundamentează pe metoda de stabilire a așa-numitei doze PDE, descrisă în Anexa 3 a ghidului ICH Q3C (R4) "Impurities: Guideline for Residual Solvents"; PDE reprezintă o doză specifică fiecărei substanțe, cu probabilitate redusă de generare a unui efect

advers, în cazul expunerii zilnice a persoanei la doza respectivă, pe toată durata vieții.

Determinarea valorii PDE implică:

- i. identificarea pericolului prin analiza tuturor datelor relevante,
- ii. identificarea „efectelor critice”,
- iii. determinarea dozei la care nu-se-observă-niciun-efect-advers (no-observed-adverse-effect level = NOAEL) al constatărilor considerate efecte critice

și

- iv. utilizarea mai multor factori de corecție, reprezentând diferite incertitudini.

Anexa 3 la ghidul ICH Q3C prezintă următoarea ecuație pentru obținerea PDE:

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{corectia greutatii}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

La obținerea limitelor trebuie să se țină cont de doza care urmează administrată, care este influențată de greutatea corporală; în acest sens, PDE trebuie să se calculeze ca mg/kgcorp (de exemplu, folosind cifra 1 pentru corecția greutății) și nu pentru fiecare persoană în parte¹⁴.

Totodată, se pot utiliza și abordări alternative la NOAEL, precum doza pre-determinată („benchmark dose”).

Cu condiția justificării științifice adecvate, se pot accepta și alte metode de determinare a limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate.

Cerințe privind datele pentru identificarea pericolului

Identificarea pericolului este o estimare cantitativă a proprietății inerente a unei substanțe de a produce efecte adverse; pentru identificarea pericolului, trebuie să se realizeze, pentru fiecare compus, o analiză a tuturor datelor provenite de la oameni și animale. Printre datele privind identificarea pericolului se pot enumera date de farmacodinamie non-clinică, studii privind toxicitatea la doze repetate,

¹⁴ În cazul în care, în informațiile despre medicamentul care urmează să fie fabricat, se indică de preferință doza zilnică pentru un pacient, și nu cea bazată pe “mg/kgcorp”, pentru medicamentele de uz uman se utilizează o greutate corporală standard de 50 kg.

studii privind carcinogenitatea, studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*, studii privind toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării, precum și date clinice (efecte terapeutice și efecte adverse); disponibilitatea datelor referitoare la o substanță activă depinde de etapa de dezvoltare și de indicație. În cazul seturilor incomplete de date, lacunele identificate trebuie evaluate în mod critic, ținând cont de impactul lor posibil asupra fiabilității valorii limitei de expunere bazate pe starea de sănătate.

Identificarea efectelor critice

Efectele critice includ cel mai sensibil indicator al unui efect advers observat în studiile non-clinice de toxicitate, cu condiția inexistenței unei dovezi clare (de exemplu, provenite din studii privitoare la mecanism, date farmacodinamice etc.) de lipsă de relevanță pentru om a unor astfel de constatări; totodată, efectul critic include și efectul clinic terapeutic și orice efect advers.

Stabilirea valorii/valorilor NOAEL

Pentru toate efectele critice identificate, trebuie stabilită o valoare NOAEL; valoarea NOAEL este cea mai mare doză testată la care nu s-a observat niciun efect critic.

În cazul observării efectului critic în cadrul mai multor studii pe animale, pentru calcularea valorii PDE trebuie folosită valoarea NOAEL care apare la doza cea mai scăzută. Dacă nu se obține nicio valoare NOAEL, se poate utiliza nivelul cel-mai-scăzut-la-care-se-observă-un-efect-advers (lowest-observed-adverse-effect level = LOAEL). Valoarea NOAEL care se bazează pe efectele farmacodinamice clinice trebuie să corespundă celei mai mari doze testate considerată ineficientă terapeutic.

Aplicarea factorilor de corecție

Valoarea PDE se obține prin împărțirea valorii NOAEL în raport cu un anumit efect critic, la diferiți factori de corecție (numiți și factori de siguranță, factori de incertitudine, factori de evaluare sau modificatori), reprezentând diferite incertitudini și permițând extrapolarea la nivel fiabil și solid de lipsă de efect la grupul țintă de populație umană sau animală.

Factorii F1 – F5 se adresează următoarelor surse de incertitudine:

F1: factor (cu valori cuprinse între 2 și 12), responsabil de extrapolarea de la o specie la alta;

F2: factor cu valoarea 10, responsabil de variabilitatea individuală;

F3: factor cu valoarea 10, responsabil de studiile de scurtă durată (de ex., mai puțin de 4 săptămâni), privind toxicitatea la doze repetate;

F4: factor (cu valori cuprinse între 1 – 10), aplicabil în cazuri de toxicitate severă, precum: carcinogenitate non-genotoxică, neurotoxicitate, teratogenitate;

F5: factor variabil aplicabil în lipsa stabilirii nivelului de lipsă de efect; în caz că numai nivelul cel-mai-scăzut-la-care-se-observă-un-efect-advers este disponibil, se poate utiliza un factor de maximum 10, în funcție de gravitatea toxicității;

Pentru tratarea incertitudinilor reziduale neacoperite de factorii de mai sus, se poate accepta utilizarea unor factori modificatori suplimentari, cu condiția fundamentării lor solide pe date din literatură și a unei justificări adecvate a utilizării acestora, cum este, de exemplu, lipsa datelor privind toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării (vezi secțiunea 5.4).

Pentru mai multe informații privind alegerea factorilor de corecție F1 și F4, se recomandă utilizarea Anexei 3 a ghidului ICH Q3C (R4). Utilizarea și alegerea factorilor de corecție trebuie justificată.

Când valoarea PDE se obține pe baza utilizării la om, se poate accepta o restricție de utilizare a factorului F2 și, eventual, a factorului F5.

În cazul factorilor de corecție prezentați mai sus, abaterile de la valorile inițiale pot fi acceptate, cu condiția unei justificări științifice adecvate.

Selecția valorii finale a PDE

Identificarea de efecte critice multiple, care conduc la calcularea mai multor valori de PDE impune luarea unei decizii justificate, cu privire la cea mai potrivită valoare de PDE, indicată spre folosire în procesul de validare a curățeniei; în mod obișnuit, se folosește valoarea cea mai scăzută a PDE.

4.2 Utilizarea datelor clinice

Deoarece limita de expunere bazată pe starea de sănătate se stabilește în scopul asigurării utilizării la om în condiții de siguranță, calitatea datelor clinice la om se consideră foarte relevantă. Dat fiind faptul că efectele farmacodinamice neintenționate asupra pacienților, cauzate de substanțe active contaminate, pot constitui un pericol, în cazul identificării unui efect critic trebuie avute în vedere datele de farmacologie clinică, cu atenție în ceea ce privește amploarea asocierii, în clinică, a respectivei substanțe active cu manifestarea de efecte adverse critice.

În cazul în care efectul cel mai critic identificat în vederea stabilirii limitei de expunere bazate pe starea de sănătate se fundamentează pe efecte farmacologice și/sau toxicologice observate cu preponderență la om față de animale, utilizarea formulei de calcul a PDE poate fi inadecvată; în acest scop, se poate folosi o evaluare a datelor clinice, specifică substanței.

4.3. Extrapolarea la alte căi de administrare

În general, valoarea PDE obținută pentru o substanță activă (un contaminant) se bazează pe studii în care se folosește calea de administrare destinată utilizării clinice, însă pentru substanța activă sau medicamentul care urmează a fi fabricată/fabricat în unități comune se poate folosi o altă cale de administrare; deoarece schimbarea căii de administrare poate modifica biodisponibilitatea, în caz de diferențe clare (de ex. > 40%) privind biodisponibilitatea specifică unei căi de administrare, pentru extrapolarea de la o cale de administrare la alta trebuie aplicați factori de corecție.

În cazul medicamentelor de uz uman, factorii de corecție pentru extrapolarea de la o cale de administrare la alta trebuie să se bazeze, de preferință pe date provenite de la om, deoarece biodisponibilitatea poate varia de la o specie la alta.

În cazul lipsei datelor de biodisponibilitate la om pentru alte căi de administrare, estimându-se că schimbarea căii de administrare poate conduce la o creștere a expunerii sistemice la contaminant (de exemplu, de la calea de administrare orală, la administrare prin inhalare), se poate efectua o extrapolare conservatoare, presupunând că biodisponibilitatea contaminantului este 100%. De exemplu, în cazul extrapolării de la calea de administrare orală la administrarea prin inhalare, valoarea PDE obținută pe baza datelor de la administrarea orală poate fi corectată prin multiplicare cu următorul factor:

Factor de corecție(de la oral-la-inhalare): % absorbție pe cale orală / 100% absorbție pe cale inhalatorie.

În cazul lipsei datelor de biodisponibilitate de la om pentru alte căi de administrare, estimându-se că expunerea sistemică la contaminant va fi mai scăzută pe calea de administrare utilizată pentru substanța activă contaminată /medicamentul contaminat, la calcularea valorii PDE nu este necesară aplicarea de factori de corecție; se estimează că extrapolarea de la o cale de administrare la alta se efectuează de la caz la caz.

5. Considerații specifice

5.1. Substanțe active cu potențial genotoxic

La substanțele active genotoxice, pentru care nu există o limită clară, se consideră că orice nivel de expunere prezintă un risc. Pentru substanțele genotoxice pentru care nu există o limită, în ghidul EMA privind Limitele impurităților genotoxice s-a stabilit un nivel predefinit de risc acceptabil, și anume Pragul de interes toxicologic (Threshold of Toxicological Concern = TTC), de 1,5 µg/persoană/zi. TTC reprezintă nivelul de expunere la impuritatea genotoxică, asociat cu riscul teoretic de cancer de 1 caz de cancer în plus la 100000 pacienți, în caz de expunere pe toată durata vieții. Dat fiind că durata de expunere la substanța activă reziduală este mult mai mică (pentru că, de exemplu, în practică, se estimează că nivelul de substanță activă reziduală scade de la o serie la alta), în această situație, limitele bazate pe expunerea la maximum 1,5 µg/persoană/zi nu depășesc un risc teoretic de cancer suplimentar de 1×10^{-6} ; prin urmare, în cazul substanțelor active reziduale pentru care nu există o limită, se poate aplica o doză limită de 1,5 µg/persoană/zi.

La substanțele active genotoxice pentru care există suficiente date de carcinogenitate, pentru obținerea de doze acceptabile, în locul metodei bazate pe TTC trebuie aplicate evaluări ale riscului specifice fiecărui compus.

La substanțele farmaceutice genotoxice pentru care există dovezi suficiente privind mecanismul limitelor, prin metoda PDE se pot stabili niveluri de expunere sigure fără risc considerabil de genotoxicitate.

5.2. Substanțe active cu potențial puternic sensibilizant

La indivizii sensibili, pot apărea reacții de hipersensibilitate la medicamente, mediate pe cale imună; reacțiile observate pot varia de la cazuri moderate de sensibilizare, până la reacții anafilactice cu potențial letal. Conform prevederilor punctului 3.6 din cap. 3 al Ghidului BPF, sunt necesare unități dedicate pentru fabricația substanțelor active și a medicamentelor cu potențial ridicat de sensibilizare, pentru care datele științifice nu susțin un nivel acceptabil de expunere sau în situația în care riscul asociat cu manipularea produsului în localul respectiv nu poate fi controlat adecvat prin măsuri organizatorice sau tehnice.

La clasificarea unei substanțe active sau a unui medicament cu potențial ridicat de sensibilizare trebuie să se aibă în vedere dacă la substanța respectivă apare sau este probabil să apară frecvent reacții de sensibilizare la om, în acest scop, folosindu-se datele provenite de

la animale sau din alte teste validate; totodată, trebuie avută în vedere și severitatea acestor reacții, care se include în evaluarea dovezilor.

5.3 Macromolecule și peptide terapeutice

Se cunoaște faptul că, în condiții de expunere la valori extreme de pH sau căldură, macromoleculele și peptidele terapeutice se degradează și se denaturează, acestea putând deveni inactive din punct de vedere farmacologic. De regulă, curățarea echipamentelor de fabricație utilizate în procesele biofarmaceutice se realizează în condiții care expun suprafețele echipamentului la valori extreme de pH sau căldură, care pot conduce la degradarea și inactivarea medicamentelor pe bază de proteine; având în vedere acest lucru, determinarea limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate prin metoda valorilor PDE ale produsului activ și intact poate să nu fie necesară.

Când există alte căi potențiale de contaminare încrucișată, riscurile trebuie evaluate de la caz la caz.

5.4. Lipsa datelor provenite de la animale privind toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării

Pentru a asigura protecția tuturor persoanelor, prezența substanței active reziduale trebuie redusă până la un nivel la care nu prezintă risc în ceea ce privește parametrii de reproducere și dezvoltare; totuși, în etapele inițiale de dezvoltare, pot să lipsească datele non-clinice care să evalueze potențialul noii substanțe active de a provoca toxicitate asupra reproducerii și dezvoltării.

Diferențe în ceea ce privește nivelul de cunoaștere științifică pot exista și pentru medicamentele autorizate ca, de exemplu, privitor la potențialul unui medicament specific bărbaților de a provoca efecte adverse asupra dezvoltării embrio-fetale; în astfel de cazuri, cu condiția unei justificări adecvate, la calcularea PDE se poate utiliza valoarea NOAEL dintr-un studiu de toxicitate cronică/sub-cronică, cu aplicarea unui factor suplimentar de corecție (de exemplu 10).

În cazul disponibilității datelor corespunzătoare din studiile privind toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării, efectuate pe compuși înrudiți, pentru identificarea pericolului pe care îl prezintă un contaminant netestat se poate utiliza un profil specific unei clase, prin aplicarea unei metode de estimare a limitei, în care se utilizează limita pentru o substanță considerată similară din anumite puncte de vedere (așa-numita „abordare prin extrapolare” = „read-across approach”).

5.5 Medicamente pentru investigație clinică

În etapele inițiale de dezvoltare (studii faza I/II) a medicamentelor pentru investigație clinică (MIC), din cauza seturilor limitate de date, estimarea valorii/valorilor PDE poate fi dificilă; cu condiția justificării adecvate, pentru obținerea limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate se poate utiliza o altă metodă, în care se folosește clasificarea pe categorii de valori inițiale specifice, ca, de exemplu, pe baza dozei farmacologice scăzute/mari estimate, a nivelului redus/crescut de toxicitate, a genotoxicității/carcinogenității, similar metodelor de clasificare a Pragului de interes toxicologic (TTC) propuse de Kroes ș.a. (2004), Munro ș.a. (2008), și Dolan ș.a. (2005)¹⁵.

Având în vedere că majoritatea limitelor inițiale sunt definite pentru perioade îndelungate de expunere, în situația utilizării la fabricația unei substanțe active a aceluiași echipament ca și pentru fabricația unei substanțe destinate studiilor clinice pe termen scurt, poate fi justificată o limită mai mare (Bercu și Dolan, 2013)¹⁶.

În caz de disponibilitate a mai multor date farmacologice și toxicologice, pentru obținerea limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate, limitele specifice pentru fiecare compus trebuie calculate conform descrierii de mai sus.

6. Raportarea strategiei de determinare a valorii PDE

La stabilirea valorii PDE, identificarea „efectelor critice”, conform celor prezentate în capitolul 4 trebuie să se bazeze pe cercetarea în detaliu a literaturii, inclusiv a ghidurilor și monografiilor, precum și pe studierea bazelor de date electronice cu conținut științific; strategia de căutare și rezultatele cercetării trebuie documentate clar. Pe baza evaluării de către un expert, compania trebuie să furnizeze un comentariu privind criteriile finale de evaluare critică de interes și să justifice selecția acestor criterii, precum și a dozei care urmează utilizată pentru obținerea valorii PDE. Studiile pivotale efectuate la om și, respectiv, pe animale, utilizate pentru obținerea valorii PDE, trebuie să fie trasabile la referința originală, iar calitatea acestora trebuie evaluată (proiectul de studiu, descrierea constatării,

¹⁵ Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Pragul de interes toxicologic (TTC) bazat pe structură: ghid de aplicare pentru substanțele prezente în cantități mici în dietă. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). Pragul de interes toxicologic (TTC) în evaluarea riscului. *Toxicol. Lett.* 180, 151-156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Aplicarea conceptului de „prag de interes toxicologic” în operațiile de fabricație în domeniul farmaceutic. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 43, 1-9.

¹⁶ Bercu JP & Dolan DG, (2013). Aplicarea conceptului „prag de interes toxicologic” în operațiile de fabricație în domeniul farmaceutic destinate studiilor clinice desfășurate pe termen scurt. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2013 Feb; 65(1):162-7.

exactitatea raportului etc.). În strategia de determinare a valorii PDE trebuie prevăzută o justificare clară privind factorii de corecție aplicați la obținerea acestei valori; în plus, ca rezumat pentru inspectorii BPF, pagina inițială a oricărei strategii elaborate pentru determinarea valorii PDE este un rezumat al procesului de evaluare (vezi Anexa pentru exemplul de formular).

7. Implementarea

Acest ghid a fost elaborat ca instrument de identificare a riscului care să faciliteze aplicarea unei metode științifice și bazată pe risc la fabricația medicamentelor în unități comune, conform cap. 3 și 5 ale ghidului BPF.

Pentru a permite adaptarea fabricanților la prevederile prezentului ghid, data de intrare în vigoare a acestuia a fost stabilită astfel:

- pentru medicamente introduse pentru prima dată în unități comune: 6 luni de la publicarea prezentului ghid;
- pentru medicamente de uz uman care se produc deja în unități comune, ghidul va intra în vigoare/măsurile existente se vor justifica din punct de vedere științific în termen de un an de la publicarea ghidului; termenul se aplică și în cazul fabricanților de medicamente de uz uman și medicamente de uz veterinar în cadrul unor unități comune.

8. Abrevieri

F:	Factor de corecție
BPF:	Buna practică de fabricație
ICH:	Conferința Internațională de Armonizare
LOAEL:	Nivelul cel-mai-scăzut-la-care-se-observă-un-efect-advers
PDE:	Doza de Expunere Zilnică Permisă
NOAEL:	Nivelul la care nu-se-observă-niciun-efect-advers
TTC:	Pragul de interes toxicologic

Referințe:

Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Pragul de interes toxicologic (TTC) bazat pe structură: ghid de aplicare pentru substanțele prezente în cantități mici în dietă. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). Pragul de interes toxicologic (TTC) în evaluarea riscului. *Toxicol. Lett.* 180, 151-156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Aplicarea conceptului de „prag de interes toxicologic” în operațiile de fabricație în domeniul farmaceutic. Regul. Toxicol. Pharmacol., 43, 1-9.

Bercu JP & Dolan DG, (2013). Aplicarea conceptului „prag de interes toxicologic” în operațiile de fabricație în domeniul farmaceutic destinate studiilor clinice desfășurate pe termen scurt. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2013 Feb; 65(1):162-7.

Anexă

Strategia de determinare a valorii PDE

Numele companiei

Adresa companiei

Numele și semnătura expertului

Data

Data verificării evaluării

Denumirea substanței(substanțelor) chimice

	DA	NU	NECUNOSCUȚ
Genotoxic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxic asupra reproducerii și dezvoltării	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carcinogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Potențial mare de sensibilizare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Justificarea valorii PDE

Se vor prezenta:

- justificarea alegerii efectului critic principal, utilizat pentru calcularea valorii finale a PDE
- valoarea NOAEL și factorii de corecție aplicați la calcularea valorii PDE

Referință/Referințe

Se vor prezenta publicațiile utilizate pentru identificarea efectului critic și a dozei

Rezumatul CV-ului expertului

Ghid privind evaluarea standardizată a riscului pentru identificarea bunei practici de fabricație corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman

Introducere

Prezentul ghid se bazează pe articolul 764 litera d) din Legea 95/2006, Titlul XVIII - Medicamentul și transpune documentul UE 2015/C 95/02 publicat în Jurnalul Oficial ale UE volumul 58 din data 23.04.2015.

În conformitate cu articolul 761 alineatul (f) al doilea paragraf din Legea 95/2006, Titlul XVIII - Medicamentul, deținătorul unei autorizații de fabricație este obligat să garanteze că excipienții sunt adecvați utilizării în medicamente, prin stabilirea bunei practici de fabricație (BPF) corespunzătoare. Buna practică de fabricație (BPF) corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman este stabilită pe baza unei evaluări standardizate a riscului în conformitate cu prezentul ghid. Evaluarea riscului are în vedere cerințele din cadrul altor sisteme de calitate corespunzătoare, precum și sursa excipienților și utilizarea preconizată a acestora și cazurile anterioare de neconformități de calitate. Deținătorul autorizației de fabricație garantează aplicarea ghidurilor BPF corespunzătoare stabilite. Deținătorul autorizației de fabricație documentează măsurile luate.

Procedura de evaluare a riscului/de management al riscului generat de excipienți ar trebui inclusă în sistemul de calitate în domeniul farmaceutic al deținătorului autorizației de fabricație.

Deținătorii autorizațiilor de fabricație trebuie să păstreze documentația privind evaluarea/managementul riscului BPF corespunzătoare pentru excipienți disponibilă în vederea analizării sale de către inspectorii BPF. În vederea facilitării îmbunătățirii continue, schimbul de informații relevante cu producătorul excipientului, privind evaluarea riscurilor ar trebui să fie luat în considerare.

O evaluare a riscurilor, astfel cum este prezentată în acest ghid, ar trebui să fie efectuată pentru excipienții medicamentelor de uz uman până la data de 21 martie 2016.

CAPITOLUL 1 – DOMENIUL DE APLICARE

1.1 Prezentul ghid se aplică evaluării riscului pentru stabilirea BPF corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman. În conformitate cu articolul 699 alineatul 4 din Legea 95/2006, Titlul XVIII - Medicamentul, un excipient este orice constituent al unui

Ghid privind evaluarea standardizată a riscului pentru identificarea bunei practici de fabricație corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman

medicament care nu este substanța activă sau materialul de ambalare.

- 1.2 Prezentul ghid nu vizează substanțele adăugate pentru a stabiliza substanțele active care nu pot exista individual.

CAPITOLUL 2 – DETERMINAREA BPF CORESPUNZĂTOARE PE BAZA TIPULUI DE EXCIPIENT ȘI A UTILIZĂRII ACESTUIA

- 2.1 În prezenta hotărâre care conține Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, Partea a III-a: documente privind BPF, ghidul Q9 al Conferinței internaționale pentru armonizare (ICH) privind managementul riscului privind calitatea (ICH Q9), pot fi găsite principii și exemple de instrumente pentru managementul riscului referitor la calitate, care sunt aplicabile diferitelor aspecte ale calității farmaceutice, inclusiv excipienților.
- 2.2 Aceste principii de management al riscului privind calitatea trebuie să fie folosite pentru a evalua riscurile legate de calitatea, siguranța și funcția fiecărui excipient, precum și pentru a clasifica excipientul în cauză, de exemplu, ca prezentând un risc mic, un risc mediu sau un risc mare. În acest scop, ar trebui utilizate instrumentele de management al riscului referitor la calitate, precum cele enumerate în Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, Partea a III-a, ICH Q9 (de exemplu, analiza pericolelor și punctelor critice de control – HACCP).
- 2.3 Pentru fiecare excipient al fiecărui producător utilizat, deținătorul autorizației de fabricație trebuie să identifice riscurile referitoare la calitate, siguranța și funcția fiecărui excipient, de la sursa sa – fie animală, minerală, vegetală, sintetică etc. – până la încorporarea sa în forma farmaceutică finită. Domeniile care ar trebui să fie luate în considerare ar trebui să includă, dar să nu se limiteze la următoarele:
- i. encefalopatia spongiformă transmisibilă;
 - ii. potențialul de contaminare virală;
 - iii. potențialul de contaminare microbiologică sau de contaminare cu endotoxine sau pirogene;
 - iv. în general, prezența potențială a oricăror impurități provenite de la materiile prime, de exemplu aflatoxine sau pesticide, sau generate ca parte a procesului și transmise mai departe, de exemplu solvenți reziduali și catalizatori;
 - v. garantarea sterilității în cazul excipienților declarați ca fiind sterili;
 - vi. prezența potențială a oricăror impurități transmise de alte procese, în absența echipamentelor și/sau localurilor dedicate;
 - vii. controlul mediului înconjurător și condițiile de depozitare/transport, inclusiv gestionarea lanțului de frig, după caz;
 - viii. complexitatea lanțului de aprovizionare;

Ghid privind evaluarea standardizată a riscului pentru identificarea bunei practici de fabricație corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman

- ix. stabilitatea excipientului;
 - x. dovada integrității ambalajului.
- 2.4 În plus, în ceea ce privește utilizarea și funcția fiecărui excipient, deținătorul autorizației de fabricație trebuie să ia în considerare:
- i. forma farmaceutică și utilizarea medicamentului care conține excipientul;
 - ii. funcția excipientului în formulare, de exemplu, lubrifiant într-un produs sub formă de comprimat sau conservant într-o formulare lichidă etc;
 - iii. proporția excipientului în compoziția medicamentului;
 - iv. cantitatea de excipient ingerată zilnic de către pacient;
 - v. orice defecte de calitate/modificări frauduloase cunoscute în ceea ce privește excipientul, atât în general, cât și la nivelul unei companii locale;
 - vi. dacă excipientul este un compozit;
 - vii. impactul cunoscut sau potențial asupra atributelor critice de calitate ale medicamentului;
 - viii. alți factori identificați sau cunoscuți ca fiind relevanți pentru asigurarea siguranței pacienților.
- 2.5 După stabilirea și documentarea profilului de risc al excipientului, deținătorul autorizației de fabricație ar trebui să stabilească și să documenteze elementele din Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman pe care le consideră necesare pentru a controla și a menține calitatea excipientului, de exemplu anexa 1 și/sau anexa 2 ale Părții I: Cerințe de bază pentru medicamente; Partea a II-a: Cerințe de bază pentru substanțele active folosite ca materii prime.
- 2.6 Aceste elemente vor varia în funcție de sursă, de lanțul de aprovizionare și de utilizarea ulterioară a excipientului, dar deținătorul autorizației de fabricație trebuie să ia în considerare cel puțin următoarele elemente BPF de nivel ridicat:
- i. instituirea și punerea în aplicare a unui sistem eficient de asigurare a calității în domeniul farmaceutic ;
 - ii. personal suficient, competent și calificat în mod corespunzător;
 - iii. fișe de post detaliate pentru personalul de conducere și de supraveghere responsabil cu activitățile de producție și de asigurare a calității;
 - iv. programe de instruire pentru întregul personal implicat în activitățile de producție și în domeniul calității;
 - v. programe de instruire privind sănătatea, igiena și îmbrăcămintea, care au fost identificate ca necesare pentru operațiunile avute în vedere;

Ghid privind evaluarea standardizată a riscului pentru identificarea bunei practici de fabricație corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman

- vi. furnizarea și întreținerea spațiilor și echipamentelor adecvate pentru operațiunile avute în vedere;
- vii. un sistem/sisteme de documente care să acopere toate procesele și specificațiile pentru diferitele operațiuni de producție și în domeniul calității;
- viii. sisteme de codificare și de identificare a materiilor prime, a intermediarilor și a excipienților pentru a permite trasabilitatea completă;
- ix. program de calificare a furnizorilor;
- x. un sistem de control al calității excipientului și o persoană responsabilă, independentă de producție, pentru a elibera seriile;
- xi. păstrarea de registre pentru materialele utilizate și pentru excipienți și păstrarea contraprobelor de excipienți pentru perioadele precizate în Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman , Partea a II-a;
- xii. sisteme care să asigure că orice activitate contractată face obiectul unui contract scris;
- xiii. menținerea unui sistem eficient pentru verificarea reclamațiilor și rechemarea excipienților;
- xiv. un sistem de management al schimbărilor și al deviațiilor;
- xv. un program de autoinspecții;
- xvi. controlul mediului înconjurător și condițiile de depozitare.

CAPITOLUL 3 – STABILIREA PROFILULUI DE RISC AL PRODUCĂTORULUI EXCIPIENTULUI

- 3.1 După stabilirea BPF corespunzătoare, ar trebuie efectuată o analiză a diferențelor („gap analysis”) în domeniul BPF necesară în ceea ce privește activitățile și capacitățile producătorului excipientului.
- 3.2 Informații/dovezi în sprijinul analizei diferențelor ar trebui obținute printr-un audit sau prin informații primite de la producătorul excipientului.
- 3.3 Trebuie să se țină cont de certificările sistemelor de calitate și/sau de certificările BPF deținute de producătorul excipientului, precum și de standardele pe baza cărora aceste certificări au fost acordate, deoarece astfel de certificări pot îndeplini cerințele.
- 3.4 Ar trebui documentate toate diferențele identificate în activitățile și capacitățile producătorului excipientului în raport cu BPF necesară. În plus, deținătorul autorizației de fabricație ar trebui să efectueze o evaluare a riscurilor suplimentară pentru a determina profilul de risc, de exemplu, risc mic, risc mediu sau risc mare, pentru producătorul excipientului în cauză. În acest scop, ar trebui utilizat Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, partea

Ghid privind evaluarea standardizată a riscului pentru identificarea bunei practici de fabricație corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman

a III-a, ICH Q9. În acest sens, ar trebui utilizate instrumentele de management al riscului referitor la calitate – HACCP etc.

- 3.5 Deținătorul autorizației de fabricație ar trebui să dispună de o serie de strategii (acceptare, control, respingere) pentru diferitele profiluri de risc și, pe baza acestora, ar trebui instituită o strategie de control, de exemplu audit, examinarea documentelor și testarea.

CAPITOLUL 4 – CONFIRMAREA APLICĂRII BPF CORESPUNZĂTOARE

- 4.1 După definirea BPF corespunzătoare pentru excipient și a profilului de risc al producătorului, ar trebui efectuată o evaluare continuă a riscurilor prin mecanisme precum:

- i. numărul de neconformități asociate cu seriile de excipienți primite;
- ii. tipul/gravitatea acestor neconformități;
- iii. monitorizarea și analiza tendințelor calității excipientului;
- iv. pierderea certificării sistemului de calitate relevant și/sau a certificării BPF de către producătorul excipientului;
- v. observarea tendințelor în ceea ce privește atributele de calitate ale medicamentului; acestea vor depinde de natura și rolul excipienților;
- vi. examinarea schimbărilor organizaționale, procedurale sau tehnice/de proces în cazul producătorului excipientului;
- vii. auditarea/reauditarea producătorului excipientului;
- viii. chestionare.

Pe baza rezultatelor evaluării riscului, strategia de control stabilită ar trebui să fie reexaminată și revizuită, după caz.

ANEXA 1

FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR STERILE

Principiu

Fabricația medicamentelor sterile impune cerințe speciale în vederea reducerii la minim a riscurilor de contaminare microbiană, de contaminare cu particule și cu pirogene. Calitatea depinde în mare măsură de priceperea, instruirea și comportamentul personalului implicat. Asigurarea calității are o importanță deosebită și acest tip de fabricație trebuie să urmeze strict metode de fabricație și proceduri riguros stabilite și validate. Sterilitatea sau alte aspecte privind calitatea nu trebuie să se bazeze exclusiv pe un proces terminal sau pe un test al produsului finit.

Notă: Prezenta anexă nu conține metode detaliate pentru determinarea clasei de curățenie din punct de vedere microbiologic și al numărului de particule din aer, de pe suprafețe etc.

Aceste metode se regăsesc în alte documente, precum Standardele EN/ISO.

Generalități

1. Fabricația medicamentelor sterile trebuie să se efectueze în zone curate, accesul în aceste zone realizându-se prin sas-uri pentru personal și/sau pentru echipamente și materiale. Zonele curate trebuie să fie menținute la un standard de curățenie corespunzător și alimentate cu aer care este trecut prin filtre de eficiență corespunzătoare.
2. Diferitele operații de pregătire a componentelor, de preparare a produsului și umplere trebuie să se efectueze în arii separate, în zona curată. Operațiile de fabricație se împart în două categorii; din prima categorie fac parte cele în care produsul este sterilizat în recipientul final, iar din a doua categorie cele care sunt efectuate aseptice în anumite sau în toate etapele.
3. Zonele curate pentru fabricația medicamentelor sterile sunt clasificate conform caracteristicilor cerute mediului. Pentru fiecare operație de

fabricație este necesar un anumit nivel de curățenie a mediului în „stare de operare”, în vederea reducerii la minim a riscurilor de contaminare cu particule sau microbiană a produsului sau a materialelor care sunt manipulate.

În vederea îndeplinirii condițiilor în „stare de operare” aceste zone trebuie să fie astfel proiectate încât să atingă anumite nivele de curățenie a aerului specificate pentru „starea de repaus”. Prin „stare de repaus” se înțelege situația în care instalația este montată și funcționează, echipamentul de producție este complet, dar personalul nu este prezent. Prin „stare de operare” se înțelege situația în care instalația funcționează în modul de operare definit, cu numărul specificat de personal în activitate.

„Starea de repaus” și „starea de operare” trebuie definite pentru fiecare încăpere curată sau grup de încăperi curate.

Pentru fabricația de medicamente sterile pot fi diferențiate patru clase de curățenie.

Clasa A: Punct de lucru pentru operații cu înalt grad de risc, ca de exemplu zona de umplere, zona de aplicare a dopurilor, fiole și flacoane deschise, realizarea conexiunilor aseptice. În mod normal, aceste condiții sunt asigurate printr-o boxă cu flux de aer laminar. Sistemele cu flux de aer laminar trebuie să asigure o viteză omogenă a aerului de 0,36 - 0,54 m/s (valoare orientativă) la punctul de lucru, într-o cameră curată deschisă.

Menținerea laminarității trebuie demonstrată și validată.

Pot fi folosite un flux de aer unidirecțional și viteze mai mici în cazul izolatoarelor închise și al izolatoarelor cu mânuși.

Clasa B: Pentru prepararea și umplerea aseptică, clasa B reprezintă mediul înconjurător pentru zona de clasă A.

Clasa C/D: Zone curate pentru efectuarea etapelor mai puțin critice, în fabricația produselor sterile.

Clasificarea claselor de curățenie și a dispozitivelor pentru aer curat

Anexa 1 – Fabricația medicamentelor sterile

4. Camerele curate și dispozitivele pentru aer curat trebuie clasificate în acord cu EN ISO 14644 – 1. Clasificarea trebuie clar diferențiată de monitorizarea mediului în timpul desfășurării procesului. Numărul maxim permis de particule pentru fiecare clasă este prezentat în tabelul următor.

Clasa	Număr maxim admis de particule/m ³ egal cu sau mai mare			
	Stare de repaus		Stare de operare	
	0,5 μm	5 μm	0,5 μm	5 μm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	nedefinit	nedefinit

5. Pentru clasificarea zonelor de clasă A, pentru fiecare loc de prelevare trebuie luată o probă de aer cu un volum de minim 1 m³. Pentru clasa A, clasificarea particulelor este ISO 4.8 determinată de limita particulelor ≥ 5,0 μm. Pentru clasa B (în stare de repaus), clasificarea particulelor este ISO 5 pentru ambele mărimi de particule luate în considerare. Pentru clasa C (în stare de repaus și de operare), clasificarea particulelor este ISO 7 și respectiv ISO 8. Pentru clasa D (în stare de repaus), clasificarea particulelor este ISO 8. În scopul clasificării, metodologia EN ISO 14644-1 definește atât numărul minim de locuri de prelevare cât și mărimea probei pe baza limitei clasei pentru cea mai mare dimensiune a particulelor luată în considerare și pe baza metodei de evaluare a datelor colectate.
6. Pentru clasificare, trebuie utilizate numărătoare de particule portabile cu un braț scurt al tubului de prelevare din cauza ratei relativ mari de precipitare a particulelor ≥ 5,0 μm în sisteme de prelevare cu lungime mare a tubulaturii. Pentru sisteme cu flux de aer unidirecțional, trebuie utilizate capete de prelevare izocinetică.

7. Clasificarea „în stare de operare” poate fi demonstrată în timpul operațiilor normale, operațiilor simulate sau în timpul umplerii cu mediu, deoarece pentru acest lucru este necesară simularea cazului cel mai rău. EN ISO 14644-2 dă informații cu privire la testarea necesară pentru demonstrarea continuă a conformității cu clasificarea stabilită a clasei de curățenie.

Monitorizarea claselor de curățenie și a dispozitivelor pentru aer curat

8. Camerele curate și dispozitivele pentru aer curat trebuie monitorizate de rutină în operare iar locurile pentru monitorizare trebuie alese pe baza unui studiu de analiză de risc și pe baza rezultatelor obținute în timpul clasificării camerelor și/sau dispozitivelor de aer curat.
9. Pentru zonele de clasă A, numărătoarea de particule trebuie făcută pe toată durata procesării critice, incluzând montarea echipamentului, cu excepția situațiilor justificate de contaminanți în proces care ar putea defecta numărătorul de particule sau în cazul prezenței de pericole, de ex. organisme vii și pericole radiologice. În aceste cazuri, monitorizarea trebuie făcută în timpul operațiilor de rutină de montare a echipamentului, înaintea expunerii la risc. De asemenea, trebuie efectuată monitorizarea și în timpul operațiilor simulate. Zona de clasă A trebuie monitorizată cu o asemenea frecvență și pe probe de mărime adecvată astfel încât toate intervențiile, evenimentele tranzitorii și orice deteriorare a sistemului să fie detectate și să declanșeze alarma dacă limitele de alertă sunt depășite. Este acceptabil că nu este posibil întotdeauna să se demonstreze un nivel scăzut al numărului de particule $\geq 5\mu\text{m}$ la punctul de umplere atunci când se desfășoară umplerea, din cauza generării de particule sau picături de produs.
10. Se recomandă ca să fie folosit un sistem similar și pentru zonele de clasă B, deși frecvența prelevărilor poate fi mai scăzută. Importanța sistemului de monitorizare a particulelor trebuie determinată de eficacitatea separării dintre zonele de clasă A și B adiacente. Zonele de clasă B trebuie să fie monitorizate cu o asemenea frecvență și pe probe de mărime adecvată astfel încât schimbările în nivelul de contaminare și orice deteriorare a sistemului să fie detectate și să declanșeze alarma dacă limitele de alertă sunt depășite.

11. Sistemul de monitorizare a particulelor poate fi format din numărătoare de particule independente; o rețea de puncte de prelevare accesate secvențial conectate la un singur numărător de particule sau o combinație a celor două. Sistemul ales trebuie să fie adecvat pentru mărimea de particule luată în considerare. Atunci când se utilizează sisteme de prelevare la distanță, lungimea tubulaturii și raza oricărui cot a tubului trebuie luate în considerare în contextul pierderii de particule în tubulatură. Selecția sistemului de monitorizare trebuie să țină seama de orice risc pe care îl prezintă materialele utilizate în procesul de fabricație, de exemplu acelea care implică organisme vii sau radiofarmaceutice.

12. Mărimea probei luate pentru monitorizare utilizând sisteme automate va fi în mod obișnuit în relație cu viteza de prelevare a sistemului utilizat. Nu este necesar ca volumul probei luate să fie la fel cu cel utilizat pentru clasificarea formală a camerelor curate și dispozitivelor de aer curat.

13. În zonele de clasa A și B monitorizarea concentrației de particule $\geq 5\mu\text{m}$ are o importanță deosebită deoarece este un instrument de detectare timpurie a eșecurilor. Indicarea ocazională a numărului de particule $\geq 5\mu\text{m}$ poate fi falsă din cauza zgomotului electronic, a luminii parazite, a coincidențelor etc. Totuși, numărarea consecutivă și regulată a unor nivele scăzute este un indicator al unei posibile contaminări și trebuie investigat. Astfel de evenimente pot indica timpuriu un eșec al sistemului IVAC, al echipamentului de umplere sau poate de asemenea să fie un diagnostic pentru practici necorespunzătoare în timpul montării echipamentului și al operației de rutină.

14. Condițiile prezentate în tabel privind numărul de particule pentru „starea de repaus” trebuie să fie realizate după o scurtă perioadă de „epurare” de 15-20 minute (valoare orientativă) fără personal, după terminarea operațiilor.

15. Monitorizarea zonelor de clasă C și D în operare trebuie efectuată în acord cu principiile managementului riscului calității. Cerințele și

Anexa 1 – Fabricația medicamentelor sterile

limitele de alertă/acțiune vor depinde de natura operațiilor efectuate, dar perioada recomandată pentru „epurare” trebuie menținută.

16. Alte caracteristici, cum ar fi temperatura și umiditatea relativă, depind de produs și de natura operațiilor efectuate. Acești parametri nu trebuie să interfereze cu standardele de curățenie definite.
17. În tabelul de mai jos sunt prezentate exemple de operații care trebuie efectuate în diferite clase de curățenie (de văzut, de asemenea, punctele 28 până la 35):

Clasa	Exemple de operații pentru produsele sterilizate în recipientul final (de văzut punctele 28-30)
A	Umplerea produsului, dacă există riscuri neobișnuite
C	Prepararea soluțiilor, dacă există riscuri neobișnuite. Umplerea produselor
D	Prepararea soluțiilor și componentelor pentru umplere ulterioară

Clasa	Exemple de operații pentru preparatele aseptice (de văzut punctele 31-35)
A	Prepararea și umplerea aseptică
C	Prepararea soluțiilor care vor fi filtrate
D	Manipularea componentelor după spălare

18. Acolo unde sunt efectuate operații aseptice, monitorizarea trebuie să fie frecventă, folosind metode cum ar fi metoda plăcilor de sedimentare, prelevarea volumetrică de probe de aer și prelevarea de probe de pe suprafețe (de exemplu, metoda tampoanelor și a plăcilor de contact). Metodele folosite pentru prelevarea probelor în timpul operării nu trebuie să interfereze cu protecția zonei. Atunci când se revizuieste documentația seriei în vederea eliberării produsului finit, trebuie să se țină seama de rezultatele înregistrate în timpul

Anexa 1 – Fabricația medicamentelor sterile

monitorizării. Suprafețele și personalul trebuie să fie monitorizate după fiecare operație critică.

Suplimentar, monitorizarea din punct de vedere microbiologic este de asemenea cerută în afara operațiilor de producție, de exemplu, după validarea sistemelor, curățare și igienizare.

19. Limitele recomandate pentru monitorizarea contaminării microbiene din zonele curate în timpul operării sunt:

Limite recomandate pentru contaminare microbiană^(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 mănușii cu 5 degete u.f.c.*/mănușă
A	< 1	< 1	< 1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

*u.f.c. = unități formatoare de colonii

Note: (a) Acestea sunt valori medii;

(b) Plăci de sedimentare individuale pot să fie expuse pentru mai puțin de 4 ore.

20. Trebuie să fie stabilite limitele de alertă și acțiune pentru rezultatele monitorizării numărului de particule și pentru monitorizarea din punct de vedere microbiologic. Dacă aceste limite sunt depășite, se vor

aplica măsurile corective prevăzute în procedurile standard de operare.

Tehnologia izolatorului

21. Folosirea tehnologiei izolatorului în vederea reducerii la minim a intervențiilor umane în zonele de procesare poate conduce la o scădere semnificativă a riscului de contaminare microbiană din mediul înconjurător a medicamentelor fabricate pe cale aseptică. Există multe proiecte posibile de izolatoare și dispozitive de transfer. Izolatorul și mediul înconjurător adiacent trebuie astfel proiectate încât să se îndeplinească cerința referitoare la calitatea aerului din zonele respective. Izolatoarele sunt construite din materiale diferite, mai mult sau mai puțin predispuse la perforare și pierderi prin scurgere. Dispozitivele de transfer pot să varieze de la dispozitive cu ușa simplă sau dublă, până la sisteme etanșe, ce încorporează mecanisme de sterilizare.
22. Transferul de materiale în și din izolator este una dintre cele mai mari surse de contaminare posibile. În general, aria din interiorul izolatorului este zona pentru manipulările cu cel mai mare risc, deși este recunoscut faptul că fluxul de aer laminar poate să nu existe în zona de lucru a tuturor dispozitivelor de acest fel.
23. Clasa de curățenie a aerului necesară pentru mediul înconjurător al izolatorului depinde de proiectarea izolatorului și de folosirea lui. Clasa de curățenie trebuie să fie controlată și, pentru prelucrări aseptice, să fie de cel puțin clasă D.
24. Izolatoarele trebuie să fie instalate numai după o validare corespunzătoare. Validarea trebuie să ia în considerare toți factorii critici pentru tehnologia izolatorului, de exemplu calitatea aerului din interiorul și exteriorul izolatorului (mediul înconjurător), igienizarea izolatorului, procesul de transfer și integritatea izolatorului.
25. Monitorizarea trebuie să se efectueze în mod regulat și să includă frecvent testarea pierderii prin scurgere și testarea sistemului mănușilor/mânețelor de manipulare.

Tehnologia de suflare/ umplere/ închidere etanșă

26. Unitățile de suflare/umplere/închidere etanșă sunt mașini concepute special pentru formarea de recipiente dintr-un granulat termoplastice, umplerea și închiderea etanșă a acestora, toate operațiile efectuându-se într-un proces continuu și într-o singură mașină automată. Echipamentul de suflare/umplere/închidere etanșă folosit pentru fabricația pe cale aseptică, care este dotat cu un duș de aer de clasă A, eficient, poate fi instalat într-un mediu de cel puțin clasă C, cu condiția ca echipamentul de protecție folosit să fie de cel puțin clasă A/B. Condițiile de mediu trebuie să se încadreze în limitele de particule viabile și ne-viabile în starea "de repaus" și numai în limita de particule viabile în timpul operării. Echipamentul de suflare/umplere/închidere etanșă pentru fabricația de medicamente destinate să fie sterilizate în recipientul final, trebuie să fie instalat într-un mediu înconjurător de cel puțin clasă D.
27. Datorită acestei tehnologii speciale, o atenție deosebită trebuie să se acorde cel puțin următoarelor aspecte:
- proiectarea și calificarea echipamentului
 - validarea și reproductibilitatea operațiilor de curățare și de sterilizare la locul de amplasare
 - mediul înconjurător în care este amplasat echipamentul
 - instruirea și echiparea operatorului
 - intervențiile în zona critică a echipamentului, incluzând orice asamblare aseptică dinaintea începerii umplerii.

Produse sterilizate în recipientul final

28. Prepararea componentelor și a celor mai multe produse trebuie să se efectueze într-un mediu de cel puțin clasă D, pentru reducerea riscului de contaminare microbiană și cu particule până la un nivel adecvat pentru filtrare și sterilizare. Acolo unde există un risc mare sau neobișnuit ca un produs să fie contaminat sub aspect microbiologic (de exemplu, deoarece produsul reprezintă suport activ de creștere microbiană sau trebuie păstrat pentru o lungă perioadă de timp înainte de sterilizare sau este necesară procesarea în vase

deschise), prepararea trebuie să se efectueze într-un mediu de clasă C.

29. Umplerea produselor pentru sterilizare în recipientul final trebuie să se efectueze într-un mediu de cel puțin clasă C.
30. Acolo unde există un risc neobișnuit de contaminare a produsului din mediul înconjurător, de exemplu deoarece operația de umplere este lentă sau recipientele au gâtul larg sau sunt expuse pentru mai mult decât câteva secunde înaintea închiderii etanșe, umplerea trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A situată într-un mediu de cel puțin clasă C. Prepararea și umplerea unguentelor, cremelor, suspensiilor și emulsiilor trebuie să se efectueze în general într-un mediu de clasă C înainte de sterilizarea finală.

Prepararea aseptică

31. După spălare, componentele trebuie să fie manipulate într-un mediu de cel puțin clasă D. Manipularea materiilor prime sterile și a componentelor, mai puțin a celor care vor fi sterilizate sau filtrate printr-un filtru care reține microorganismele, trebuie efectuată într-o zonă de clasă A situată într-un mediu de clasă B.
32. Prepararea soluțiilor care vor fi filtrate steril în timpul procesului de fabricație trebuie să se efectueze într-un mediu de clasă C; prepararea materialelor și produselor care nu vor fi filtrate trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B.
33. Manipularea și umplerea produselor preparate aseptice trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B.
34. Înainte de închiderea completă prin aplicarea dopului de cauciuc, transferul de recipiente parțial închise, cum este cazul celor folosite în liofilizare, trebuie să se facă fie într-o zonă de clasă A situată într-un mediu de clasă B, fie în tăvi de transfer închise etanș într-o zonă de clasă B.

35. Prepararea și umplerea unguentelor, cremelor, suspensiilor și emulsiilor sterile trebuie să se efectueze într-o zonă de clasă A, situată într-un mediu de clasă B, când produsul este expus și nu este filtrat ulterior.

Personal

36. În zonele curate trebuie să fie prezent numai numărul minim de personal necesar. Acest aspect este deosebit de important în timpul procesării aseptice. Inspecțiile și controalele trebuie să se realizeze din afara zonelor curate ori de câte ori este posibil.

37. Întreg personalul (inclusiv cel responsabil de curățenie și întreținere) angajat pentru aceste zone trebuie să fie instruit regulat în domeniile relevante pentru fabricația corectă a produselor sterile. Această instruire trebuie să includă referiri la igienă și la elementele de bază de microbiologie. Când personalul din afara unității de producție, care nu a primit o astfel de instruire (de exemplu: contractorii de construcții sau întreținere), trebuie să fie adus în interiorul zonei curate, este necesar să se ia măsuri speciale pentru instruirea și supravegherea lor.

38. Personalul care este angajat pentru procesarea de materiale din țesuturi animale sau de culturi de microorganisme, altele decât cele folosite în mod curent în procesul de fabricație, nu trebuie să intre în zonele de fabricație a produselor sterile, până când nu au fost urmate proceduri de acces riguroase și clar definite.

39. Sunt esențiale standarde înalte de igienă personală și curățenie.

Personalul implicat în fabricația produselor sterile trebuie să fie instruit să raporteze despre orice situație care ar putea conduce la cedarea unui număr sau a unor tipuri anormale de contaminanți; este recomandat să se facă verificări periodice ale stării de sănătate pentru asemenea situații. Acțiunile care trebuie întreprinse în legătură cu personalul care ar putea să inducă o contaminare microbiologică excesivă trebuie să fie decise de o persoană competentă desemnată.

40. Ceasurile de mână, fardurile și bijuteriile nu sunt acceptate în zona curată.
41. Schimbarea hainelor și spălarea trebuie să urmeze proceduri scrise care să reducă la minim contaminarea echipamentului de protecție pentru zona curată sau transportul contaminanților către zona curată.
42. Echipamentul de protecție și calitatea acestuia trebuie să fie corespunzătoare tipului de proces și gradului de curățenie al zonei de lucru. Trebuie să fie folosit de așa manieră încât să protejeze produsul de contaminare.
43. Descrierea echipamentului cerut pentru fiecare clasă este dată mai jos:

Clasă D: Părul și, unde este cazul, barba trebuie să fie acoperite. Trebuie să fie folosit un costum de protecție generală și încălțăminte corespunzătoare. Trebuie luate măsuri corespunzătoare pentru a preveni orice contaminare provenită din afara zonei curate.

Clasă C: Părul și, unde este cazul, barba și mustața trebuie să fie acoperite. Trebuie să fie folosit un costum cu pantalon dintr-o singură piesă sau din două piese, strâns la încheieturile mâinilor și cu guler înalt și încălțăminte corespunzătoare sau echipament protector pentru încălțăminte. Ele nu trebuie să cedeze nici o fibră sau particulă materială.

Clasă A/B: Părul și, unde este cazul, barba și mustața, trebuie să fie acoperite complet cu o bonetă; aceasta trebuie să fie introdusă în gulerul costumului; trebuie să se poarte o mască de față pentru a preveni căderea de picături de transpirație. Trebuie purtate mănuși, corespunzător sterilizate, din cauciuc sau din material plastic, nepudrate și încălțăminte sterilizată sau dezinfectată. Partea inferioară a pantalonului trebuie să fie introdusă în interiorul încălțăminte și mânecile în mănuși. Echipamentul nu trebuie să cedeze nici o fibră sau particulă materială și trebuie să rețină particulele cedate de corp.

44. Îmbrăcămintea de exterior nu trebuie să fie adusă în vestiarele care conduc în zonele de clasă B și C. Fiecărui operator dintr-o zonă de clasă A/B, trebuie să i se dea, pentru fiecare ciclu de activitate, echipament de protecție curat și steril (sterilizat sau igienizat corespunzător). Mănușile trebuie să fie dezinfectate regulat în timpul operațiilor. Măștile și mănușile trebuie schimbate cel puțin pentru fiecare ciclu de activitate.

45. Echipamentul de protecție pentru zona curată trebuie să fie astfel curățat și manipulat încât să nu se încarce cu contaminanți suplimentari care pot fi cedați ulterior. Aceste operații trebuie să urmeze proceduri scrise. Este de dorit să existe facilități separate de spălare pentru astfel de îmbrăcăminte. Un tratament necorespunzător al echipamentului va deteriora fibrele și poate mări riscul cedării de particule.

Localuri

46. În zonele curate, toate suprafețele expuse trebuie să fie netede, impermeabile și fără fisuri în vederea reducerii la minim a cedării sau acumulării de particule sau microorganisme și trebuie să permită aplicarea repetată a agenților de spălare și, după caz, a dezinfectanților.

47. Pentru a reduce acumularea prafului și pentru a ușura curățenia trebuie să nu existe colțuri greu de curățat și să existe cât mai puține margini, rafturi, dulapuri și echipamente. Ușile trebuie să fie astfel proiectate încât să nu prezinte locuri greu de curățat; din acest motiv nu sunt recomandate ușile glisante.

48. Plafoanele false trebuie să fie montate etanș pentru a preveni contaminarea din spațiul de deasupra lor.

49. Conductele, țevile și alte utilități trebuie să fie astfel instalate încât să nu creeze colțuri, deschideri neetanșizate și suprafețe care să fie dificil de curățat.

50. Chiuvetele și canalele de scurgere trebuie să fie interzise în zonele de clasă A/B folosite pentru fabricația aseptică. În alte zone gurile de aer trebuie să fie montate între echipament sau chiuvetă și conductele de scurgere. Canalele de scurgere din camerele cu clasă de curățenie scăzută trebuie să aibă montate trape sau refluxuri pentru a preveni refularea.

51. Vestiarele trebuie să fie proiectate ca sas-uri și folosite în vederea separării fizice a diferitelor etape ale echipării și pentru a diminua astfel contaminarea microbiană și cu particule a echipamentelor de protecție. Aceste zone trebuie să fie spălate eficient cu jet de aer filtrat. Ultima parte a vestiarului trebuie să fie, în stare de repaus, de aceeași clasă de curățenie ca și zona în care se intră. Este preferabilă uneori folosirea de vestiare distincte pentru intrarea și ieșirea din zonele curate. În general, facilitățile pentru spălarea mâinilor trebuie să fie instalate numai în prima parte a vestiarelor.

52. Cele două uși ale sas-ului nu trebuie să fie deschise simultan. Trebuie să existe un sistem de blocare alternativă sau un sistem de avertizare vizuală și/sau sonoră pentru a preveni deschiderea a mai mult de o ușă la un moment dat.

53. O sursă de aer filtrat trebuie să mențină o presiune pozitivă pentru toate condițiile de operare, care să "spele" în mod eficient zona și un flux de aer de un grad de curățenie inferior pentru zonele înconjurătoare. Între camerele adiacente cu clase diferite de curățenie trebuie să existe o presiune diferențială de 10-15 pascali (valori orientative). O atenție deosebită trebuie acordată protecției zonei cu cel mai mare risc, care este cea în care un produs și componentele curate care vin în contact cu produsul sunt expuse. Diversele recomandări privind sursele de aer și presiunile diferențiale pot fi modificate când este necesară reținerea unor materiale, de exemplu: materiale sau produse patogene, de înaltă toxicitate, radioactive, virale vii sau bacteriene. Pentru unele operații poate fi necesară decontaminarea facilităților și tratarea aerului care părăsește o zonă curată.

54. Trebuie să se demonstreze că direcția de circulație a aerului nu prezintă un risc de contaminare, de exemplu, trebuie avut în vedere ca fluxurile de aer să nu determine transferul particulelor de la o persoană, operație sau mașină generatoare de particule, către o zonă de risc înalt pentru produs.
55. Trebuie să existe un sistem de avertizare pentru a indica orice defecțiune a sursei de aer. Între zonele unde diferențele de presiune sunt importante trebuie montați indicatori de presiune. Aceste diferențe de presiune trebuie să fie înregistrate cu regularitate sau consemnate într-un alt mod.

Echipamente

56. O bandă transportoare nu trebuie să treacă printr-o porțiune dintre o zonă de clasă A sau B și o zonă de procesare cu clasă inferioară de curățenie a aerului, decât dacă banda transportoare însăși nu este continuu sterilizată (de exemplu: într-un tunel sterilizant).
57. În măsura în care este posibil, echipamentele, accesoriile și punctele de intervenție pentru întreținere trebuie să fie astfel proiectate și instalate încât operațiile, întreținerea și reparațiile să poată fi efectuate în afara zonei curate. Dacă este necesară sterilizarea, aceasta trebuie să se efectueze ori de câte ori este posibil, după reasamblarea completă.
58. Când întreținerea echipamentului s-a efectuat în interiorul zonei curate, zona trebuie să fie curățată, dezinfectată și/ sau sterilizată când este cazul, înaintea reluării etapelor de procesare, dacă nu au fost menținute în timpul lucrului standardele de curățenie și/ sau asepsie cerute.
59. Instalațiile de tratare a apei și sistemele de distribuție trebuie să fie astfel proiectate, construite și întreținute încât să asigure o sursă de încredere care să furnizeze apă de o calitate corespunzătoare. Acestea nu trebuie să fie folosite peste capacitatea lor proiectată. Apa pentru preparatele injectabile trebuie să fie produsă, păstrată și

distribuită într-o manieră care să prevină creșterea microbiană, de exemplu printr-o circulație constantă la o temperatură mai mare de 70° C.

60. Toate echipamentele cum ar fi sterilizatoarele, sistemele de tratare și filtrare a aerului, ventilele de aer și filtrele de gaz, sistemele de tratare, generare, păstrare și distribuție a apei trebuie să fie subiect de validare și întreținere planificată; refolosirea lor trebuie să fie aprobată.

Igienizarea

61. Igienizarea zonelor curate are o importanță deosebită. Acestea trebuie să fie curățate minuțios, în concordanță cu un program scris. Când sunt folosiți dezinfectanți, aceștia trebuie să fie de mai multe tipuri. Monitorizarea trebuie să fie efectuată cu regularitate, în vederea detectării dezvoltării unor tulpini rezistente.
62. Dezinfectanții și detergenții trebuie să fie monitorizați cu regularitate din punct de vedere al contaminării microbiene; diluțiile lor trebuie să fie păstrate în recipiente curățate în prealabil și trebuie păstrate numai pe perioade limitate, dacă nu sunt sterilizate. Dezinfectanții și detergenții folosiți în zonele curate de clasă A și B trebuie să fie sterili înainte de folosire.
63. Fumigația zonelor curate poate fi de folos pentru reducerea contaminării microbiene în locurile inaccesibile.

Procesarea

64. Trebuie luate precauții în timpul tuturor etapelor de procesare, inclusiv în etapele care preced sterilizarea, în vederea reducerii la minim a contaminării.

Anexa 1 – Fabricația medicamentelor sterile

65. Preparatele de origine microbiană nu trebuie să fie realizate sau umplute în zonele folosite pentru procesarea altor medicamente; totuși, vaccinurile din organisme inactivate sau din extracte bacteriene pot fi umplute, după inactivare, în aceleași localuri cu alte medicamente sterile.
66. Validarea unei prelucrări aseptice trebuie să includă un test de simulare a procesului folosind un mediu nutritiv (umplere cu mediu). Selectarea mediului nutritiv trebuie să se facă în funcție de forma dozată a produsului și de selectivitatea, claritatea, concentrația și disponibilitatea pentru sterilizare a mediului nutritiv.
67. Testele de simulare a procesului trebuie să imite, cât mai fidel posibil, procesul de fabricație pe cale aseptică obișnuit și să includă toate etapele critice care urmează în fabricație. De asemenea, trebuie să țină cont de diferitele intervenții despre care se știe că se produc în timpul fabricației obișnuite, precum și de cazul cel mai rău posibil.
68. Testele de simulare a procesului trebuie efectuate ca validare inițială, prin trei determinări consecutive satisfăcătoare pe schimb, trebuie repetate la intervale definite și după orice modificare semnificativă a sistemului IVAC, a echipamentului, a procesului sau a numărului de schimburi. În mod normal, testele de simulare a procesului trebuie repetate de două ori pe an, pe schimb și pe proces.
69. Numărul de recipiente folosite pentru umplere cu mediu trebuie să fie suficient pentru a permite o evaluare corectă. Pentru seriile mici, numărul de recipiente pentru umplere cu mediu trebuie să fie cel puțin egal ca mărime cu seria de produs. Ținta trebuie să fie o creștere zero și trebuie să se aplice următoarele:
- când sunt umplute mai puțin de 5000 de unități, nu trebuie să se detecteze nici o unitate contaminată.
 - când sunt umplute între 5000 și 10000 de unități:
 - a) O (1) unitate contaminată trebuie să conducă la o investigație, inclusiv posibilitatea repetării umplerii cu mediu;
 - b) Două (2) unități contaminate sunt considerate motiv de revalidare, după efectuarea unei investigații.

Anexa 1 – Fabricația medicamentelor sterile

- când sunt umplute mai mult de 10000 de unități:

a) O (1) unitate contaminată trebuie să conducă la o investigație;

b) Două (2) unități contaminate sunt considerate motiv de revalidare, după efectuarea unei investigații.

70. Pentru orice mărime a seriei de testat, incidente intermitente de contaminare microbiană pot fi un indiciu al unui nivel scăzut de contaminare care trebuie să fie investigat. Investigația eșecurilor mari trebuie să includă impactul potențial asupra asigurării sterilității seriilor fabricate de la ultimul test de simulare efectuat cu succes.
71. Orice validare trebuie să fie făcută cu atenție, ca să nu compromită procesul de fabricație.
72. Sursele de apă, echipamentele de tratare a apei și apa tratată trebuie să fie monitorizate în mod regulat sub aspectul contaminării chimice și biologice și, dacă este necesar, sub aspectul prezenței endotoxinelor. Înregistrările rezultatelor monitorizării și ale oricărei măsuri luate trebuie să fie păstrate.
73. Activitățile trebuie să fie reduse la minim în zonele curate și în special când operațiile aseptice sunt în desfășurare, iar deplasarea personalului trebuie să fie controlată și ordonată, pentru a evita cedarea excesivă de particule și microorganisme datorate unei activități intense. Din cauza tipului de echipament de protecție, temperatura și umiditatea mediului ambiant nu trebuie să fie excesiv de ridicate.
74. Contaminarea microbiană a materiilor prime trebuie să fie minimă. Specificațiile trebuie să includă prevederi privind calitatea microbiologică, când această cerință a fost indicată în urma monitorizării.
75. Recipientele și materialele susceptibile de a genera fibre trebuie reduse la minim în zonele curate.

76. Când este oportun, trebuie luate măsuri de a reduce la minim contaminarea cu particule a produsului finit.
77. După procesul de curățare finală, componentele, recipientele și echipamentele trebuie să fie manipulate astfel încât să nu se recontamineze.
78. Intervalul dintre spălarea, uscarea și sterilizarea componentelor, recipientelor și echipamentelor, ca și cel dintre sterilizarea și folosirea lor, trebuie să fie redus la minim și să fie limitat ca timp, conform cu condițiile de depozitare.
79. Intervalul de timp dintre începerea preparării unei soluții și sterilizarea sa sau filtrarea printr-un filtru care reține microorganismele trebuie să fie redus la minim. Trebuie să fie stabilit un timp maxim admis pentru fiecare produs, care să țină cont de compoziția sa și de metoda de păstrare indicată.
80. Încărcătura microbiană trebuie să fie monitorizată înaintea sterilizării. Trebuie să existe limite de lucru privind contaminarea imediat înainte de sterilizare, limite care sunt corelate cu eficacitatea metodei care urmează a fi folosită. Testarea încărcăturii microbiene trebuie efectuată pentru fiecare serie, atât pentru produsele umplute aseptice cât și pentru cele sterilizate final. Atunci când parametrii de sterilizare pentru distrugere excesivă sunt stabiliți pentru produsele sterilizate final, încărcătura microbiană poate fi monitorizată numai la intervale de timp programate adecvat. Pentru sistemele de eliberare parametrică, testarea încărcăturii microbiene trebuie efectuată pentru fiecare serie și considerată ca un test in proces. Când este necesar, trebuie să fie controlată absența pirogenelor. Toate soluțiile, și în special lichidele perfuzabile în volume mari, trebuie să fie trecute printr-un filtru care reține microorganismele, situat, dacă este posibil, imediat înaintea umplerii.
81. Componentele, recipientele, echipamentele și orice alt articol necesar într-o zonă curată unde are loc activitate în condiții aseptice, trebuie să fie sterilizate și transferate în zonă prin sterilizatoare cu sistem de deschidere la ambele capete montat etanș în perete, sau printr-un procedeu care să atingă același obiectiv de neinducere a contaminării. Gazele necombustibile trebuie să fie trecute prin filtre care rețin microorganismele.

82. Eficacitatea oricărei noi proceduri trebuie să fie validată și validarea verificată la intervale regulate, pe baza istoricului performanței sau când se efectuează o schimbare semnificativă în proces sau echipament.

Sterilizarea

83. Toate procesele de sterilizare trebuie să fie validate. O atenție deosebită trebuie să se acorde metodelor de sterilizare adoptate care nu sunt descrise în ediția în vigoare a Farmacopeii Europene sau atunci când metoda este folosită pentru un produs care nu este o soluție simplă apoasă sau uleioasă. Când este posibil, se alege metoda sterilizării prin căldură. În toate cazurile, procedeul de sterilizare trebuie să fie în concordanță cu autorizațiile de fabricație și de punere pe piață.
84. Înainte de adoptarea unui proces de sterilizare, trebuie să se demonstreze prin măsurători fizice și prin indicatori biologici dacă este cazul, că procesul este corespunzător pentru produs și este eficace în atingerea condițiilor de sterilizare dorite în toate punctele fiecărui tip de încărcătură care se va procesa. Validitatea procesului trebuie să fie verificată la intervale regulate, cel puțin o dată pe an și ori de câte ori sunt efectuate modificări semnificative ale echipamentului. Înregistrările rezultatelor trebuie păstrate.
85. Pentru o sterilizare eficientă, întreg materialul trebuie să fie supus tratamentului cerut și procesul trebuie să fie astfel conceput încât să asigure atingerea acestui scop.
86. Pentru toate procesele de sterilizare trebuie să fie stabilite modele de încărcare validate.
87. Indicatorii biologici trebuie să fie considerați o metodă suplimentară pentru monitorizarea sterilizării. Ei trebuie să fie păstrați și folosiți în concordanță cu instrucțiunile fabricantilor și calitatea lor trebuie verificată prin martori pozitivi.
- Dacă sunt folosiți indicatori biologici, trebuie luate precauții stricte pentru a evita transferul contaminării microbiene de la aceștia.
88. Trebuie să existe mijloace clare de diferențiere a produselor care nu au fost sterilizate, față de cele care au fost. Fiecare coș, tavă sau alt mijloc de transport al produselor sau componentelor trebuie să fie clar

etichetat cu numele materialului, numărul de serie și o indicație dacă a fost sau nu sterilizat. Când este cazul, indicatori, cum ar fi banda pentru autoclav, pot fi folosiți pentru a indica dacă o serie (sau subserie) a trecut sau nu printr-un proces de sterilizare, dar ei nu dau o indicație sigură că acea serie este, de fapt, sterilă.

89. Pentru fiecare ciclu de sterilizare trebuie să fie disponibile înregistrările sterilizării. Ele trebuie să fie aprobate ca parte a procedurii de eliberare a seriei.

Sterilizarea prin căldură

90. Fiecare ciclu de sterilizare prin căldură trebuie să fie înregistrat pe o diagramă timp/ temperatură cu o scală suficient de largă sau printr-un alt echipament corespunzător, cu acuratețe și precizie adecvate. Poziția sondelor folosite pentru controlul și/sau înregistrarea temperaturii trebuie să fie determinată în timpul validării și, unde este posibil, trebuie verificată față de o a doua sondă de temperatură independentă plasată în aceeași poziție.
91. Pot fi folosiți, de asemenea, indicatori chimici sau biologici, dar aceștia nu trebuie să înlocuiască măsurătorile fizice.
92. Înainte de începerea măsurării timpului necesar sterilizării trebuie să se aloce timp suficient, pentru ca întreaga încărcătură să atingă temperatura cerută. Acest timp trebuie să fie determinat pentru fiecare tip de încărcătură care trebuie să fie procesată.
93. După faza de temperatură maximă a unui ciclu de sterilizare prin căldură, trebuie luate precauții împotriva contaminării încărcăturii sterilizate, în timpul răcirii. Orice lichid sau gaz de răcire care vine în contact cu produsul trebuie să fie sterilizat, dacă nu se poate demonstra că niciun recipient fisurat nu va fi acceptat pentru folosire.

Căldură umedă

94. Pentru monitorizarea procesului trebuie să se folosească atât temperatura, cât și presiunea. Instrumentele de control trebuie să fie, în mod normal, independente de instrumentele de monitorizare și de diagramele de înregistrare. Când pentru aceste aplicații se folosesc sisteme automate de control și monitorizare, ele trebuie să fie validate pentru a asigura că sunt îndeplinite cerințele critice ale procesului. Defecțiunile sistemului și ale ciclului trebuie să fie înregistrate de sistem și observate de operator. Citirea indicatorului de temperatură independent trebuie să fie verificată cu regularitate comparativ cu diagrama înregistrată în timpul perioadei de sterilizare. Pentru sterilizatoarele prevăzute cu o conductă de evacuare la baza camerei, poate fi, de asemenea, necesară înregistrarea temperaturii în această poziție, de-a lungul perioadei de sterilizare. Trebuie să fie efectuate frecvent teste de etanșeitate a camerei atunci când o fază de vid este parte a ciclului.
95. Articolele care trebuie sterilizate, altele decât produsele în recipiente etanșe, trebuie să fie înfășurate într-un material care permite ieșirea aerului și penetrarea vaporilor, dar care previne recontaminarea după sterilizare. Toate părțile încărcăturii trebuie să fie în contact cu agentul de sterilizare la temperatura prevăzută, pe perioada de timp necesară.
96. Trebuie luate măsuri pentru a se asigura că vaporii folosiți pentru sterilizare sunt de calitate corespunzătoare și nu conțin adjuvanți la un nivel care ar putea cauza contaminarea produsului sau a echipamentului.

Căldura uscată

97. Procesul folosit trebuie să includă circulația aerului în interiorul camerei și menținerea unei presiuni pozitive pentru a preveni intrarea aerului nesteril. Aerul admis trebuie să fie trecut printr-un filtru HEPA. Atunci când se intenționează ca procesul să îndeparteze și pirogenele, testele de provocare folosind endotoxine trebuie să fie folosite ca parte a validării.

Sterilizarea prin iradiere

98. Sterilizarea prin iradiere este folosită în principal pentru sterilizarea materialelor și produselor sensibile la căldură. Multe medicamente și anumite articole de ambalare sunt sensibile la radiații, astfel încât această metodă este permisă numai când absența efectelor distructive asupra produsului a fost confirmată experimental. Iradierea cu ultraviolete nu este acceptată în mod normal ca metodă de sterilizare.
99. În timpul procedurii de sterilizare trebuie măsurată doza de iradiere. În acest scop trebuie să se folosească indicatori dozimetrici care sunt independenți de doză, oferind o măsurare cantitativă a dozei primite de către produsul însuși. Dozimetrele trebuie să fie introduse în încărcătură în număr suficient și destul de aproape unul de celălalt pentru a asigura că există întotdeauna un dozimetru în dispozitiv de iradiere. Când se folosesc dozimetre din plastic, acestea trebuie să fie folosite în intervalul de timp limită al calibrării lor. Absorbantele dozimetrelor trebuie să fie citite într-un interval scurt de timp după expunerea la iradiere.
100. Pot fi folosiți indicatori biologici ca un control suplimentar.
101. Procedurile de validare trebuie să asigure că efectele variațiilor în densitate ale ambalajelor au fost luate în considerare.
102. Procedurile de manipulare a materialelor trebuie să prevină amestecarea materialelor iradiate cu cele neiradiate. De asemenea, trebuie să se folosească discuri colorate radiosensibile pe fiecare ambalaj, în vederea diferențierii ambalajelor care au fost de cele care nu au fost supuse iradierii.
103. Doza totală de iradiere trebuie să fie administrată pe parcursul unui interval de timp predeterminat.

Sterilizarea cu oxid de etilen

104. Această metodă trebuie să fie folosită numai când nici o altă metodă nu poate fi aplicată. În cursul procesului de validare trebuie să se

demonstreze că nu există efecte negative asupra produsului și că, atât condițiile, cât și timpul prevăzute pentru degazare permit scăderea conținutului de gaz rezidual și de produși de reacție, până la limitele acceptabile, definite pentru tipul de produs sau material.

105. Contactul direct între gaz și celulele microbiene este esențial; trebuie luate precauții pentru a se evita prezența organismelor susceptibile să fie incluse în material, cum ar fi cristale sau proteine deshidratate. Natura și cantitatea materialelor de ambalare pot să influențeze procesul în mod semnificativ.
106. Înaintea expunerii la gaz, materialele trebuie să fie aduse la umiditatea și temperatura cerute de proces. Timpul cerut pentru aceasta trebuie să fie echilibrat cu nevoia de a micșora timpul de dinaintea sterilizării.
107. Fiecare ciclu de sterilizare trebuie să fie monitorizat cu indicatori biologici corespunzători, folosind un număr adecvat de piese test distribuite în întreaga încărcătură. Informațiile astfel obținute trebuie să facă parte din înregistrările seriei.
108. Pentru fiecare ciclu de sterilizare trebuie să se înregistreze timpul destinat efectuării unui ciclu complet, presiunea, temperatura și umiditatea din cameră în timpul procesului, concentrația gazului și cantitatea totală de gaz folosită. Presiunea și temperatura trebuie să fie înregistrate pe o diagramă, pe întreaga durată a ciclului. Înregistrarea/înregistrările trebuie să facă parte din înregistrările seriei.
109. După sterilizare, încărcătura trebuie să fie păstrată într-un mod controlat în condiții de ventilație, pentru a permite gazului rezidual și produșilor de reacție să scadă până la nivelul definit. Acest proces trebuie să fie validat.

Filtrarea medicamentelor care nu pot fi sterilizate în recipientul final

110. Filtrarea singură nu este considerată suficientă atunci când este posibilă sterilizarea în recipientul final. Dintre metodele disponibile în prezent este de preferat sterilizarea cu vapori de apă sub presiune. Dacă produsul nu poate fi sterilizat în recipientul final, soluțiile sau lichidele pot fi filtrate printr-un filtru steril cu mărimea nominală a porilor de 0,22 microni (sau mai puțin) sau cu proprietăți cel puțin echivalente de reținere a microorganismelor, filtratul fiind colectat într-un recipient sterilizat anterior. Astfel de filtre pot să rețină cele mai multe bacterii și fungi, dar nu toate virusurile sau micoplasmele. Trebuie să se acorde atenție completării procesului de filtrare cu un tratament termic la o anumită temperatură.
111. Din cauza posibilor factori de risc suplimentari pe care îi prezintă metoda filtrării față de alte procese de sterilizare, se recomandă o a doua filtrare printr-un filtru de reținere a microorganismelor, sterilizat, imediat înainte de umplere. Filtrarea sterilizantă finală trebuie să se efectueze cât mai aproape posibil de punctul de umplere.
112. Cedarea de fibre caracteristice filtrelor trebuie să fie minimă.
113. Integritatea filtrului sterilizat trebuie verificată înainte de folosire și trebuie confirmată imediat după folosire printr-o metodă adecvată cum ar fi „testul bulei”, testul fluxului difuzat sau testul reținerii presiunii. Timpul necesar filtrării unui volum cunoscut dintr-o soluție vrac și diferența de presiune care se va folosi la traversarea filtrului trebuie să fie determinate în timpul validării și orice diferență semnificativă față de valorile stabilite, observată în timpul fabricației de rutină trebuie să fie notată și investigată. Rezultatele acestor verificări trebuie să fie incluse în înregistrările seriei. Integritatea filtrelor pentru gazele critice și pentru ventilele de aer trebuie să fie confirmată după folosire. Integritatea altor filtre trebuie să fie confirmată la intervale corespunzătoare.
114. Același filtru nu trebuie să fie folosit mai mult de o zi de lucru, decât dacă o astfel de folosire a fost validată.

115. Filtrul nu trebuie să afecteze produsul prin îndepărtarea ingredientelor sale sau prin eliberarea de substanțe în produs.

Operațiile finale de fabricație a produselor sterile

116. Flacoanele de liofilizat parțial închise trebuie menținute în condiții de clasă A tot timpul până când dopul este complet închis.

117. Recipientele trebuie să fie închise prin metode corespunzătoare, validate. Recipientele închise prin fuziune, de exemplu fiolele din sticlă sau plastic, trebuie să fie supuse în proporție de 100% testului de integritate. Probe din alte recipiente trebuie să fie verificate din punct de vedere al integrității conform unor proceduri corespunzătoare.

118. Sistemul de închidere a recipientelor pentru flacoane umplute aseptice nu este complet până când capacul din aluminiu nu a fost închis pe flaconul cu dop. Închiderea capacului din aluminiu trebuie să fie efectuată cât de repede posibil după inserarea dopului.

119. Deoarece echipamentul utilizat pentru închiderea capacului din aluminiu poate genera cantități mari de particule non-viabile, acesta trebuie poziționat într-un loc separat dotat cu un sistem de extragere a aerului adecvat.

120. Punerea capacului din aluminiu poate fi efectuată ca un proces aseptice când se utilizează capace sterilizate sau ca un proces curat în afara părții centrale aseptice. Atunci când se adoptă această a 2-a variantă, flacoanele trebuie protejate de condiții de clasă A până la momentul în care părăsesc zona de procesare aseptice iar apoi flacoanele închise trebuie protejate de un flux de aer de clasă A până când capacul din aluminiu este închis.

121. Flacoanele cu dopuri lipsă sau puse greșit trebuie respinse înainte de punerea capacului din aluminiu. Atunci când la locul de punere a capacului este necesară intervenția umană, trebuie utilizată o

tehnologie adecvată pentru a preveni contactul direct cu flacoanele și pentru a micșora contaminarea microbiană.

122. Barierele pentru restricționarea accesului și izolatoarele pot fi benefice pentru a asigura condițiile necesare și pentru a micșora intervențiile umane directe în timpul operației de punere a capacului.
123. Recipientele închise etanș sub vid trebuie să fie testate pentru a demonstra păstrarea vidului după o perioadă corespunzătoare, predeterminată.
124. Recipientele umplute cu produse parenterale trebuie să fie verificate individual în ceea ce privește contaminarea exterioară sau alte defecte. Când verificarea se efectuează vizual, aceasta trebuie să se facă în condiții corespunzătoare, controlate, de iluminare și fond. Operatorii care efectuează verificarea trebuie să facă examene oftalmologice regulate, să folosească ochelarii (dacă poartă) și să facă pauze frecvente în timpul verificării. Când sunt folosite alte metode de verificare, procesul trebuie să fie validat și performanța echipamentului să fie verificată la intervale determinate. Rezultatele trebuie să fie înregistrate.

Controlul calității

125. Testul de sterilitate efectuat pe produsul finit trebuie privit numai ca ultimul test dintr-o serie de măsuri de control prin care este asigurată sterilitatea. Testul trebuie să fie validat pentru produsul/produsele implicat/implicate.
126. În cazurile în care a fost autorizată eliberarea parametrică, trebuie să se acorde o atenție specială validării și monitorizării întregului proces de fabricație.
127. Probele prelevate pentru controlul sterilității trebuie să fie reprezentative pentru întreaga serie, dar trebuie să includă în special probele prelevate din părți ale seriei considerate ca fiind cel mai mult supuse riscului contaminării, de exemplu:

Anexa 1 – Fabricația medicamentelor sterile

- a. pentru produsele care au fost umplute aseptice, probele prelevate trebuie să includă recipiente umplute la începutul și la sfârșitul seriei și după orice intervenție semnificativă;
- b. pentru produsele care au fost sterilizate prin căldură în recipientul lor final, trebuie acordată atenție prelevării probelor din părțile cele mai reci posibile ale încărcăturii.

ANEXA 2

**FABRICAȚIA SUBSTANȚELOR ACTIVE BIOLOGICE ȘI A
MEDICAMENTELOR BIOLOGICE DE UZ UMAN**

Domeniu

Metodele folosite pentru fabricarea substanțelor active biologice și medicamentelor biologice pentru uz uman constituie un factor critic în organizarea controlului corespunzător din partea autorității competente. Prin urmare, substanțele active biologice și medicamentele biologice pot fi definite în mare măsură în raport cu metodele lor de fabricație. Această anexă furnizează îndrumări privind întreaga gamă de substanțe active și medicamente definite ca „biologice”.

Această anexă este compusă din două părți principale:

- a) Partea A conține îndrumări suplimentare privind fabricația substanțelor active biologice și medicamentelor biologice, de la controlul loturilor sămânță și băncilor de celule până la activitățile finale și testare.
- b) Partea B conține îndrumări suplimentare privind anumite tipuri de substanțe active biologice și medicamente biologice.

Această anexă, împreună cu alte anexe ale Ghidului BPF oferă îndrumări suplimentare față de cele existente în Partea I și în Partea a II-a a Ghidului BPF. Domeniul acestei anexe tratează două aspecte:

- a) etapa de fabricație – pentru substanțele active biologice până la momentul imediat anterior sterilizării acestora, sursa primară de îndrumare o constituie Partea a II-a a Ghidului BPF. Pentru etapele ulterioare de fabricație ale produselor biologice, îndrumările se regăsesc în Partea I.
- b) tipul de produs – această anexă furnizează îndrumări pentru întreaga gamă de medicamente definite ca „biologice”.

Aceste două aspecte sunt evidențiate în Tabelul nr. 1; trebuie menționat că acest tabel este numai orientativ și nu își propune să descrie domeniul exact. Trebuie să se înțeleagă că, în acord cu tabelul corespondent din

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

Partea a II-a a Ghidului BPF, nivelul de detaliu al BPF crește începând de la etapele incipiente din fabricația substanțelor active biologice către cele avansate, în condițiile respectării obligatorii și indiferent de caz a principiilor BPF. Includerea unor etape incipiente de fabricație în domeniul de aplicare al acestei anexe nu înseamnă că aceste etape vor fi supuse inspecției de rutină a autorităților.

Atunci când fabricația antibioticelor presupune etape biologice, deși acestea nu sunt definite ca medicamente biologice, îndrumările din această anexă se pot totuși folosi și pentru antibiotice. Îndrumările privind medicamentele derivate din sânge sau plasmă umane fracționate se găsesc în Anexa 14 a Ghidului BPF, respectiv în Anexa 7 - pentru produsele din plante non-transgenice.

În anumite cazuri, pentru materiile prime se aplică altă legislație :

- a) țesuturi și celule folosite pentru produse fabricate industrial (ca medicamente): Directiva nr. 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31.03.2004 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuția țesuturilor și a celulelor umane și Directiva nr. 2006/17/CE din 8.02.2006 pentru implementarea Directivei nr. 2004/26/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31.03.2004 privind unele cerințe tehnice pentru donarea, procurarea și testarea țesuturilor și a celulelor umane se referă numai la donarea, procurarea și testarea acestora. Pentru unele tipuri de medicamente biologice (de ex., obținute prin „inginerie”¹⁷), astfel de țesuturi și celule devin substanțe active biologice,,în acel moment aplicându-li-se BPF și alte cerințe legislative în domeniul medicamentului.
- b) în cazul folosirii ca materii prime a sângelui sau componentelor din sânge pentru fabricarea medicamentelor pentru terapii avansate (MTA), Directiva nr. 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27.02.2003 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru recoltarea, controlul, prelucrarea, stocarea și distribuția sângelui uman și a componentelor sanguine și de modificare a Directivei 2001/83/CE stabilesc cerințele tehnice¹⁸ pentru selecția donatorilor, recoltarea și testarea sângelui și componentelor din sânge.

¹⁷ Vezi art. 3.2 și 3.3 din Directiva Comisiei 2009/120/EC

¹⁸ Ghid de bună practică, în curs de elaborare

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

c) fabricația și controlul organismelor modificate genetic trebuie să

respecte cerințele stabilite la nivel național și local. În conformitate cu Directiva nr. 2009/41/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6.05.2009 privind utilizarea în condiții de izolare a microorganismelor modificate genetic, în unitățile în care se manipulează microorganisme modificate genetic trebuie stabilite măsuri adecvate de izolare și alte măsuri de protecție. În conformitate cu legislația națională, trebuie să se obțină avizul privind stabilirea și menținerea Nivelului de Siguranță Biologică adecvat, cu evitarea obligatorie a oricărui conflict cu cerințele BPF.

TABELUL 1: Ghid orientativ privind activitățile de fabricație care fac obiectul Anexei

Tipul de material și sursa acestuia	Exemplu de produs	Aplicarea prevederilor prezentului ghid la etapele de fabricație (colorate în gri)			
1. Surse animale sau din plante: non-transgenice	Heparine, insuline, enzime, proteine, extracte de alergeni, MTA, imunoseruri	Recoltarea plantei, organului, țesutului sau fluidului ¹⁹	Tăierea, amestecare a și/sau procesarea inițială	Izolarea și purificarea	Formulare, umplere
2. Virusuri sau bacterii/fermentație/culturi de celule	Vaccinuri virale sau bacteriene; enzime, proteine	Stabilirea și menținerea băncii de celule primare ²⁰ , băncii de celule de lucru, virus de sămânță primar, virus de sămânță de lucru	Cultura de celule și/sau fermentația	Inactivarea când este aplicabilă, izolarea și purificarea	Formulare, umplere
3. Biotehnologie-fermentație/culturi de	Produse recombinante, anticorpi monoclonali,	Stabilirea și menținerea băncii de celule primare, a	Cultura de celule și/sau	Izolarea și purificarea	Formulare, umplere

¹⁹ vezi secțiunea B1 pentru măsura în care se aplică BPF

²⁰ vezi secțiunea privind "lotul de sămânță și sistemul de bancă de celule"

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

celule	alergene, vaccinuri, produse pentru terapii genice (vectori virali și non-virali, plasmide)	băncii de celule de lucru, lotului de sămânță primar, lotului de sămânță de lucru	fermentația		
4. Surse animale: transgenice	Proteine recombinante, MTA	Bănci transgenice primară și de lucru	Creșterea, recoltarea ²¹	Izolarea, purificarea și modificarea	Formulare, umplere
5. Surse din plante: transgenice	Proteine recombinante, vaccinuri, alergene	Bănci transgenice primară și de lucru		Extracția inițială, izolarea, purificarea, modificarea	Formulare, umplere
6. Surse umane	Enzime, hormoni derivați din urină	Recoltarea fluidului ²²	Amestecarea și/sau procesarea inițială	Izolarea și purificarea	Formulare, umplere
7. Surse umane și/sau animale	Terapie genică: celule modificate genetic	Donarea, procurarea și testarea țesutului/celulelor materii prime ²³	Creșterea și procesarea vectorului ²⁴ , purificarea celulelor și procesarea	Modificarea ex-vivo a celulelor, stabilirea băncii de celule primare, a băncii de celule de lucru sau a stocului de celule	Formulare, umplere
	Terapia celulelor somatice	Donarea, procurarea și testarea țesutului/celule	Stabilirea băncii de celule primare,,	Izolarea celulelor, purificarea culturii,	Formulare, combinare,

²¹ Pentru etapele de creștere, recoltare și procesare inițială în câmp deschis, se poate aplica Ghidul Comitetului pentru medicamente din plante (HMPC) privind “buna practică agricolă și de colectare pentru materii prime de origine vegetală” - EMEA/HMPC/246816/2005

²² Se aplică Principiile BPF, vezi textul explicativ la “Domeniul de aplicare”

²³ În aceste etape, țesuturile și celulele umane trebuie să respecte Directiva nr. 2004/23/CE și directivele de implementare a acesteia

²⁴ Când sunt vectori virali, principalele controale sunt similare celor aplicate pentru fabricarea virusului (rândul al doilea)

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

		lor materii prime ⁷	a băncii de celule de lucru sau a stocului de celule	combinare a cu componente non-celulare	umplere
	Produse obținute prin inginerie de țesuturi	Donarea, procurarea și testarea țesutului/celulelor materii prime ⁷	Procesare inițială, izolare și purificare, stabilirea băncii de celule primare, a băncii de celule de lucru, a stocului de celule primar	Izolarea celulelor, purificarea culturii, combinare a cu componente non-celulare	Formulare , combinare , umplere

Cerințele BPF se amplifică

Principiu

Fabricația medicamentelor biologice implică anumite considerații specifice care decurg din natura produselor și proceselor. Modul de fabricație, control și administrare a medicamentelor biologice necesită precauții particulare.

Spre deosebire de fabricația medicamentelor convenționale, în care se folosesc tehnici chimice și fizice capabile de un înalt grad de constanță, fabricarea substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice implică procese și materiale biologice, precum cultivarea de celule sau extragerea materialului biologic din organisme vii. Astfel de procese biologice pot manifesta variabilitate inerentă, astfel încât să determine variabilitatea gamei și naturii produselor secundare. Drept urmare, principiile de management al riscului privind calitatea sunt deosebit de importante pentru această clasă de materiale și trebuie utilizate pentru elaborarea strategiei de control pe parcursul tuturor etapelor de fabricație, astfel încât variabilitatea să fie redusă la minimum, la fel ca și posibilitatea de contaminare și contaminare încrucișată.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

Având în vedere faptul că materialele și condițiile de procesare folosite în procesele de cultivare sunt destinate să creeze condiții favorabile creșterii anumitor celule și microorganisme, se favorizează astfel și creșterea contaminanților microbieni. În plus, multe produse sunt limitate în ceea ce privește capacitatea de a suporta o gamă largă de tehnici de purificare, în special cele menite să inactiveze sau să îndepărteze contaminanții virali. Modul de concepere a proceselor, echipamentelor, unităților, utilităților, condițiile de preparare și adăugare a soluțiilor tampon și a reactivilor, prelevarea și instruirea operatorilor sunt elemente cheie pentru reducerea la minimum a unor astfel de cazuri de contaminare.

Specificațiile produselor (cum sunt cele din monografiile compendiale, autorizațiile de punere pe piață – APP – și autorizațiile de studiu clinic) vor determina dacă și până la ce etapă substanțele și materialele pot avea un nivel definit al încărcăturii microbiene sau trebuie să fie sterile. În mod asemănător, fabricația trebuie să fie consecventă cu alte specificații stabilite în ghidurile privind APP sau autorizațiile de studiu clinic (de ex., numărul de generații – dublări, pasaje – între lotul sămânță sau banca de celule).

Pentru materialele biologice care nu pot fi sterilizate (de ex., prin filtrare), procesarea trebuie efectuată aseptice, pentru a reduce la minimum pătrunderea contaminanților. Când sunt disponibile, trebuie consultate ghidurile CHMP privind validarea unor metode specifice de fabricație, de ex., îndepărtarea sau inactivarea virusurilor. Riscul de contaminare accidentală și de contaminare încrucișată poate fi redus semnificativ prin aplicarea unor controale și monitorizări adecvate ale mediului înconjurător și, când este posibil, a sistemelor de curățare și sterilizare in-situ, precum și prin utilizarea de sisteme închise. Controlul medicamentelor biologice implică de obicei tehnici analitice biologice cu variabilitate mai mare decât determinările fizico-chimice. Prin urmare, este foarte important un proces de fabricație robust, controalele in-process căpătând o importanță deosebită în fabricația substanțelor biologice active și a medicamentelor biologice.

Medicamentele biologice care conțin țesuturi sau celule umane, precum unele MTA, trebuie să respecte cerințele Directivei nr. 2004/23/CE și ale Directivei nr. 2006/17/CE. În acord cu prevederile Directivei nr. 2006/86/CE din 24.10.2006 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la cerințele de trasabilitate, notificarea reacțiilor și a incidentelor adverse grave, precum și la anumite cerințe tehnice pentru codificarea, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuția

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

țesuturilor și a celulelor umane, recoltarea și testarea trebuie efectuate conform unui sistem de calitate adecvat, ale cărui standard și specificații sunt definite în Anexa²⁵ acestei directive. În plus, se aplică cerințele privind trasabilitatea stipulate de Directiva nr. 2006/86/CE din 24.10.2006 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la cerințele de trasabilitate, notificarea reacțiilor și a incidentelor adverse grave, precum și la anumite cerințe tehnice pentru codificarea, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane, pornind de la donator (cu păstrarea confidențialității privind donatorul), trecând prin etapele parcurse la centrul de țesuturi, intrând mai departe sub incidența legislației privind medicamentul, până la instituția unde este utilizat produsul.

Substanțele active biologice și medicamentele biologice trebuie să respecte ultima versiune a Notei - Ghid privind minimizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale, prin intermediul medicamentelor de uz uman sau veterinar.

PARTEA A. GHID GENERAL

Personal

1. Întregul personal (inclusiv cel cu atribuții de curățenie, întreținere sau control al calității) folosit în zonele în care se fabrică și se testează substanțe active biologice și medicamente biologice trebuie să primească instruire specifică produselor fabricate și activității proprii, care să includă măsuri specifice de siguranță pentru protecția produsului, personalului și mediului. Personalul trebuie reinstruit periodic.
2. Pentru siguranța produsului, trebuie avută în vedere starea de sănătate a personalului. Când este necesar, personalul angajat în producție, întreținere, testare și îngrijirea animalelor (și inspectorii) trebuie vaccinat cu vaccinuri specifice corespunzătoare iar starea de sănătate a acestora trebuie controlată periodic.

²⁵ Ghid de bună practică, în curs de elaborare

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

3. În caz de apariție a oricărei modificări a stării de sănătate a unui membru al personalului, care poate influența negativ calitatea produsului, activitatea respectivei persoane în zona de fabricație trebuie întreruptă, cu păstrarea înregistrărilor relevante. Fabricarea vaccinului BCG și a produselor tuberculinice trebuie restricționată la personal monitorizat atent prin controale periodice ale stării imunologice sau prin control radiologic pulmonar. Monitorizarea sănătății personalului trebuie să fie proporțională cu riscul, iar pentru personalul implicat în activități cu organisme periculoase trebuie obținut avizul medicului.

4. În situațiile care necesită reducerea la minimum a posibilității de contaminare încrucișată, trebuie impuse restricții privind circulația personalului (inclusiv pentru personalul de la controlul calității, întreținere și curățenie), pe baza principiilor de management al riscului privind calitatea. În general, circulația personalului trebuie interzisă din zonele cu posibilitate de expunere la microorganisme vii, microorganisme modificate genetic, toxine sau animale, către zone unde sunt manipulate alt produse, produse inactivate sau diferite alte organisme. Dacă o astfel de circulație este inevitabilă, se vor lua măsuri de decontaminare, pe baza principiilor de management al riscului privind calitatea.

Localuri și echipamente

5. În cadrul strategiei de control, gradul de control al mediului înconjurător din punctul de vedere al contaminării cu particule și al contaminării microbiene a spațiilor de fabricație, trebuie adaptat substanței active, produsului intermediar sau finit și etapelor de fabricație, având în vedere eventualul nivel de contaminare al materiilor prime și riscul pentru produs. Când se recomandă, urmare a aplicării procesului de management al riscului privind calitatea, programul de monitorizare a mediului înconjurător trebuie suplimentat prin includerea unor metode de detectare a prezenței microorganismelor specifice (de ex., organisme gazdă, ciuperci, mucegaiuri, anaerobi etc.).

6. Unitățile de fabricație și depozitare, precum și procesele și clasificările de mediu aferente trebuie proiectate astfel încât să

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

prevină contaminarea produselor. În ciuda faptului că evidențierea contaminării este mai probabilă în timpul proceselor precum fermentația și cultura de celule, prevenirea contaminării este de preferat detectării și îndepărtării. În cazul proceselor care nu se efectuează în sistem închis, produsul fiind astfel expus mediului înconjurător din cameră (de ex., în timpul adăugării de substanțe auxiliare, medii, soluții tampon, gaze sau în timpul manipulărilor din fabricația MTA), trebuie instituite măsuri de control, inclusiv din punct de vedere tehnic și al mediului, bazate pe principiile de management al riscului privind calitatea. La selecția cascadei de clasificare a mediului și a controalelor asociate, principiile de management al riscului privind calitatea trebuie să aibă în vedere principiile și ghidurile descrise în secțiunile relevante din Anexa 1²⁶ la Ghidul BPF.

7. Trebuie folosite zone de producție dedicate pentru manipularea celulelor vii capabile să persiste în mediul înconjurător fabricației. Pentru fabricarea organismelor patogene (de ex., nivel de biosiguranță 3 sau 4), trebuie folosite zone de producție dedicate.
8. Se poate accepta fabricarea mai multor produse în aceleași localuri, în situația existenței unei strategii eficiente de control pentru prevenirea contaminării încrucișate, care să includă următoarele considerente și măsuri sau echivalentele acestora (corespunzătoare tipurilor de produse implicate):
 - a) cunoașterea caracteristicilor esențiale ale tuturor celulelor, organismelor și ale oricăror agenți externi din același local de fabricație (de ex., patogenicitate, detectabilitate, persistență, posibilitatea de inactivare).
 - b) în cazul în care producția este constituită din mai multe serii mici din materii prime diferite (de ex., produse pe bază de celule), decizia de acceptare a desfășurării de activități simultane în timpul dezvoltării strategiei de control trebuie să țină cont de factori precum starea de sănătate a donatorilor și riscul pierderii totale a produsului provenit de la pacienți sau destinat acestora.
 - c) pătrunderea organismelor vii și a sporilor în zone sau echipamente adiacente se previne luând în considerare toate căile posibile de

²⁶ Deși titlul Anexei 1 se referă la fabricația de medicamente sterile nu se intenționează forțarea fabricației de produse sterile în etape în care o încărcătură microbiană redusă este adecvată și autorizată. Utilizarea sa este deoarece este singura îndrumare în BPF pentru toate zonele de fabricație clasificate, inclusiv pentru gradele D și C.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

contaminare încrucișată și folosind componente de unică folosință și măsuri tehnice precum sistemele închise.

- d) instituirea de măsuri de control pentru îndepărtarea organismelor și sporilor înainte de următorul ciclu de fabricație a altor produse, care să țină cont și de sistemul de încălzire, ventilație și aer condiționat (IVAC). Curățarea și decontaminarea de organisme și spori trebuie validate.
 - e) în cazul microorganismelor capabile să persiste în mediul de fabricație și când există metode de monitorizare, monitorizarea specifică a mediului înconjurător pentru microorganismul fabricat se face în zonele adiacente, în timpul fabricației și după încheierea curățării și decontaminării. Trebuie acordată atenție riscului pe care îl prezintă folosirea anumitor echipamente de monitorizare (de ex., pentru monitorizarea particulelor non-viabile) în zonele în care se manipulează organisme vii sau generatoare de spori.
 - f) circulația în cadrul acestor zone a produselor, echipamentelor, echipamentelor auxiliare (de ex., pentru calibrare sau validare) și articolelor de unică folosință, sau îndepărtarea acestora din astfel de zone trebuie să se facă astfel încât să se prevină contaminarea altor zone, a altor produse sau a diferitelor faze în care se află produsul (de ex., să se prevină contaminarea produselor inactivate sau a anatoxinelor cu produsele neinactivate.
 - g) fabricația în regim de campanie
9. Pentru operațiile finale (secundare)²⁷, necesitatea de localuri dedicate depinde de elementele prezentate mai sus, la care se adaugă considerații suplimentare, precum particularitățile medicamentului biologic și caracteristicile altor produse, inclusiv ale celor ne-biologice, din aceleași localuri. Ca măsuri de control pentru operațiile finale se mai poate recurge, în funcție de necesități, și la operații specifice de adăugare/completare, viteze de amestecare, control al timpului și temperaturii, limitarea expunerii la lumină, izolare și proceduri de curățare în caz de scurgeri.
10. Măsurile și procedurile necesare pentru izolare (pentru siguranța mediului și a operatorilor) trebuie să nu vină în contradicție cu

²⁷ Formulare, umplere și ambalare

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

măsurile și procedurile aplicate în legătură cu calitatea produsului.

11. Unitățile de tratare a aerului trebuie proiectate, construite și întreținute astfel încât să se reducă la minimum riscul de contaminare încrucișată între diferite zone de fabricație; poate fi necesar ca unitățile de tratare a aerului să fie specifice pentru o anumită zonă. Pe baza principiilor de management al riscului privind calitatea, trebuie acordată atenție utilizării sistemelor care funcționează numai cu aer proaspăt (fără recircularea aerului).
12. Pentru prepararea produselor sterile se folosesc zone cu presiune pozitivă; în anumite zone, pentru evitarea răspândirii germenilor, se acceptă însă presiunea negativă, în faza expunerii germenilor patogeni.
În cazul în care, pentru procesarea aseptică a materialelor cu riscuri speciale (de ex. germeni patogeni) se folosesc zone sau cabinetele de siguranță cu presiune negativă, acestea trebuie înconjurată de o zonă curată cu grad adecvat de puritate a aerului și presiune pozitivă. Astfel de cascade de presiune trebuie clar definite și monitorizate continuu cu alarme stabilite corespunzătoare.
13. Echipamentele folosite pe durata manipulării microorganismelor și celulelor vii, inclusiv cele folosite pentru prelevare, trebuie proiectate astfel încât să prevină orice contaminare în timpul procesării.
14. Spațiul primar de izolare²⁸ trebuie proiectat și testat periodic astfel încât să asigure prevenirea eliberării agenților biologici în mediul de lucru imediat înconjurător.
15. Când este posibil, trebuie utilizate sisteme de curățare la locul de amplasare („in place”) și sterilizare la locul de amplasare („in place”). Valvele recipientelor de fermentație trebuie să fie complet sterilizabile cu vapori de apă.
16. Filtrele-ventil de aer trebuie să fie hidrofobe și validate pentru durata de funcționare respectivă proiectată, cu efectuarea de teste de

²⁸ Pentru definiția termenului „izolare”, vezi Glosarul principal al Ghidului BPF,

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

integritate la intervale adecvate, pe baza principiilor de management al riscului privind calitatea.

17. Sistemele de evacuare trebuie proiectate în mod corespunzător în vederea unei neutralizări sau decontaminări eficiente a efluenților, pentru a reduce la minimum riscul de contaminare încrucișată. Pentru reducerea la minimum a riscului de contaminare a mediului extern, trebuie respectate prevederile legale naționale, conform gradului de risc pentru sănătate prezentat de tipul de material biologic eliminat.
18. Datorită variabilității produselor sau proceselor biologice, materiile prime critice/relevante (de ex., mediile de cultură și soluțiile tampon) trebuie măsurate sau cântărite în cursul procesului de fabricație. În astfel de cazuri, în zona de fabricație se pot păstra cantități mici din aceste materii prime pe perioade specificate, pe baza unor criterii definite precum durata fabricației seriei sau a campaniei.

Animale

19. Pentru fabricarea unor medicamente biologice se folosesc diverse specii de animale. Acestea pot fi împărțite în 2 tipuri de surse, după cum urmează:
 - a) grupuri de animale vii: de ex., pentru: vaccin antipolio (maimuțe), seruri antivenin de șarpe, ser antitetanic (cai, oi și capre), alergeni (pisici), vaccin antirabic (iepuri, șoareci și hamsteri) și produse transgenice (capre, vaci) .
 - b) țesuturi și celule derivate de la animale moarte, obținute în centre precum abatoarele: de ex., celulele xenogenice din țesuturile și celulele animalelor, celulele nutritive care susțin creșterea unor MTA, sursele folosite de abatoare pentru enzime, anticoagulante și hormoni (oi și porci).
- În plus, animalele se pot folosi și, pentru controlul calității, în teste de puritate clasice (de ex., pirogenitate) sau specifice celor mai multe seruri și vaccinuri, de exemplu vaccin antipertussis (șoareci), pirogenitate (iepuri), vaccin antiBCG (cobai).

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

20. În plus față de respectarea reglementărilor privind transmiterea encefalopatiei spongiforme (TES), trebuie instituit un program continuu de monitorizare și înregistrare a altor agenți accidentali de interes (zoonoze, boli ale animalelor sursă). Pentru stabilirea unor astfel de programe, trebuie solicitată consultanță de specialitate. Cazurile de apariție la animalele sursă/donatoare a unor probleme de sănătate trebuie investigate din punctul de vedere al adecvării acestor animale și a animalelor de contact, în vederea utilizării în continuare (pentru fabricație, ca surse de materii prime și de start, în controlul calității și al testelor de siguranță), deciziile în acest sens trebuind documentate. Informațiile pe care se fundamentează procesul de luare a deciziilor referitoare la caracterul adecvat, de continuitate, al substanței active biologice sau al medicamentului pentru fabricarea căruia se utilizează surse animale ca materie primă sau material de start trebuie să rezulte dintr-o procedură retrospectivă. Acest proces de luare a deciziilor poate consta din re-testarea contraprobelor din recoltările anterioare de la același animal donator (dacă este cazul), pentru stabilirea ultimei donări negative. Perioada de întrerupere a administrării agenților terapeutici utilizați pentru tratarea animalelor sursă/donatoare trebuie susținută cu documente și utilizată pentru decizia de îndepărtare a acestor animale din program pentru anumite perioade.
21. Atenție deosebită trebuie acordată prevenirii și monitorizării cazurilor de infecții la animalele sursă/donatoare, măsurile luate în acest sens putând viza aprovizionarea cu animale, unitățile în care se efectuează îngrijirea acestora, modalitățile de îngrijire, procedurile de biosecuritate, regimurile de testare, controlul așternuturilor pentru animale și al furajelor. Acest lucru prezintă relevanță deosebită în cazul animalelor lipsite de anumiți agenți patogeni, care trebuie să îndeplinească cerințele monografiilor din Farmacopeea Europeană (FE). Pentru alte categorii de animale (de exemplu, turme sau cirezi sănătoase), trebuie definite condițiile din spațiile de cazare și condițiile de monitorizare a stării de sănătate.
22. Pentru produsele fabricate pe baza unor animale transgenice, trebuie respectată trasabilitatea în ceea ce privește crearea acestor animale pornind de la animalele sursă.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

23. Trebuie să se țină cont de prevederile Directivei Consiliului 86/609/CEE a Consiliului privind armonizarea actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre referitoare la protecția animalelor utilizate în scopuri experimentale și în alte scopuri științifice în ceea ce privește cerințele privitoare la spațiile de cazare, îngrijire și carantină a animalelor. Adăposturile pentru animalele folosite în fabricația și controlul substanțelor active biologice și ale medicamentelor trebuie separate de zonele de fabricație și control.

24. În cazul diferitelor specii de animale, trebuie definite, monitorizate și înregistrate criteriile de bază, printre care se pot enumera vârsta, greutatea și starea de sănătate a animalelor.

25. Animalele, agenții biologici și testele efectuate trebuie să facă obiectul unui sistem de identificare pentru prevenirea oricărui risc de confuzie și pentru controlul tuturor riscurilor identificate.

Documentație

26. Pentru realizarea unui nivel corespunzător de control inclusiv al calității microbiologice, specificațiile pentru materiile prime și materialele de start pot necesita documentație suplimentară privind sursa, originea, lanțul de distribuție, metoda de fabricație și controalele efectuate.

27. Există anumite tipuri de produse, în special celulele somatice în contextul fabricării MTA, care pot necesita definirea specifică a materialelor care pot constitui o serie. În cazul materialelor autologesau provenite de la donator compatibil , produsul fabricat trebuie considerat ca fiind o serie.

28. În cazul utilizării donatorilor umani de celule sau țesuturi, este necesară trasabilitate completă pornind de la materialele de start și materiile prime, cu referire inclusiv la toate substanțele care au venit în contact cu celulele sau țesuturile respective și până la confirmarea

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

de primire a produselor în punctul de utilizare, cu păstrarea în același timp a confidențialității informațiilor privind sănătatea²⁹ și respectarea vieții private a persoanei. Înregistrările trasabilității³⁰ trebuie păstrate timp de 30 ani de la data de expirare a medicamentului. Atenție deosebită trebuie acordată păstrării trasabilității medicamentelor cu utilizare specială, precum celulele provenite de la donator compatibil. În cazul utilizării ca materiale de start sau materii prime în procesul de fabricație a medicamentelor, componentelor din sânge li se aplică prevederile Directivei 2002/98/CE a Comisiei și Directivei 2005/61/CE a Consiliului din 30 septembrie 2005 de punere în aplicare a Directivei 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului în ceea ce privește cerințele de trasabilitate și notificarea reacțiilor și evenimentelor adverse grave. Pentru MTA, cerința de trasabilitate cu privire la celule umane, inclusiv la celule hematopoietice, trebuie să respecte principiile prevăzute de Directivele 2004/23/CE și 2006/86/CE. Măsurile necesare pentru realizarea trasabilității și a perioadei de retenție trebuie să facă obiectul unor acorduri tehnice între părțile responsabile.

Fabricație

29. Având în vedere variabilitatea inerentă a multor substanțe biologice active și medicamente biologice, în cadrul analizei calității produsului trebuie reevaluați pașii stabiliți în scopul optimizării robusteții proceselor prin reducerea variabilității lor și consolidarea reproductibilității la nivelul diferitelor etape ale ciclului de viață al produsului, precum proiectarea procesului.

30. Întrucât condițiile de cultivare, mediile și reactivii sunt stabiliți în vederea promovării creșterii celulelor sau organismelor microbiene, de obicei, în stare axenică, atenție deosebită trebuie acordată în cadrul strategiei de control pentru asigurarea de măsuri solide de prevenire sau reducere la minimum a posibilității de apariție a unor încălcări microbiene nedorite și a unor metaboliți și endotoxine asociate. În cazul MTA pe bază de celule, la care seriile de fabricație sunt mici, în mod frecvent, controlul riscului

²⁹ Vezi art.15 din Regulamentul nr. 1394/ 2007.

³⁰ Pentru informații suplimentare referitoare la trasabilitatea MTI de investigație, vezi ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810, 'Recomandări detaliate privitoare la Buna Practică de Studiu Clinic specific domeniului medicamentelor pentru terapii avansate'.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

de contaminare încrucișată între preparatele celulare de la diferiți donatori cu diferite stări de sănătate, trebuie să se desfășoare în conformitate cu proceduri și cerințe definite.

Materii prime și materiale de pornire

31. Sursa, originea și calitatea materiilor prime și materialelor de start de origine biologică (de ex., agenți crioprotectori, celule nutritive, reactivi, medii de cultură, soluții tampon, ser, enzime, citokine, factori de creștere) trebuie clar definite. Atunci când testele necesare durează mult timp, poate fi permisă procesarea materiilor prime înainte ca rezultatele testelor să fie disponibile. În asemenea cazuri, riscul utilizării unor materiale posibil compromise, precum și posibilul impact al acestui risc asupra altor serii trebuie cunoscut și evaluat conform principiilor de management al riscului privind calitatea. În astfel de cazuri, eliberarea produsului finit este condiționată de obținerea unor rezultate satisfăcătoare la testele respective. Identificarea tuturor materialelor de start trebuie să respecte cerințele corespunzătoare etapei de fabricație. Recomandări suplimentare privind medicamentele biologice se pot găsi în Partea I și Anexa 8, în timp ce Partea a II-a furnizează recomandări referitoare la substanțele active biologice.
32. Trebuie să se evalueze riscul de contaminare a materialelor de start și materiilor prime în timpul circulației acestora în cadrul lanțului de aprovizionare, cu accent deosebit pe TES. Materialele (precum mediile utilizate în experimentele de simulare a umplerii cu medii de cultură și lubrifiantii care pot intra în contact cu produsul) care vin în contact direct cu echipamentele de fabricație sau cu produsul trebuie, de asemenea, avute în vedere.
33. Având în vedere faptul că riscul determinat de contaminare și consecințele asupra produsului finit sunt aceleași indiferent de etapa de fabricație, stabilirea unei strategii de control pentru protejarea produsului, precum și prepararea soluțiilor, sistemelor tampon și a altor adaosuri trebuie să se bazeze pe principiile și recomandările cuprinse în secțiunile corespunzătoare din Anexa 1. Controalele necesare pentru asigurarea calității materialelor de start și materiilor

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

prime și controlul procesului de fabricație aseptică capătă o importanță sporită, în special în cazul medicamentelor/produselor pe bază de celule, la care, în general, sterilizarea finală nu este posibilă, iar capacitatea de eliminare a produselor microbiene secundare este limitată. În cazul în care autorizația de punere pe piață sau autorizația de studiu clinic prevede un tip și nivel admisibil de încărcătură microbiană, ca, de exemplu, în etapa de substanță activă, strategia de control trebuie să conțină mijloacele de menținere a acestei încărcături în limitele specificate.

34. Atunci când este necesară sterilizarea materiilor prime, aceasta trebuie efectuată, ori de câte ori este posibil, prin căldură. Când este necesar, pentru inactivarea materialelor biologice se pot folosi și alte metode corespunzătoare (de ex., iradierea și filtrarea).

35. Reducerea încărcăturii microbiene asociată cu procurarea de țesuturi și celule vii poate necesita utilizarea altor măsuri, precum antibiotice în etapele de început ale fabricației. Se recomandă evitarea acestei măsuri precum și justificarea solidă a utilizării unor astfel de măsuri în caz de nevoie; acestea trebuie eliminate din procesul de fabricație în etapa specificată în autorizația de punere pe piață sau autorizația de studiu clinic.

36. În cazul țesuturilor și celulelor umane utilizate ca materiale de start pentru medicamente biologice:
 - (a) procurarea, donarea și testarea acestora în UE este reglementată prin Directiva 2004/23/CE și directivele Comisiei de implementare a prevederilor acesteia. Astfel de unități de furnizare de pe teritoriul UE trebuie să dețină aprobările necesare ale autorității competente naționale în temeiul respectivei directive, care trebuie verificate în cadrul procesului de management al furnizorului de materiale de pornire.
 - (b) în cazul importului din țări terțe a unor astfel de celule sau țesuturi umane, acestea trebuie să respecte prevederi echivalente standardelor comunitare de calitate și siguranță, conform celor menționate în Directiva 2004/23 /CE. Prevederile referitoare la

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

trasabilitate și raportarea reacțiilor și eveniment adverse grave se pot găsi în Directiva 2006/86/CE.

- (c) pot exista anumite situații în care procesarea celulelor și țesuturilor folosite ca materiale de start pentru fabricația medicamentelor biologice se efectuează la centre de țesuturi, ca, de exemplu operația de obținere a primelor linii de celule, sau a primelor bănci de celule înainte de crearea unei Bănci de Celule Primare. Astfel de etape de procesare intră în domeniul de aplicare al Directivei 2004/23/CE, care cuprinde prevederi referitoare la necesitatea existenței unei Persoane responsabile (PR).
- (d) țesuturile și celulele sunt eliberate de către PR la nivelul centrului de țesuturi înainte de expediere către fabricantul de medicament, după care se aplică controalele obișnuite specifice materialelor de start pentru medicamente. Rezultatele testelor efectuate asupra tuturor țesuturilor/celulelor furnizate de centrul de țesuturi trebuie puse la dispoziția fabricantului de medicament. Aceste informații trebuie utilizate în vederea luării deciziilor privind segregarea și depozitarea adecvate a materialelor. În cazurile în care fabricația trebuie începută înainte de primirea rezultatelor testelor de la centrul respectiv de țesuturi, țesuturile și celulele pot fi expediate fabricantului de medicament cu condiția să existe controale pentru prevenirea contaminării încrucișate cu țesuturi și celule eliberate de către PR în cadrul centrului de țesuturi.
- (e) transportul țesuturilor și celulelor umane către unitatea de fabricație trebuie controlat printr-un acord scris între părțile responsabile. Unitățile de fabricație trebuie să dispună de documente justificative care să demonstreze respectarea condițiilor de depozitare și transport prevăzute.
- (f) cerințele de trasabilitate de la centrele de țesuturi până la destinatar(i) și invers trebuie respectate în continuare, inclusiv cu referire la materialele care intră în contact cu celulele sau țesuturile respective.
- (g) între părțile responsabile (de exemplu, fabricanți, centre de țesuturi, sponsori, DAPP) trebuie să existe un acord tehnic care să definească sarcinile fiecărei părți, inclusiv ale Persoanei Responsabile și ale Persoanei Calificate.

37. În ceea ce privește terapia genică³¹:

- (a) pentru produsele care constau din vectori virali, materialele de start sunt componentele din care se obține vectorul viral, adică virusul de sămânță primar sau plasmidele utilizate la transfecția celulelor de împachetare și a băncii de celule primară a liniei celulare de împachetare.
- (b) pentru produsele care constau din plasmide, vectori non-virali și micro-organisme modificate genetic altele decât virusuri sau vectori virali, materialele de start le constituie componentele utilizate pentru obținerea celulei producătoare, respectiv plasmida, bacteriile gazdă și banca de celule primară a celulelor microbiene recombinante.
- (c) pentru celulele modificate genetic, materialele de start sunt componentele utilizate pentru obținerea celulelor modificate genetic, adică materialele de start pentru fabricarea vectorului și a preparatelor celulare umane sau animale.
- (d) principiile BPF se aplică de la sistemul de banci utilizat pentru fabricarea vectorului sau plasmidei utilizate pentru transferul genetic.

38. În situația utilizării în procesul de fabricație a celulelor umane sau animale cu rol de celule nutritive, trebuie prevăzute controale adecvate privind aprovizionarea, testarea, transportul și păstrarea, inclusiv controlul respectării prevederilor Directivei 2004/23.

Lot de sămânță și sistem de bancă de celule

39. În vederea prevenirii apariției de modificări nedorite ale proprietăților ca urmare a unor subcultivări repetate sau generații multiple, fabricația medicamentelor biologice obținute prin cultivare microbiană, cultură celulară sau propagarea celulelor în embrioni sau animale trebuie să se bazeze pe un sistem de loturi de sămânță primar, de lucru și/sau bănci de celule. Astfel de sisteme nu sunt aplicabile tuturor tipurilor de MTA.

³¹ Pentru detalii, vezi capitolul 3.2, Partea IV din Anexa I la Directiva 2001/83/EC.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

40. Numărul de generații (dublări, pasaje) între lotul de sămânță sau banca de celule, substanța activă biologică și produsul finit trebuie să fie în concordanță cu cel din dosarul de autorizare de punere pe piață sau de autorizare a studiului clinic.

41. În cadrul activității de gestionare a ciclului de viață al produsului, crearea loturilor de sămânță și a băncilor de celule, inclusiv a generațiilor primare și de lucru, trebuie realizată în condiții pentru care trebuie să existe documente doveditoare. Acestea se referă și la un mediu controlat adecvat de protejare a lotului de sămânță și băncii de celule și a personalului care o manipulează. În cursul stabilirii lotului de sămânță și a băncii de celule, nu trebuie manevrat simultan nici un alt material viu sau infecțios (de ex., virusuri, linii celulare sau tulpini de celule) în aceeași zonă ori de către aceleași persoane. În etapele anterioare obținerii lotului de sămânță primar sau băncii de celule primare, în care se pot aplica numai principiile BPF, trebuie să existe documente care să susțină trasabilitatea, inclusiv aspecte asociate cu componentele utilizate în cursul dezvoltării, cu posibil impact asupra siguranței produsului (de ex., reactivi de origine biologică) de la achiziția inițială și dezvoltarea genetică, dacă este cazul. În cazul vaccinurilor, se aplică cerințele monografiei FE 2005; 153 „Vaccinuri de uz uman”.

42. Ulterior stabilirii băncilor de celule primară și de lucru precum și a loturilor de sămânță primar și de lucru, trebuie aplicate proceduri de carantină și eliberare, care trebuie să includă caracterizarea corespunzătoare și testarea adecvată în vederea identificării contaminanților. Menținerea caracterului adecvat în vederea folosirii trebuie demonstrată în continuare prin consecvența caracteristicilor și calității seriilor succesive de produs. Stabilitatea și recuperarea loturilor de sămânță și a băncilor trebuie susținute cu documente, iar înregistrările trebuie menținute astfel încât să permită evaluarea tendințelor.

43. Loturile de sămânță și băncile de celule trebuie stocate și folosite astfel încât să se reducă la minim riscurile de contaminare (ca, de ex., stocate în atmosferă de vapori de azot lichid, în recipiente sigilate) ori alterare. Trebuie instituite măsuri de control al stocării diferitelor loturi de sămânță și/sau celule în aceeași zonă sau echipament, în

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

vederea evitării confuziei și ținând cont de natura infecțioasă a materialelor, pentru prevenirea contaminării încrucișate.

44. Medicamentele pe bază de celule sunt deseori obținute pornind de la un stoc de celule obținut dintr-un număr limitat de pasaje. Spre deosebire de sistemul pe două niveluri, constituit din bănci de celule primare și bănci de celule de lucru, numărul de cicluri de fabricație pornind de la un stoc de celule este limitat de numărul de părți alicote obținute după multiplicare și nu acoperă întregul ciclu de viață al produsului. Modificările stocului de celule trebuie incluse într-un protocol de validare.
45. Containerele de păstrare trebuie închise etanș, etichetate clar și păstrate la temperatură corespunzătoare. Trebuie păstrat un inventar al stocului. Temperatura de păstrare trebuie înregistrată continuu iar, în cazul utilizării de azot lichid, nivelul acestuia trebuie monitorizat. Orice abatere de la limitele stabilite și acțiunile corective și preventive întreprinse trebuie înregistrate.
46. În vederea reducerii la minimum a riscului pierderii totale, se recomandă scindarea stocurilor și depozitarea părților scindate în locații diferite. Asigurarea respectării prevederilor de mai sus se realizează prin măsuri de control al acestor locații.
47. Condițiile de stocare și manipulare a stocurilor de celule trebuie gestionate conform aceluiași proceduri și parametri. În cazul îndepărtării din sistemul de management al lotului de sămânță/băncii de celule, recipientele nu trebuie returnate în stoc.

Principii de operare

48. Managementul schimbării trebuie să țină cont, periodic, de efectele schimbării (ca, de ex., modificările operate la nivelul proceselor), inclusiv de cele cumulative, asupra calității, siguranței și eficacității produsului finit.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

49. Este necesară identificarea, validarea, documentarea și demonstrarea menținerii parametrilor operaționali / de proces critici/altor parametri de intrare.

50. Strategia de control privind introducerea materialelor și articolelor în zonele de producție trebuie să se bazeze pe principiile de management în domeniul riscului privind calitatea. În cazul proceselor aseptice, intrarea într-o zonă curată sau într-o zonă curată/izolată a materialelor și articolelor stabile la căldură trebuie să se facă, de preferință, printr-un autoclav sau etuvă cu uși la ambele capete. Materialele și articolele instabile la căldură trebuie să intre printr-un sas cu sistem de interblocare a ușilor, unde sunt supuse unor proceduri eficiente de dezinfecție a suprafețelor. În altă parte, sterilizarea articolelor și materialelor este acceptabilă cu condiția ca acestea să fie înfășurate în mai multe straturi protectoare, corespunzătoare etapelor în care sunt introduse în zona curate și cu condiția să fie introduse printr-un sas în care se iau măsuri corespunzătoare de dezinfecție a suprafețelor.

51. Trebuie să se demonstreze că proprietățile mediilor de cultură privind promovarea creșterii sunt adecvate utilizării lor. Dacă este posibil, mediile trebuie sterilizate la locul utilizării („in situ”) Când este posibil, pentru adăugarea de rutină în fermentatoare a gazelor, mediilor, acizilor sau bazelor, a agenților antispumare trebuie să se utilizeze filtre sterilizante montate în serie.

52. Adăugarea materialelor sau culturilor în fermentatoare și alte recipiente și prelevarea probelor trebuie efectuate în condiții controlate atent pentru prevenirea contaminării. Când are loc adăugarea materialelor sau recoltarea de probe, trebuie să se acorde atenție conectării corecte a recipientelor. Poate fi necesară monitorizarea continuă a unor procese de fabricație (de ex. fermentația), iar datele respective trebuie să facă parte din înregistrările seriei. Când se utilizează o cultură continuă, trebuie să se acorde atenție cerințelor de control al calității specifice acestui tip de metodă de fabricație.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

53. Poate fi necesară monitorizarea continuă a unor procese de producție (de ex. fermentarea) iar datele obținute trebuie să facă parte din documentele seriei. Atunci când se utilizează cultivare continuă, trebuie ținut cont de cerințele privind controlul calității provenite din tipul metodei de producție.
54. Centrifugarea și amestecarea produselor poate conduce la formarea de aerosoli, ceea ce impune izolarea unor astfel de activități pentru a preveni contaminarea încrucișată.
55. În caz de scurgeri accidentale, în special ale organismelor vii, trebuie acționat rapid și în siguranță. Pentru fiecare organism sau grup de organisme înrudite trebuie să fie disponibile măsuri de decontaminare calificate. Atunci când sunt implicate tulpini ale unor specii diferite ale unei singure bacterii sau ale unor virusuri foarte asemănătoare, procesul de decontaminare poate fi validat cu o tulpină reprezentativă, dacă nu există motive să se creadă că pot exista variații semnificative privind rezistența lor față de agentul(agenții) implicat (implicați).
56. Dacă sunt contaminate în mod evident, de scurgeri sau aerosoli, sau prin intermediul unui organism potențial periculos, materialele de fabricație și control, inclusiv documentele, trebuie dezinfectate adecvat sau informațiile trebuie transferate în exterior prin alte mijloace.
57. În cazurile în care în timpul fabricației se efectuează o inactivare virală ori o acțiune de îndepărtare a unui virus, trebuie să se ia măsuri de evitare a riscului recontaminării produselor tratate de către produsele netratate.
58. În cazul produselor care sunt inactivate prin adăugarea unui reactiv (de ex. microorganisme, în cursul fabricației unui vaccin), procesul trebuie să asigure inactivarea completă a organismului viu. Pe lângă amestecarea temeinică a culturii și a agentului de inactivare, trebuie să se acorde atenție contactului dintre produse și suprafețele de contact expuse la cultura vie și, când este cazul, transferului într-un

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

alt vas.

59. O largă varietate de echipamente este folosită pentru cromatografie. Trebuie să se utilizeze principiile de management al riscului în domeniul calității, pentru a concepe strategia de control pentru matrice, adăposturile pentru animale și echipamentele asociate care se utilizează în fabricația în regim de campanie și în spații nededicate. Folosirea aceleiași matrici în diferite etape ale procesării trebuie descurajată. Criteriile de acceptabilitate, condițiile de funcționare, metodele de regenerare, metoda de sterilizare ori igienizare a coloanelor și durata de viață a acestora trebuie definite.
60. Când se utilizează materiale sau echipamente iradiate, trebuie să se consulte Anexa 12 la Ghidul BPF, pentru recomandări suplimentare.
61. Trebuie să existe un sistem pentru a asigura integritatea și închiderea recipientelor după umplere, când produsul final sau intermediarii prezintă un risc deosebit, și, de asemenea, să existe proceduri de acțiune în caz de scurgeri. Trebuie să existe proceduri pentru
- menținerea produsului în limitele specificate (de ex. de timp și/sau de temperatură), în timpul operațiilor de umplere și ambalare.
62. Activitățile de manipulare a flacoanelor conținând agenți biologici vii trebuie să se efectueze astfel încât să se prevină contaminarea altor produse sau pătrunderea agenților vii în mediul de lucru sau în mediul extern. La tratarea unor astfel de riscuri trebuie avute în vedere viabilitatea acestor organisme și clasificarea lor din punct de vedere biologic.
63. În cazul produselor obținute prin inginerie genetică, trebuie să se acorde atenție la întocmirea, imprimarea, depozitarea și aplicarea etichetelor, inclusiv a oricărui text pentru produsele destinate unui anumit pacient sau privind utilizarea produselor, pe ambalajul primar și pe cel secundar. În cazul MTA pentru uz autolog, pe ambalajul

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

secundar – sau pe ambalajul primar³², dacă nu există ambalaj secundar - trebuie să se indice identificatorul unic al pacientului și inscripția „numai pentru utilizare autologă”.

64. Când se utilizează temperaturi foarte scăzute, trebuie să se verifice dacă etichetele sunt compatibile cu acestea.
65. În procedurile de retragere trebuie să se țină cont de informațiile privind sănătatea donatorului (de origine umană sau animală), care afectează calitatea produsului, dacă aceste informații devin disponibile după achiziție.

Controlul calității

66. Controalele in-process au un rol mult mai important în asigurarea consecvenței privind calitatea substanțelor active biologice și medicamentelor biologice, decât pentru medicamentele convenționale. Controalele in-process trebuie efectuate în fazele corespunzătoare ale fabricației, pentru a supraveghea acele condiții care sunt importante pentru calitatea produsului finit.
67. Atunci când produșii intermediari se pot păstra perioade mai îndelungate (zile, săptămâni sau mai mult timp), trebuie să se acorde atenție pentru ca seriile de produs finit fabricate din materiale păstrate n-proces pe perioada maximă să fie incluse în programul de monitorizare continuă a stabilității.
68. Deoarece anumite tipuri de celule (de ex. celulele autologe utilizate în MTA) pot fi disponibile în cantități limitate, se poate dezvolta și documenta o strategie modificată de prelevare și testare, dacă autorizația de punere pe piață permite acest lucru.
69. Pentru MTA pe bază de celule, testele de sterilitate trebuie să se efectueze pe culturi de celule fără antibiotice sau pe bănci de celule fără antibiotice, pentru a furniza dovezi privind absența contaminării

³² Vezi Art. 11 al Regulamentului CE 1349/2007.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

cu fungi sau bacterii și pentru a permite detectarea organismelor străine, dacă este cazul.

70. Pentru medicamentele biologice cu valabilitate scurtă, care în contextul acestei anexe înseamnă maximum 14 zile, care necesită certificarea seriei înainte de finalizarea tuturor testelor de control al calității produsului finit (de ex. testul de sterilitate), trebuie să existe o strategie de control adecvată. Astfel de controale trebuie să aibă la bază o înțelegere profundă a produsului și a performanței procesului și să țină cont de controalele și atributele materiilor prime și ale materiilor de start. Este esențial să existe descrierea exactă și detaliată a întregii proceduri de eliberare, inclusiv responsabilitățile diferitelor persoane implicate în evaluarea producției și a informațiilor analitice. Trebuie să existe o evaluare continuă a eficacității sistemului de asigurare a calității și înregistrări păstrate astfel încât să permită evaluarea tendințelor. Atunci când testele pentru produsul finit nu sunt disponibile, din cauza valabilității scurte a acestuia, trebuie avute în vedere metode alternative (de ex. metode microbiologice rapide), pentru obținerea datelor echivalente care să permită certificarea inițială a seriei. Procedura pentru certificarea seriei și eliberare poate fi efectuată în două sau mai multe etape:

- a) evaluarea, de către persoana (persoanele) desemnată (desemnate), a înregistrărilor de procesare a seriei, a rezultatelor monitorizării mediului (când sunt disponibile), care trebuie să

conțină condițiile de fabricație, toate deviațiile de la procedurile normale și rezultatele analitice disponibile, pentru analiză, în vederea pregătirii certificării inițiale de către persoana calificată;

- b) evaluarea testelor analitice finale și a altor informații disponibile, pentru certificarea finală de către persoana calificată.

Trebuie să existe o procedură pentru a descrie măsurile care trebuie luate (inclusiv legătura cu personalul medical), în cazul în care se obțin rezultate în afara specificației. Astfel de evenimente trebuie investigate complet, iar măsurile corective și preventive luate pentru prevenirea reparației lor trebuie documentate.

PARTEA B. RECOMANDĂRI SPECIFICE PRIVIND ANUMITE TIPURI DE PRODUSE

B1. PRODUSE DE ORIGINE ANIMALĂ³³

Recomandările de față se aplică materialelor de origine animală provenite din unități precum abatoarele. Din cauza extinderii și complexității lanțurilor de aprovizionare, trebuie aplicate controale bazate pe principiile de management al riscului privind calitatea (vezi și cerințele monografiilor FE), inclusiv necesitatea realizării de teste specifice în etape definite.

Trebuie să existe documentație care să dovedească trasabilitatea în cadrul lanțului de aprovizionare³⁴ și rolurile clare ale participanților din lanțul de aprovizionare, care include, de obicei, o schemă de proces suficient de detaliată și actualizată.

1. Trebuie instituite programe de monitorizare a bolilor animale care prezintă interes pentru sănătatea umană. În cadrul procesului de evaluare integrată a factorilor de risc și de reducere a riscului, organizațiile (ca, de ex., Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor, Oficiul Internațional de Epizootii³⁵ - OIE) trebuie să țină cont de rapoartele elaborate de surse demne de încredere cu privire la prevalența bolilor la nivel național precum și de informații care decurg din programe de monitorizare și control ale sănătății întreprinse la nivel național și local, acestea din urmă cuprinzând și sursele (de exemplu, fermă sau unitate de creștere intensivă), din care provin animalele și măsurile de control aplicate în timpul transportului către abatoare.
2. În cazul folosirii abatoarelor ca sursă de țesuturi animale, trebuie dovedită funcționarea acestora la standarde echivalente celor utilizate în UE. Trebuie să se țină cont de rapoartele unor organizații precum Oficiul Alimentar și Veterinar³⁶, care verifică respectarea cerințelor de siguranță și de calitate alimentară, de legislația din domeniile veterinar și fitosanitar în vigoare în cadrul UE, respectiv în țările terțe care exportă în UE.

³³ Vezi și cerințele monografiei FE, 0333.

³⁴ Vezi Capitolul 5 al Ghidului BPF.

³⁵ http://www.oie.int/eng/en_index.htm

³⁶ http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

3. Măsurile de control întreprinse la nivelul unor unități precum abatoarele, în ceea ce privește materialele de start sau materiile prime, trebuie să includă elemente adecvate ale unui sistem de management al calității prin care să se asigure un nivel satisfăcător de pregătire a operatorului, trasabilitatea materialelor, control și consecvență. Astfel de măsuri pot fi extrase din surse externe BPF în vigoare la nivelul UE, dar este necesar să se demonstreze asigurarea unor niveluri echivalente de control.

4. Trebuie instituite măsuri de control al materialelor de start sau materiilor prime, care să prevină intervențiile care pot afecta calitatea materialelor sau care să ofere, cel puțin, dovezi ale desfășurării unor astfel de activități, pe parcursul trecerii acestora prin lanțul de producție și aprovizionare (circulația materialului între locurile de recoltare inițială, de purificare parțială și finală, locurile de depozitare, noduri de transport, puncte de colectare și brokeri). Detaliile referitoare la astfel de acorduri trebuie înregistrate în cadrul sistemului de trasabilitate; orice abatere trebuie înregistrată și investigată, cu luareamăsurilor care se impun.

5. Furnizorul de materie primă sau materiale de start trebuie auditat cu regularitate, în vederea verificării respectării obligației de control al materialelor la diferite etape de fabricație. Diferitele aspecte trebuie investigate în suficientă profunzime, în raport cu importanța acestora, care trebuie susținută cu documente complete, care să fie disponibile. Trebuie să existe, totodată, și sisteme care să asigure că se iau măsuri corective și preventive eficiente.

6. Celulele, țesuturile și organele destinate fabricării de medicamente pe bază de celule xenogene trebuie obținute numai de la animale crescute în captivitate (unități prevăzute cu barieră), special în acest scop; în niciun caz nu se utilizează celule, țesuturi și organe provenite de la animale sălbatice sau abatoare. În mod similar, nu trebuie utilizate țesuturi recoltate de la animale transgenice. Starea de sănătate a animalelor trebuie monitorizată și documentată.

7. Referitor la medicamentele pentru terapie celulară xenogenică, trebuie respectate recomandări adecvate referitoare la obținerea și testarea celulelor animale. Se face referire la Ghidul EMA³⁷ privind medicamentele pe bază de celule xenogene.

B2. PRODUSE ALERGENE

Materialele se pot obține prin extracție din surse naturale sau se pot fabrica prin tehnologia ADN-ului recombinant.

1. Materialele sursă trebuie descrise suficient de detaliat pentru a asigura uniformitatea aprovizionării acestora, furnizându-se, de exemplu, denumirea lor comună și cea științifică, originea, tipul, limitele contaminanților, metoda de recoltare. Cele provenite de la animale trebuie recoltate de la surse sănătoase. Pentru coloniile (de exemplu, acarieni, animale) utilizate pentru extragerea de alergeni, trebuie instituite controale adecvate de biosecuritate. Pentru reducerea la minimum a posibilității de deteriorare, alergenii trebuie stocați în condiții definite.
2. Etapele procesului de producție, inclusiv pre-tratarea, extracția, filtrarea, dializa, concentrarea sau liofilizarea trebuie descrise în detaliu și validate.
3. Trebuie descrise procesele de modificare în vederea fabricării de extracte alergenică modificate (de exemplu alergoizi, conjugați). Intermediarii din procesul de fabricație trebuie identificați și controlați.
4. Amestecurile de extracte alergenică trebuie preparate din extracte individuale din materiale sursă unice. Fiecare extract individual trebuie considerat o substanță activă.

³⁷ EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009

B3. IMUNOSERURI DE ORIGINE ANIMALĂ

1. Trebuie să se acorde atenție deosebită controlului antigenelor de origine biologică, pentru a asigura calitatea și uniformitatea acestora și absența agenților străini. Prepararea materialelor folosite pentru imunizarea animalelor sursă (de exemplu, antigene, purtători de haptene, adjuvanți, agenți de stabilizare), depozitarea acestor materiale imediat înainte de imunizare trebuie să se realizeze în conformitate cu proceduri documentate.
2. Imunizarea și programele de analize și de recoltare de sânge trebuie să fie conforme cu cele aprobate în autorizația pentru desfășurarea studiului clinic sau cu autorizația de punere pe piață.
3. Condițiile de fabricație pentru prepararea de sub-fragmente de anticorpi (de exemplu, Fab sau $F(ab')_2$) și orice modificări ulterioare trebuie să fie conforme cu parametrii validați și aprobați. În cazul în care astfel de enzime sunt formate din mai multe componente, trebuie asigurat caracterul uniform al acestora.

B4. VACCINURI

1. În cazul folosirii ouălor, trebuie asigurată starea de sănătate a tuturor colectivităților de găini utilizate în producția de ouă (indiferent dacă este vorba despre colectivități lipsite de agenți patogeni specificați sau despre colectivități sănătoase).
2. Integritatea recipientelor utilizate pentru depozitarea produselor intermediare și timpii de păstrare trebuie validați.
3. Recipientele care conțin produse inactivate nu trebuie deschise sau prelevate în zone care conțin agenți biologici vii.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

4. Ordinea de adăugare a ingredientelor active, adjuvanților și excipienților în cursul formulării unui produs intermediar sau final trebuie să respecte specificațiile.
5. În cazul în care, în fabricație sau testare, urmează să se utilizeze organisme cu nivel mai ridicat de siguranță biologică (de exemplu, tulpini de vaccin pandemic), trebuie instituite măsuri corespunzătoare de izolare. Astfel de măsuri trebuie aprobate de către autoritățile naționale corespunzătoare, iar documentele care atestă aprobarea trebuie să fie disponibile spre verificare.

B5. PRODUSE RECOMBINANTE

1. Pentru asigurarea unui produs uniform, cu un interval definit de impurități, în limitele capacității procesului în ceea ce privește reducerea la niveluri acceptabile, condițiile de proces trebuie menținute în parametri validați, în timpul creșterii celulare, al exprimării proteinei și al purificării acesteia. Tipul de celule utilizat în fabricație poate necesita luarea de măsuri suplimentare pentru asigurarea absenței virusurilor. În cazul fabricației care implică recoltări multiple, perioada de cultivare continuă trebuie să se încadreze în limitele specificate.
2. Procesele de purificare pentru îndepărtarea proteinelor nedorite din celula gazdă, a acizilor nucleici, glucidelor, virusurilor și altor impurități trebuie să se încadreze în limite validate definite.

B6. ANTICORPI MONOCLONALI

1. Anticorpii monoclonali pot fi fabricați din hibridoame murine ori umane sau prin tehnologia ADN-ului recombinant. Pentru asigurarea siguranței și calității medicamentului, trebuie instituite măsuri adecvate de control al diferitelor celule sursă (inclusiv celule nutritive, dacă este cazul) și al materialelor utilizate la stabilirea

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

hibridomului/liniei celulare. Menținerea acestora în limitele aprobate trebuie verificată. Trebuie să se acorde atenție deosebită absenței virusurilor. Pentru demonstrarea conformității, se pot folosi date provenite de la produsele fabricate la nivelul aceleiași platforme tehnologice.

2. Trebuie verificată menținerea în intervalul de limite aprobat a criteriilor care trebuie monitorizate la sfârșitul unui ciclu de fabricație și la oprirea anticipată a ciclurilor de fabricație.
3. Condițiile de fabricație pentru prepararea sub-fragmentelor de anticorpi (de exemplu, Fab, F (ab')₂, scFv) precum și modificările ulterioare (de exemplu, marcarea cu izotopi radioactivi, conjugarea, legarea chimică) trebuie să fie în concordanță cu parametrii validați.

B7. MEDICAMENTE DIN ANIMALE TRANSGENICE

Uniformitatea materialului de start provenit dintr-o sursă transgenică poate fi mai problematică decât în mod normal, în cazul surselor biotehnologice non-transgenice.

Prin urmare, crește necesitatea demonstrării consistenței serie de serie a medicamentului în toate privințele.

1. Pentru fabricația medicamentelor biologice se poate utiliza o serie de specii, care pot fi exprimate în fluidele organismului (de exemplu lapte), de unde se pot recolta și purifica. Animalele trebuie identificate în mod clar și unic, impunându-se elaborarea unor planuri de rezervă pentru cazurile de pierdere a markerului primar.
2. Modalitățile de adăpostire și îngrijire a animalelor trebuie definite astfel încât să reducă la minimum expunerea animalelor la agenți patogeni și zoonotici. Trebuie stabilite măsuri adecvate de protecție a mediului extern. Trebuie instituit un program de monitorizare a stării de sănătate și toate rezultatele trebuie documentate, cu investigarea oricărui incident și evaluarea impactului acestuia asupra păstrării animalului precum și asupra seriilor anterioare de produs. Trebuie să

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

se aibă grijă pentru a se asigura că produsele terapeutice utilizate pentru tratarea animalelor nu contaminatează produsul.

3. Genealogia animalelor fondatoare ale liniilor transgenice trebuie documentată până la animalele de producție. Dat fiind faptul că o linie transgenică derivă dintr-un singur animal fondator genetic, materialele provenite din linii transgenice diferite nu trebuie amestecate.
4. Condițiile în care se recoltează produsul trebuie să respecte termenii autorizației de punere pe piață sau ai autorizației pentru desfășurarea unui studiu clinic. Schema de recoltare și condițiile în care animalele pot fi scoase din fabricație trebuie realizate în conformitate cu proceduri aprobate și limite de acceptabilitate.

B8. MEDICAMENTE DIN PLANTE TRANSGENICE

Uniformitatea materialului de start provenit dintr-o sursă transgenică poate fi mai problematică decât în mod normal, în cazul surselor biotehnologice non-transgenice.

Prin urmare, crește necesitatea demonstrării consistenței serie de serie a medicamentului în toate privințele.

1. Pentru prevenirea contaminării băncilor transgenice primare și de lucru cu materii vegetale străine și agenți externi relevanți trebuie luate măsuri suplimentare față de cele prezentate în Partea A. Trebuie monitorizată stabilitatea genei la nivelul unui anumit număr de generații.
2. Plantele trebuie identificate în mod clar și unic. Trebuie verificată prezența la nivelul întregii culturi a caracteristicilor esențiale ale plantei, printre care starea de sănătate; pentru asigurarea uniformității randamentului de la o recoltă la alta, astfel de verificări trebuie realizate la intervale definite pe toată perioada de cultivare.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

3. Ori de câte ori posibil, trebuie definite măsuri de protecție a culturilor, astfel încât să se reducă la minimum expunerea la contaminarea cu agenți microbiologici și contaminarea încrucișată cu plante neînrudite.

Trebuie stabilite măsuri de prevenire a contaminării produsului cu materiale precum pesticidele și îngrășămintele. Trebuie elaborat un program de monitorizare și trebuie documentate toate rezultatele. Orice incident trebuie investigat și trebuie evaluat impactul acestuia asupra păstrării culturii în programul de fabricație.

4. Trebuie definite condițiile de scoatere a plantelor din fabricație. Pentru materiale (de exemplu, proteinele gazdă) trebuie stabilite limite de acceptare care pot interfera cu procesul de purificare. Trebuie verificată menținerea rezultatelor în limitele aprobate.

5. Trebuie documentate condițiile de mediu (temperatură, ploaie) care pot afecta atributele de calitate și producția proteinei recombinante de la momentul plantării, pe parcursul cultivării și până la recoltare și depozitarea intermediară a materiilor recoltate. La stabilirea unor astfel de criterii trebuie să se țină cont de principiile stabilite în cadrul unor documente precum „Ghidul de bună practică agricolă și de recoltare a materialelor de start de origine vegetală”³⁸ al Comitetului pentru medicamente din plante.

B9. MEDICAMENTE PENTRU TERAPIE GENICĂ

Definiția medicamentelor pentru terapie genică se poate găsi la punctul 2.1. din Partea IV a Anexei I la Directiva 2001/83/CE.

Există mai multe tipuri de medicamente pentru terapie genică (medicamente pentru terapie genică care conțin o secvență/secvențe de acid nucleic recombinant sau un organism/virus// organisme/virusuri modificate genetic și medicamentele pentru terapie genică care conțin celule modificate genetic), toate aflându-se în domeniul de aplicare al recomandărilor din prezenta secțiune. Pentru medicamentele pentru terapie genică pe bază de celule, pot fi aplicabile unele aspecte ale recomandărilor cuprinse în secțiunea B10 din partea B.

³⁸ Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

1. Deoarece celulele utilizate la fabricarea medicamentelor pentru terapie genică sunt obținute fie de la oameni (autologe sau alogene), fie de la animale (xenogene), există un posibil risc de contaminare cu agenți externi. Segregarea materialelor autologe obținute de la donatori infectați trebuie tratată cu atenție specială. Soliditatea măsurilor de control și de testare privitoare la aceste materiale de start, agenți crioprotectori, medii de cultură, celule și vectori trebuie să se bazeze pe principiile de management al riscului privind calitatea și să respecte termenii autorizației de punere pe piață sau ai autorizației de desfășurare a unui studiu clinic.

Liniile celulare stabilite, utilizate pentru fabricarea vectorului viral și măsurile de control și testare trebuie, la rândul lor, fundamentate pe principiile de management al riscului privind calitatea. Unde este cazul, trebuie folosite loturi de sămânță virală și sisteme de bănci de celule.

2. În cadrul demersului de elaborare a unei strategii globale de reducere la minimum a riscului, trebuie ținut cont de factori precum natura materialului genetic, tipul de vector (viral sau non-viral) și tipul de celule care influențează gama impurităților posibile, agenții externi și contaminările încrucișate. Proiectarea procesului, a localurilor și echipamentelor de fabricație și depozitare, a procedurilor de curățare și decontaminare, a modului de ambalare, etichetare și distribuție trebuie să se bazeze pe această strategie.
3. Fabricația și testarea medicamentelor pentru terapie genică ridică probleme specifice privind siguranța și calitatea produsului final, precum și probleme de siguranță pentru beneficiari și personalul implicat. Trebuie aplicată o abordare bazată pe risc privind operatorii, mediul de funcționare și siguranța pacienților, cu efectuarea controalelor bazate pe clasa de pericol biologic. Trebuie să se aplice măsurile de siguranță prevăzute de legislația locală și, dacă este cazul, cea internațională.
4. Personalul (inclusiv cel de control al calității și de întreținere) și fluxurile de materiale, inclusiv cele pentru depozitare și testare (de exemplu, materiale de start, probe prelevate în proces și din

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

produsul final, precum și probe de monitorizare a mediului), trebuie controlate pe baza principiilor de management al riscului privind calitatea, utilizând fluxuri unidirecționale, acolo unde este posibil.

Aceasta se va face ținând cont de circulația între zonele care conțin diferite organisme modificate genetic și zonele care conțin organisme nemodificate genetic.

5. Proiectarea localurilor și echipamentelor trebuie să aibă în vedere metodele speciale de curățare și decontaminare necesare pentru gama de organisme manipulate. Când se poate, programul de monitorizare a mediului trebuie completat cu metode de detectare a prezenței organismelor specifice cultivate.
6. În cazul utilizării de vectori cu replicare limitată, trebuie luate măsuri de prevenire a introducerii de virusuri de tip sălbatic, ceea ce poate duce la formarea de vectori recombinanți apti de replicare.
7. Trebuie elaborat un plan de urgență aplicabil în caz de emisii accidentale de organisme viabile, care să prevadă metode și proceduri pentru izolare, pentru protecția operatorilor, curățenie, decontaminare și reluarea utilizării în condiții de siguranță. Totodată, trebuie efectuată o evaluare a impactului asupra produselor și a altor materiale din zona afectată.
8. Localurile pentru fabricarea de vectori virali trebuie separate de alte zone prin măsuri specifice. Eficacitatea modalităților de separare trebuie demonstrată. Ori de câte ori este posibil, trebuie utilizate sisteme închise; trebuie să se prevină eliberarea de material viral, la prelevarea de probe suplimentare și transferuri.
9. Fabricarea simultană a diferitor vectori de terapie genică virală în aceeași zonă nu este acceptabilă. Fabricarea simultană de vectori non-virali în aceeași zonă trebuie controlată pe baza principiilor de management al riscului privind calitatea. Trebuie demonstrată eficacitatea procedurilor de trecere de la o campanie la alta.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

10. Trebuie să existe o descriere a fabricației de vectori și celule modificate genetic, suficient de detaliată pentru a asigura trasabilitatea produselor începând cu materialul de start (plasmide, genă de interes și secvențe reglatoare, bănci de celule și stocul de vectori virali sau non virali) și până la produsul finit.

11. Transportul produselor care conțin sau constau din OMG trebuie să respecte prevederile legislației corespunzătoare.

12. Transferului de gene *ex vivo* către celulele receptoare i se aplică următoarele considerente:
 - (a) trebuie să se desfășoare în localuri dedicate unor astfel de activități, prevăzute cu măsuri corespunzătoare de izolare.
 - (b) trebuie să existe măsuri (inclusiv considerentele menționate la punctul 10, Partea A) de reducere la minimum a potențialului de contaminare încrucișată și amestecare între celulele provenite de la pacienți diferiți, precum, de ex., utilizarea procedurilor de curățare validate. Utilizarea concomitentă de vectori virali diferiți trebuie să facă obiectul unor controale bazate pe principiile de management al riscului privind calitatea. Unii vectori virali (de exemplu, retro- sau lenti-virusuri) nu pot fi utilizați în procesul de fabricație a celulelor modificate genetic, înainte de a se dovedi absența vectorilor contaminanți capabili de replicare.
 - (c) să se respecte permanent cerințele de trasabilitate. Trebuie să existe o definiție clară a unei serii, pornind de la celula sursă la recipientul / recipientele cu produs final.
 - (d) trebuie documentate și testate proprietățile fizico-chimice ale produselor care folosesc mijloace non-biologice de transmitere a genei.

B10. MEDICAMENTE PENTRU TERAPIE CELULARĂ SOMATICĂ ȘI XENOGENĂ ȘI PRODUSE OBȚINUTE PRIN INGINERIE TISULARĂ

Definiția medicamentelor pentru terapie celulară somatică (TCS) se poate găsi la punctul 2.2. din Partea IV a Anexei I la Directiva 2001/83/CE.

Definiția medicamentului de inginerie tisulară este prevăzută la articolul 2, alineatul (1), litera (b) din Regulamentul (CE) 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr 726/2004.

Privitor la medicamentele bazate pe celule modificate genetic, neclasificate ca produse pentru terapie genică, se pot aplica unele aspecte ale recomandărilor cuprinse în secțiunea B9.

1. La fabricarea acestor medicamente trebuie folosite surse autorizate (de exemplu, medicamente autorizate sau dispozitive medicale marcate CE) de substanțe suplimentare (precum medicamente celulare, bio-molecule, biomateriale, suport tip „scaffold”, matrice), dacă acestea există.

2. În cazurile în care sunt implicate dispozitive (inclusiv dispozitive fabricate la comandă), incluse ca parte integrantă a unui medicament:
 - (a) pentru a evita modificarea proprietăților dispozitivului medical în timpul fabricării MTA, trebuie să existe un acord scris între fabricantul medicamentului și cel al dispozitivului, care să ofere suficiente informații privind dispozitivul medical. Acest acord trebuie să includă obligația de control al schimbărilor propuse a se opera asupra dispozitivului medical.
 - (b) acordul tehnic trebuie să prevadă și schimbul de informații cu privire la deviațiile apărute în fabricația dispozitivului medical.

3. Deoarece celulele somatice se pot obține fie de la oameni (autologe sau alogene), fie de la animale (xenogene), există un risc potențial de contaminare cu agenți externi. Segregarea materialelor autologe obținute de la donatori infectați trebuie tratată cu atenție specială.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

Soliditatea măsurilor de control și de testare privitoare la aceste materiale de pornire trebuie asigurată.

4. În situațiile în care sterilizarea produsului finit nu se poate realiza prin metode standard precum filtrarea, etapele de fabricație trebuie să se desfășoare în condiții aseptice.
5. La fiecare etapă de crioconservare trebuie acordată atenție deosebită respectării cerințelor specifice, ca, de exemplu, ritmul de schimbare a temperaturii în timpul congelării sau decongelării. Tipul de cameră de stocare, procesele de introducere în cameră și recuperare trebuie să reducă la minimum riscul de contaminare încrucișată, să mențină calitatea produselor și să faciliteze recuperarea corectă a acestora. Trebuie să existe proceduri documentate pentru manipularea și stocarea produselor cu markeri serologici pozitivi în condiții de siguranță.
6. Pentru a dovedi absența contaminării bacteriene și fungice și pentru a lua măsuri de detectare a organismelor dificile, testele de sterilitate trebuie să se desfășoare pe culturi sau bănci de celule lipsite de antibiotice.
7. Dacă este cazul, trebuie instituit un program de monitorizare a stabilității, cu probe de referință și de control în cantități care să permită efectuarea de analize suplimentare.

GLOSAR LA ANEXA 2

Glosarul cuprinde numai termenii utilizați în Anexa 2 și care necesită clarificări suplimentare. Se fac trimiteri încrucișate la definițiile deja prevăzute în alte documente legislative sau surse.

În plus față de termenii incluși în glosarul de față, se aplică și definițiile furnizate în Glosarul Ghidului BPF .

Adjuvant. Substanță biologică sau chimică care crește răspunsul imun împotriva unui antigen.

Alergoid. Alergen modificat chimic în vederea reducerii reactivității IgE.

Anticorpi. Proteine produse de limfocitele B care se leagă la antigeni specifici.

Anticorpii se pot împărți în două tipuri principale, pe baza diferențelor esențiale dintre metodele specifice de fabricație:

Anticorpi monoclonali – populație omogenă de anticorpi obținuți dintr-o singură clonă de limfocite sau prin tehnologie recombinantă, care se leagă la un singur epitop.

Anticorpi policlonali – proveniți dintr-o serie de clone de limfocite, produse la om și animale ca răspuns la epitopii de pe majoritatea moleculelor străine organismului („non-self”).

Antigene. Substanțe (de exemplu, toxine, proteine străine, bacterii, celule de țesut) capabile să inducă răspunsuri imune specifice.

Bancă de celule. Grup de recipiente adecvate, al căror conținut are compoziție uniformă, stocat în condiții definite. Fiecare recipient reprezintă o parte alicotă a unui singur amestec de celule.

Bancă de celule primară (BCP). Parte alicotă a unui singur amestec de celule, preparată în general dintr-o clonă de celule selectată, în condiții definite, distribuită în mai multe recipiente și stocată în anumite condiții definite. BCP se folosește pentru obținerea tuturor băncilor de celule de lucru.

Bancă transgenică primară. Vezi definiția BCP, dar cu aplicare la plante sau animale transgenice.

Bancă de celule de lucru (BCL). O rezervă omogenă de microorganisme sau celule, care sunt distribuite uniform în mai multe recipiente, provenind din BCP, care sunt păstrate astfel încât să se asigure stabilitatea acestora și pentru utilizare în fabricație.

Bancă transgenică de lucru. Vezi definiția BCL, dar cu aplicare la plante sau animale transgenice.

Încărcătură microbiană. Nivelul și tipul (de exemplu, inacceptabil sau acceptabil) de micro-organism prezent în materii prime, medii, substanțe biologice, produse intermediare sau finale. Este considerată contaminare în situația în care nivelul și/sau tipul de micro-organism prezent depășesc specificațiile.

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

Campanie de fabricație. Fabricarea într-o anumită perioadă de timp a unui grup succesiv de serii ale aceluiași produs/medicament, urmată de respectarea strictă a unor măsuri de control acceptate, înainte de trecerea la alt produs/medicament. Produsele nu sunt fabricate simultan, dar pot fi fabricate cu același echipament.

Celule somatice. Celule, altele decât celule reproducătoare (linie germinativă) care constituie organismul uman sau animal. Acestea pot fi celule vii somatice autologe (de la pacient), alogene (de la o altă persoană) sau xenogenice (de la animale), care au fost manipulate sau modificate „ex vivo”, pentru a fi administrate la om, în scop terapeutic, preventiv sau de diagnostic.

Celule nutritive. Celulele utilizate în co-cultură pentru menținerea celulelor stem pluripotente. În raport cu cultura de celule stem embrionare umane, printre straturile tipice cu rol nutritiv se pot enumera fibroblastele embrionare de șoarece sau fibroblastele embrionare umane tratate pentru prevenirea diviziunii.

Diseminare deliberată. Vezi articolul 2, alineatul (3) din Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 martie 2001 privind diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și de abrogare a Directivei 90/220/EEC²³.

Excipient. Vezi articolul 695, punctul 2² din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare.

Ex-vivo. Situația în care procedurile sunt efectuate pe țesuturi sau celule în afara organismului viu și reintroduse într-un organism viu.

Localuri pentru mai multe produse. Un local în care se fabrică, simultan sau „în campanie”, o gamă de substanțe și medicamente biologice diferite și în care echipamentele pot fi sau nu dedicate unor produse sau substanțe specifice.

Fără patogeni specificați (FPS). Materiale de origine animală (de ex. pui, embrioni sau culturi de celule) folosite pentru fabricația sau controlul calității medicamentelor biologice, provenite din grupuri de animale (de ex. turme sau cirezi) care nu conțin patogeni specificați. Astfel de turme sau cirezi se definesc ca fiind animale care împart un mediu comun și au îngrijitori proprii care nu au contact cu grupurile care conțin patogeni specificați.

Genă. Secvență de ADN care codifică o (sau mai multe) proteină(proteine).

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

Haptenă. Moleculă cu greutate moleculară mică, lipsită în sine de caracter antigenic, cu excepția cazului în care se conjugă cu o moleculă „purtătoare”.

Hibridom. Linie celulară imortalizată care secretă anticorpii doriți (monoclonali) și care este obținută, de obicei, prin fuziunea limfocitelor B cu celulele tumorale.

In-vivo. Proceduri efectuate la organisme vii.

Materii prime. Vezi Partea I a Anexei I la Directiva 2001/83/CE, litera 3.2.1.1.b., al patrulea paragraf.

Medicament biologic. Vezi Partea I a Anexei I la Directiva 2001/83/CE, litera 3.2.1.1.b., al treilea paragraf.

Monosepsis (axenic). Se referă la existența unui singur organism în cultură necontaminat cu nici un alt organism.

Nivel de Biosiguranță (NBS). Condiții de izolare necesare pentru manipularea în condiții de siguranță a unor organisme cu nivel diferit de pericolozitate, de la NBS 1 (nivelul cel mai redus de risc, cu probabilitate scăzută de provocare a unei boli la om) până la NBS 4 (nivelul cel mai ridicat de risc, care provoacă o boală gravă, cu probabilitate mare de răspândire, pentru care nu există modalități eficiente de profilaxie sau tratament).

Organism modificat genetic (OMG). Vezi articolul 2, alineatul (2) din Directiva 2001/18/CE.

Persoană responsabilă (PR). Persoana desemnată în conformitate cu art. 17 din Directiva 2004/23/CE.

Plasmidă. O plasmidă reprezintă un fragment de ADN care este prezent, de obicei, într-o celulă bacteriană, sub forma unei entități circulare, separată de cromozomul celulei; poate fi modificată prin tehnici de biologie moleculară, purificată din celula bacteriană și folosită pentru a-și transfera propriul ADN unei alte celule.

Procedură retrospectivă. Procedură documentată pentru urmărirea substanțelor active sau medicamentelor biologice care pot fi afectate negativ de utilizarea sau încorporarea de materiale de origine animală sau umană fie în momentul în care materialele respective nu trec testele de eliberare din cauza prezenței unui agent/unor agenți de

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

contaminare, fie când apar probleme legate de animalul sau persoana sursă.

Produx intermediar. Vezi definițiile în Glosarul Ghidului BPF și în Partea a II-a a Ghidului BPF.

Virus de sămânță primar. Vezi definiția BCP, dar cu aplicare la virusuri.

Virus de sămânță de lucru. Vezi definiția BCL, dar cu aplicare la virusuri.

Suport tip „scaffold”. Un suport, vehicul de livrare sau matrice care poate furniza structura pentru migrarea, legarea sau transportul celulelor și/sau al moleculelor bioactive sau poate facilita aceste operații.

Sistem închis. Se referă la situația în care substanța sau medicamentul nu este expusă/expus mediului imediat înconjurător în timpul fabricației.

Stoc de celule. Celule primare extinse la un anumit număr de celule spre împărțire în părți alicote și utilizate ca material de start pentru fabricarea unui număr limitat de serii ale unui medicament pe bază de celule.

Substanță activă. Vezi articolul 699, punctul 2 din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare.

Transgenic. Un organism care conține o genă străină în compoziția sa genetică normală, pentru exprimarea materiilor farmaceutice biologice.

Transfer de gene. Proces de transfer al unei gene în celule, care implică un sistem de exprimare conținut într-un sistem de livrare cunoscut sub denumirea de vector și care poate fi de origine virală sau non-virală. După transferul de gene, celulele modificate genetic sunt numite celule și *celule transduse*.

Utilizare în condiții de izolare. Vezi articolul 2, litera (c) din Directiva 2009/41/CE privind toate organismele modificate genetic.

Vector. Agent de transmitere, care transmite informația genetică de la o celulă sau un organism la alta/la altul. De ex. plasmide, lipozomi, virusuri.

Vector viral. Un vector provenit dintr-un virus și modificat prin intermediul tehnicilor de biologie moleculară, astfel încât să rețină unele (dar nu toate) dintre genele virusului parental; dacă sunt șterse genele

Anexa 2 – Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman

responsabile pentru capacitatea de replicare a virusului, vectorul devine incompetent pentru replicare.

Zonă. Ansamblu specific de încăperi dintr-o clădire, asociat fabricării unui singur produs sau mai multora, care dispune de o unitate comună de tratare a aerului.

Zoonoze. Boli ale animalelor care pot fi transmise la oameni.

ANEXA 3

FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Principiu

Fabricația medicamentelor radiofarmaceutice va fi făcută în conformitate cu principiile Bunei Practici de Fabricație pentru Medicamente Părțile I și II. Prezenta anexă face referire în mod special la unele practici care pot fi specifice medicamentelor radiofarmaceutice.

Nota i. Prepararea medicamentelor radiofarmaceutice în radiofarmacii (spitale sau anumite farmacii), utilizând generatoare și kituri cu autorizație de punere pe piață, nu face obiectul prezentului ghid, cu excepția situațiilor în care sunt cerințe naționale.

Nota ii. Conform reglementărilor privind protecția împotriva radiațiilor, trebuie să se asigure că orice expunere medicală este sub responsabilitatea clinică a medicului. În medicina nucleară pentru diagnostic și tratament trebuie să fie disponibil un expert în fizică medicală.

Nota iii. Prezenta anexă este de asemenea aplicabilă și produselor radiofarmaceutice utilizate în studii clinice.

Nota iv. Transportul produselor radiofarmaceutice și cerințele privind protecția împotriva radiațiilor sunt reglementate de Asociația Internațională pentru Energie Atomică (IAEA).

Nota v. Este recunoscut faptul că există metode acceptabile, altele decât cele descrise în prezenta anexă, care sunt capabile să îndeplinească principiile de asigurarea calității. Alte metode trebuie validate și trebuie să furnizeze un nivel de asigurare a calității cel puțin echivalent cu cel prezentat în această anexă.

Introducere

1. Fabricația și manipularea medicamentelor radiofarmaceutice sunt potențial periculoase. Nivelul riscului depinde în mod special de tipurile de radiații emise și de timpii de înjumătățire ai izotopilor radioactivi. O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii

Anexa 3 – Fabricația medicamentelor radiofarmaceutice

contaminării încrucișate, reținerii contaminanților radionuclizi și îndepărtării deșeurilor.

2. Datorită timpului lor de înjumătățire scurt, unele produse radiofarmaceutice sunt eliberate înainte de terminarea anumitor teste de control al calității. În acest caz, sunt esențiale descrierea detaliată a întregii proceduri de eliberare, incluzând responsabilitățile personalului implicat și evaluarea continuă a eficacității sistemului de asigurare a calității .
3. Prezentul ghid se aplică procedurilor de fabricație utilizate de fabricanții industriali, Centrele/Institutele Nucleare și centrele PET pentru producția și controlul calității următoarelor tipuri de produse:
 - Radiofarmaceutice
 - Radiofarmaceutice cu Emisie Pozitronică (PET)
 - Precursori radioactivi pentru producția de radiofarmaceutice
 - Generatori de radionuclizi

Tipul de fabricație	Ne-GMP*	GMP partea II & I incluzând anexele relevante			
Radiofarmaceutice	<i>Producție reactor/</i>	<i>Sinteză chimică</i>	<i>Etape de purificare</i>	<i>Procesare, formulare și distribuire</i>	<i>Preparare aseptică sau sterilizare finală</i>
Radiofarmaceutice PET	<i>ciclotron</i>				
Precursori radioactivi					
Generatori radionuclizi	<i>de Producție reactor/ ciclotron</i>	<i>Procesare</i>			

**Sistemul țintă și de transfer de la ciclotron la echipamentul de sinteză poate fi considerată ca prima etapă în fabricația substanței active.*

Anexa 3 – Fabricația medicamentelor radiofarmaceutice

4. Fabricantul medicamentului radiofarmaceutic final trebuie să descrie și să justifice etapele fabricației de substanță activă și ale medicamentului finit și BPF (partea I sau II) care se aplică pentru procesul/etapele de fabricație specifice.
5. Prepararea medicamentelor radiofarmaceutice implică respectarea reglementărilor privind protecția împotriva radiațiilor.
6. Medicamentele radiofarmaceutice pentru administrare parenterală trebuie să se conformeze cerințelor privind sterilitatea medicamentelor parenterale și, unde este relevant, condițiilor aseptice de lucru pentru fabricația de medicamente sterile, care sunt prevăzute de Ghidul de bună practică de fabricație, Anexa 1.
7. Specificațiile și procedurile de testare ale controlului calității pentru cele mai utilizate medicamente radiofarmaceutice sunt prevăzute în Farmacopeea Europeană sau în autorizația de punere pe piață.

Studii clinice

8. Produsele radiofarmaceutice care se intenționează a fi utilizate în studii clinice ca medicamente pentru investigație clinică trebuie în plus, să fie fabricate în acord cu principiile din Ghidul de bună practică de fabricație, Anexa 13.

Asigurarea calității

9. Asigurarea calității este de o importanță și mai mare în fabricația produselor radiofarmaceutice, aceasta datorându-se caracteristicilor lor particulare, volumelor mici și, în anumite circumstanțe, necesității administrării produsului înainte ca testarea să fie completă.
10. Ca în cazul tuturor medicamentelor, acestea trebuie protejate împotriva contaminării și contaminării încrucișate. Mediul și operatorii trebuie de asemenea protejați împotriva radiațiilor. Aceasta înseamnă

că rolul unui sistem de asigurarea calității eficient este de cea mai mare importanță.

11. Este important ca datele obținute prin monitorizarea localurilor și proceselor să fie riguros înregistrate și evaluate ca parte a procesului de eliberare.
12. Principiile calificării și validării trebuie aplicate fabricației de produse radiofarmaceutice și conceptul de management al riscului în domeniul calității trebuie să fie folosit pentru determinarea gradului de calificare/validare focalizat atât asupra BPF cât și asupra protecției împotriva radiațiilor.

Personal

13. Toate operațiile de fabricație trebuie efectuate de personal care are competențe suplimentare în protecția împotriva radiațiilor. Personalul implicat în producție, control analitic și eliberarea produselor radiofarmaceutice trebuie să fie instruit adecvat în aspecte de management al calității specifice acestui tip de produse. Persoana calificată trebuie să dețină întreaga responsabilitate privind eliberarea produselor.
14. Întregul personal (inclusiv cel implicat în curățenie și întreținere), angajat în zonele unde sunt fabricate produse radioactive trebuie să primească o instruire suplimentară, adaptată acestei clase de produse.
15. Atunci când facilitățile de producție sunt comune cu instituții de cercetare, personalul implicat în cercetare trebuie instruit adecvat cu privire la reglementările BPF iar Asigurarea Calității trebuie să revizuiască și să aprobe activitățile de cercetare pentru a se asigura că acestea nu pun nicio problemă fabricației produselor radiofarmaceutice.

Localuri și echipamente

Generalități

16. Produsele radioactive trebuie să fie fabricate și controlate în zone controlate (din punct de vedere al mediului și al radioactivității). Toate etapele de fabricație trebuie să se desfășoare în facilități închise dedicate pentru medicamente radiofarmaceutice.
17. Trebuie stabilite și implementate măsuri pentru a preveni contaminarea încrucișată provenită de la personal, materiale, radionuclizi etc. Când este necesar, trebuie utilizate echipamente închise. Atunci când se utilizează un echipament deschis sau dacă echipamentul se deschide, trebuie luate precauții pentru a micșora riscul de contaminare. Evaluarea riscului trebuie să demonstreze că nivelul propus de curățenie al mediului este adecvat tipului de produs care se fabrică.
18. Accesul în zonele de fabricație trebuie să se facă printr-o zonă de echipare iar accesul trebuie restricționat la personalul autorizat.
19. Stațiile de lucru și mediul lor înconjurător trebuie monitorizate în ceea ce privește radioactivitatea, numărul de particule și calitatea microbiologică așa cum s-a stabilit în timpul calificării performanței (CP).
20. Programele de întreținere preventivă, calibrare și calificare trebuie realizate astfel încât să se asigure că toate facilitățile și echipamentele utilizate în fabricația produselor radiofarmaceutice sunt corespunzătoare și calificate. Aceste activități trebuie efectuate de personal competent și trebuie păstrate înregistrări și registre.
21. Trebuie luate precauții pentru a se evita contaminarea radioactivă în cadrul facilităților. Trebuie stabilite controale adecvate pentru a se detecta orice contaminare radioactivă fie direct prin utilizarea unor detectori de radiații fie indirect prin intermediul unui test de rutină folosind prelevarea cu tampoane.

22. Echipamentele trebuie astfel contruite încât suprafețele care vin în contact cu produsul să nu fie reactive, aditive sau absorbante, astfel încât să nu altereze calitatea medicamentului radiofarmaceutic.
23. Trebuie evitată recircularea aerului extras din zonele în care sunt manipulate produse radioactive, cu excepția situațiilor justificate. Gurile de ieșire a aerului trebuie astfel proiectate pentru a micșora contaminarea mediului cu particule și gaze radioactive și trebuie luate măsuri adecvate pentru a proteja zonele controlate de contaminare cu particule și contaminare microbiologică.
24. În scopul reținerii particulelor radioactive poate fi necesar ca presiunea aerului să fie mai joasă acolo unde sunt expuse produsele, față de zonele înconjurătoare. Totuși, este chiar mai necesar să se protejeze produsul față de contaminarea înconjurătoare. Acest lucru poate fi realizat de exemplu utilizând tehnologia barierei sau sasuri care funcționează prin depresurizare.

Fabricația de sterile

25. Medicamentele radiofarmaceutice sterile se împart în două categorii: cele fabricate pe cale aseptică și cele sterilizate final. Facilitatea trebuie să aibă un nivel de curățenie a mediului adecvat tipului de operații efectuate. În cazul medicamentelor sterile, zona de lucru unde produsele sau recipientele pot fi expuse trebuie să corespundă cerințelor de mediu descrise în Anexa referitoare la medicamentele sterile.
26. Pentru fabricația medicamentelor radiofarmaceutice, se poate realiza o evaluare a riscului pentru a determina diferențele de presiune necesare, direcția fluxului de aer și calitatea aerului.
27. În cazul utilizării unor sisteme închise automate (sinteză chimică, purificare, filtrare sterilizantă) este adecvat un mediu de clasă C (în mod obișnuit „celule fierbinți”). Celule fierbinți trebuie să aibă un grad ridicat de curățenie a aerului, cu alimentare de aer filtrat atunci când

sunt închise. Activitățile aseptice trebuie efectuate într-o zonă de clasă A.

28. Înainte de începerea fabricației, asamblarea echipamentului sterilizat și a consumabilelor (tuburi, filtre sterilizante flacoane sterilizate și închise) trebuie efectuat în condiții aseptice.

Documentație

29. Toate documentele referitoare la fabricația medicamentelor radiofarmaceutice trebuie pregătite, verificate, aprobate și distribuite conform procedurilor scrise.
30. Trebuie stabilite și documentate specificații pentru materii prime, materiale de etichetare și ambalare, intermediari critici și radiofarmaceutice finite. De asemenea, trebuie să existe specificații pentru orice articole critice utilizate în procesul de fabricație, cum ar fi adjuvanții de proces, garniturile, kiturile de filtrare sterilizantă care ar putea avea un impact critic asupra calității.
31. Trebuie stabilite criteriile de acceptare pentru medicamentele radiofarmaceutice, incluzând criteriile pentru eliberare și specificații la sfârșitul perioadei de valabilitate (exemple: identitate chimică a izotopului, concentrație radioactivă, puritate și activitate specifică).
32. Înregistrările privind utilizarea echipamentului major, curățare, sanitizare sau sterilizare și întreținere trebuie să indice numele produsului și numărul seriei, unde este cazul, în plus față de dată și timp și semnăturile persoanelor implicate în activitate.
33. Înregistrările trebuie păstrate cel puțin 3 ani, cu excepția situațiilor în care legislația națională prevede altă perioadă.

Fabricația

34. Trebuie evitată fabricația diferitelor produse radioactive în aceeași zonă de lucru (de ex. celule fierbinți, unități LAF) în același timp, în scopul reducerii la minim a riscului contaminării încrucișate radioactive sau a amestecării.
35. Trebuie acordată o atenție specială validării, inclusiv validării sistemelor computerizate care trebuie efectuată în acord cu anexa 11. Procesele de fabricație noi trebuie validate prospectiv.
36. Înainte sau în timpul validării trebuie în mod normal identificați parametrii critici și trebuie definite limitele necesare pentru reproductibilitatea operației.
37. Având în vedere necesitatea protecției împotriva radiațiilor și păstrării sterilității filtrului, pentru produsele divizate pe cale aseptică, trebuie efectuată testarea integrității membranei filtrului.
38. Din cauza expunerii la radiații este acceptabil ca cea mai mare parte a etichetării recipientului direct să fie făcută înainte de fabricație. Flacoanele sterile goale închise pot fi etichetate cu informații parțiale înainte de umplere cu condiția ca această operație să nu compromită sterilitatea sau să prevină controlul vizual al flaconului umplut.

Controlul calității

39. Este necesar ca unele produse radiofarmaceutice să fie distribuite sau utilizate pe baza unei evaluări a documentației seriei și înainte ca toate testele chimice și microbiologice să fie finalizate.

Eliberarea produselor radiofarmaceutice poate fi efectuată în două sau mai multe etape, înainte și după testarea analitică completă, în baza:

- a) evaluării de către o persoană desemnată a înregistrărilor procesării seriei, care trebuie să acopere condițiile de producție și testarea

Anexa 3 – Fabricația medicamentelor radiofarmaceutice

analitică efectuată până la acel punct, înainte ca transportul produsului radiofarmaceutic în carantină să fie permis către departamentul clinic.

b) evaluării datelor analitice finale, care asigură că toate deviațiile de la procedurile normale sunt documentate, justificate și eliberate corespunzător înainte de certificarea de către Persoana Calificată (PC).

Atunci când rezultatele testărilor nu sunt disponibile înainte de utilizarea produsului, PC trebuie să certifice condiționat produsul înainte de a fi utilizat și trebuie să certifice final produsul după ce se obțin toate rezultatele testărilor.

40. Majoritatea produselor radiofarmaceutice se utilizează într-o perioadă scurtă de timp iar perioada de valabilitate referitoare la radioactivitate trebuie clar precizată.
41. Produsele radiofarmaceutice cu radionuclizi cu perioadă de înjumătățire lungă trebuie testate pentru a dovedi că îndeplinesc criteriile de acceptare relevante înainte de eliberarea și certificarea seriei de către PC.
42. Înainte ca testarea să fie efectuată, probele pot fi depozitate pentru a permite dezintegrarea radioactivității. Toate testele, inclusiv testul de sterilitate trebuie efectuate cât de repede posibil.
43. Trebuie stabilită o procedură scrisă care detaliază evaluarea datelor de fabricație și analitice care trebuie luate în considerare înainte ca seria să fie 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 deșeuri radioactive.

Anexa 3 – Fabricația medicamentelor radiofarmaceutice

45. O procedură trebuie să descrie măsurile pe care PC trebuie să le ia dacă după expediție și înainte de expirare se obțin rezultate nesatisfăcătoare ale testărilor (în afara specificației). Astfel de evenimente trebuie investigate pentru a include acțiunile corective și preventive relevante care trebuie luate pentru a preîntâmpina evenimente viitoare. Acest proces trebuie documentat.
46. Dacă este necesar, trebuie furnizate informații persoanelor responsabile cu partea clinică. Pentru a facilita acest lucru, trebuie implementat pentru produsele radiofarmaceutice un sistem de trasabilitate.
47. Trebuie să existe un sistem de verificare a calității materiilor prime. Aprobarea furnizorilor trebuie să includă o evaluare care să asigure suficientă siguranță că materialul îndeplinește în mod consistent specificațiile. Materiile prime, materialele de ambalare și substanțele ajutătoare critice pentru proces trebuie să fie achiziționate de la furnizori aprobați.

Probe de referință și contraprobe

48. Pentru produsele radiofarmaceutice, trebuie păstrate suficiente probe din fiecare serie de produs vrac, cel puțin șase luni de la data de expirare a medicamentului finit, cu excepția situațiilor justificate, evaluând riscul.
49. Probe din materiile prime, altele decât solvenți, gaze și apă trebuie păstrate cel puțin doi ani după eliberarea produsului. Această perioadă poate fi scurtată dacă perioada stabilității materialului așa cum este indicată de specificațiile relevante este mai scurtă.
50. Alte condiții pot fi definite printr-un acord cu autoritatea competentă pentru prelevarea și păstrarea materiilor prime și produselor fabricate individual sau în cantități mici sau atunci când depozitarea lor poate ridica probleme speciale.

Distribuția

51. Distribuția produsului finit în condiții controlate, înainte ca toate rezultatele testelor să fie disponibile, este acceptabilă pentru produsele radiofarmaceutice, cu condiția ca produsul să nu fie administrat de instituția care îl primește până când rezultatele corespunzătoare ale testării nu au fost primite și evaluate de o persoană desemnată.

Glosar

Preparare: manipularea și etichetarea kiturilor cu radionuclid extras din generatoare sau precursori radioactivi într-un spital. Kiturile, generatoarele sau precursorii trebuie să aibă o autorizație de punere pe piață.

Fabricație: producția, controlul calității, eliberarea și livrarea medicamentelor radiofarmaceutice plecând de la substanța activă și materiile prime.

Celule fierbinți: puncte de lucru protejate pentru fabricația și manipularea materialelor radioactive. Celulele fierbinți nu sunt în mod necesar proiectate ca un izolator.

Persoană calificată: PC așa cum este ea descrisă în Legea 95/2006. Responsabilitățile PC sunt prevăzute în anexa 16.

ANEXA 4

**FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR, ALTELE DECÂT
CELE IMUNOLOGICE***

* Neadoptată ca parte a prezentului ghid

ANEXA 5

FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR IMUNOLOGICE DE UZ VETERINAR*

* Neadoptată ca parte a prezentului ghid

ANEXA 6

FABRICAȚIA GAZELOR MEDICINALE

Principiu

Gazele care se încadrează la definiția medicamentului din Legea 95/2006, Titlul XVIII-Medicamentul (numite în continuare gaze medicinale) fac obiectul cerințelor prevăzute de această lege, inclusiv cele referitoare la fabricație. În acest sens, această anexă se referă la fabricația substanțelor active gaze și a gazelor medicinale.

Delimitarea dintre fabricația de substanțe active și cea de medicamente trebuie clar definită în fiecare dosar de Autorizație de punere pe piață. În mod normal, etapele de producție și de purificare a gazului fac parte din domeniul de fabricație al substanțelor active. Gazele fac parte din domeniul farmaceutic de la prima depozitare a gazului care se intenționează a fi astfel utilizat.

Fabricația substanțelor active gaze trebuie să se conformeze Cerințelor de Bază din acest ghid (Partea II), părții relevante din această Anexă, precum și altor Anexe ale ghidului dacă sunt relevante.

Fabricația gazelor trebuie să se conformeze Cerințelor de Bază (Partea I), părții relevante din această Anexă, precum și altor Anexe ale ghidului dacă sunt relevante.

În cazurile excepționale ale proceselor continui, când nu este posibilă o depozitare intermediară a gazului între fabricația substanței active și fabricația medicamentului, întregul proces (de la materiile prime ale substanței active până la medicamentul finit) trebuie considerat ca făcând parte din domeniul farmaceutic. Acest lucru trebuie clar precizat în dosarul de Autorizare de punere pe piață.

Anexa nu acoperă fabricația și manipularea gazelor medicinale în spitale cu excepția situațiilor în care acest lucru se consideră a fi fabricație sau preparare industrială. Totuși, părți relevante din prezenta anexă pot fi folosite ca bază pentru astfel de activități.

Fabricația substanțelor active gaze

Substanțele active gaze pot fi obținute prin sinteză chimică sau din resurse naturale, urmate de etape de purificare dacă este necesar (de exemplu într-o fabrică de separare a aerului).

1. Procesele care corespund acestor 2 metode de fabricație a substanțelor active gaze trebuie să se conformeze Părții II din Cerințele de Bază.

Totuși:

- (a) cerințele referitoare la materiile prime pentru substanțe active (Partea II Capitolul 7) nu se aplică fabricației substanțelor active gaze prin separarea aerului (totuși fabricantul trebuie să se asigure că, calitatea aerului ambiental este adecvată procesului stabilit și orice schimbări în calitatea aerului ambiental nu afectează calitatea substanței active gaz);
 - (b) cerințele referitoare la studiile de stabilitate continuă (Partea II 11.5), care sunt utilizate pentru a confirma condițiile de depozitare și datele de expirare/retestare (Partea II 11.6) nu sunt aplicabile în cazul în care studiile de stabilitate inițiale au fost înlocuite de date bibliografice (a se vedea Nota de Îndrumare CPMP/QWP/1719/00); și
 - (c) cerințele referitoare la probe de referință/contraprobe (Partea II 11.7) nu se aplică substanțelor active gaze, dacă nu se specifică altfel.
2. Producerea de substanțe active gaze prin intermediul unui proces continuu (de ex. separarea aerului) trebuie monitorizată continuu în ceea ce privește calitatea. Rezultatele acestei monitorizări trebuie păstrate într-un asemenea mod încât să permită evaluarea tendințelor.
3. În plus:
 - (a) transferurile și livrările de substanțe active gaze în vrac trebuie să respecte aceleași cerințe ca cele menționate mai jos pentru gazele medicinale (19 până la 21 din această Anexă);
 - (b) umplerea substanțelor active gaze în butelii sau în rezervoare criogenice mobile trebuie să respecte aceleași cerințe ca și cele

menționate mai jos pentru gazele medicinale (22 până la 37 din această Anexă) precum și pe cele din Partea II Capitolul 9.

Fabricația gazelor medicinale

Fabricația gazelor medicinale este efectuată în general în sistem închis. În consecință, contaminarea produsului de către mediul înconjurător este minimă. Totuși, poate apărea un risc de contaminare (sau contaminare încrucișată cu alte gaze), în special din cauza reutilizării recipientelor.

4. Cerințele care se aplică buteliilor trebuie să se aplice de asemenea și grupurilor de butelii (cu excepția depozitării și transportului acoperite).

Personal

5. Întreg personalul implicat în fabricația și distribuția gazelor medicinale trebuie să fie instruit în ceea ce privește BPF relevantă pentru aceste tipuri de produse. Ei trebuie să fie conștienți de aspectele cu importanță critică și de posibilele pericole pentru pacienți provenite de la aceste produse. Programele de instruire trebuie să includă șoferii de camioane și cisterne.
6. Personalul subcontractorilor care ar putea influența calitatea gazului medicinal (cum ar fi personalul răspunzător de butelii sau valve) trebuie instruit în mod adecvat.

Localuri și echipamente

Localuri

7. Buteliile și rezervoarele criogenice mobile trebuie verificate, umplute și depozitate într-o zonă separată de gazele nemedicinale, iar între aceste două zone nu trebuie să existe schimb de butelii/rezervoare criogenice mobile. Totuși, poate fi acceptată verificarea, prepararea, umplerea și depozitarea altor gaze în aceleași zone, cu condiția ca acestea să se încadreze în specificațiile gazelor medicinale iar operațiile de fabricație să fie efectuate în acord cu standardele BPF.
8. Localurile trebuie să ofere spațiu suficient pentru operațiile de fabricație, testare și depozitare, pentru a evita riscul amestecării. Localurile trebuie să fie proiectate pentru a a sigura:

- a. zone separate, marcate pentru gaze diferite;
- b. identificarea clară și separarea buteliilor/rezervoarelor criogenice mobile aflate în diferite stadii ale procesării (de ex. „în așteptare pentru verificare”, „în așteptare pentru umplere”, „în carantină”, „aprobat”, „respins”, „pregătit pentru livrare”).

Metoda folosită pentru a realiza aceste diverse nivele de separare, va depinde de tipul, durata și complexitatea tuturor operațiilor. Pot fi folosite zone marcate pe pardoseală, pereți despărțitori, bariere, semne și etichete sau alte mijloace corespunzătoare.

9. După sortare sau întreținere, buteliile/rezervoarele criogenice pentru acasă goale, precum și buteliile/rezervoarele criogenice pentru acasă umplute trebuie depozitate acoperit, protejate de condiții de vreme nefavorabilă.
Buteliile/rezervoarele criogenice mobile trebuie depozitate în asemenea mod încât să fie livrate curate, compatibile cu mediul în care vor fi utilizate.
10. Trebuie asigurate condiții specifice de depozitare conform cerințelor din autorizația de punere pe piață (de ex. pentru amestecuri de gaze în care fazele se separă în caz de îngheț).

Echipamente

11. Echipamentele trebuie proiectate pentru a asigura că gazul corect este umplut în recipientul corect. În mod normal, nu trebuie să existe interconexiuni între conductele transportoare de gaze diferite. Dacă sunt necesare interconexiuni (de ex. echipament de umplere pentru amestecuri), calificarea trebuie să asigure că nu există nici un risc de contaminare încrucișată între diferitele gaze. În plus, dispozitivele de umplere simultană trebuie să fie prevăzute cu conexiuni specifice. Aceste conexiuni pot face subiectul standardelor naționale sau internaționale. Utilizarea în același loc de umplere a unor conexiuni care îndeplinesc standarde diferite trebuie controlată cu grijă, ca și utilizarea de adaptoare necesare în unele situații pentru a ocoli sistemele de conexiune specifice umplerii.
12. Tancurile și cisternele trebuie dedicate unei singure calități definite de gaz. Totuși, gazele medicinale pot fi depozitate sau transportate în aceleași tancuri, alte recipient utilizate pentru depozitarea intermediară sau cisterne ca și același gaz nemedicinal, cu condiția

ca, calitatea acestuia din urmă să fie cel puțin egală cu cea a gazului medicinal și ca standardele BPF să fie menținute. În asemenea cazuri trebuie realizat și documentat managementul riscului cu privire la calitate.

13. Un sistem comun de aprovizionare a dispozitivelor de umplere pentru gazele medicinale și ne-medicinale este acceptabil numai dacă există o metodă validată pentru a preveni întoarcerea gazului din linia de gaz nemedicinal în linia de gaz medicinal.
14. Dispozitivele de umplere trebuie să fie dedicate unui singur gaz medicinal sau unui anumit amestec de gaze medicinale. În cazuri excepționale, umplerea gazelor utilizate în alte scopuri medicale poate fi acceptabilă prin dispozitivele de umplere dedicate gazelor medicinale, dacă este justificată și efectuată controlat. În asemenea cazuri, calitatea gazului nemedicinal trebuie să fie cel puțin egală cu cerințele de calitate pentru gazul medicinal iar standardele BPF trebuie menținute. Umplerea trebuie realizată în campanii.
15. Operațiile de reparații și întreținere (inclusiv curățarea și purjarea) ale echipamentului nu trebuie să afecteze advers calitatea gazelor medicinale. În mod special, procedurile trebuie să descrie măsurile care trebuie luate după operațiile de reparații și întreținere care implică breșe în integritatea sistemului. În mod specific trebuie demonstrat că echipamentul este liber de orice contaminare care ar putea afecta în mod advers calitatea produsului finit înainte de eliberarea pentru utilizare. Trebuie păstrate înregistrări.
16. O procedură trebuie să descrie măsurile care trebuie luate atunci când o cisternă se reîntoarce pentru a fi utilizată la gazele medicinale (după transportul de gaz nemedicinal în condițiile menționate la punctul 12 sau după operații de întreținere). Aceasta ar trebui să includă testarea analitică.

4. Documentație

17. Datele incluse în înregistrările pentru fiecare serie de butelii/rezervoare criogenice mobile trebuie să asigure că fiecare recipient umplut poate fi urmărit din punct de vedere al aspectelor semnificative ale operațiilor de umplere relevante. După caz, trebuie introduse următoarele:
 - (a) numele produsului;
 - (b) numărul de serie;

- (c) data și ora operației de umplere;
 - (d) identificarea persoanei(persoanelor) care efectuează fiecare etapă importantă (de ex. eliberarea liniei, recepția, pregătire înainte de umplere etc.);
 - (e) referință (referințe) pentru gazul (gazele) utilizat (utilizate) pentru operațiile de umplere așa cum se face referire la punctul 22, inclusiv statutul;
 - (f) echipamentul folosit (de ex. dispozitivul de umplere);
 - (g) cantitatea buteliilor/rezervoarelor criogenice mobile înainte de umplere, incluzând referiri la identificarea individuală și capacitatea (capacitățile) de apă;
 - (h) operațiile efectuate înainte de umplere (a se vedea punctul 30);
 - (i) parametrii cheie necesari pentru a asigura umplerea corectă în condiții standard;
 - (j) rezultatele verificărilor adecvate care asigură că buteliile/rezervoarele criogenice mobile au fost umplute;
 - (k) un model al etichetei fiecărei serii;
 - (l) specificația produsului finit și rezultatele testelor de control al calității (inclusiv referire la statutul calibrării echipamentului de testare);
 - (m) cantitatea de butelii/rezervoare criogenice mobile respinse, cu referire la identificarea individuală și la motivele respingerii;
 - (n) detalii cu privire la orice probleme sau evenimente neobișnuite și autorizația semnată pentru orice deviație de la instrucțiunile de umplere; și
 - (o) certificarea de către Persoana Calificată, data și semnătura.
18. Trebuie păstrate înregistrări pentru fiecare serie de gaz care se intenționează a fi livrată în tancuri de spital. Aceste înregistrări trebuie să includă, după caz, următoarele (ceea ce trebuie înregistrat poate să depindă și de legislația locală):
- (a) numele produsului;
 - (b) numărul de serie;
 - (c) referință la identificarea tancului cisternei în care seria este certificată;
 - (d) data și ora operației de umplere;
 - (e) identificarea persoanei (persoanelor) care au efectuat umplerea tancului (cisternei);
 - (f) referință la cisterna (tancul) din care s-a efectuat umplerea, referință la sursa de gaz după caz;
 - (g) detalii relevante cu privire la operația de umplere;

- (h) specificația produsului finit și rezultatele testelor de control al calității (inclusiv referire la statutul calibrării echipamentului de testare);
- (i) detalii cu privire la orice probleme sau evenimente neobișnuite și autorizația semnată pentru orice deviație de la instrucțiunile de umplere; și
- (j) certificarea de către Persoana Calificată, data și semnătura.

Producție

Transferuri și livrări de gaze criogenice și lichefiate

19. Transferurile de gaze criogenice și lichefiate din depozitul primar, inclusiv controalele înainte de transferuri, trebuie să se facă în acord cu proceduri validate proiectate pentru a evita posibilitatea de contaminare. Conductele de transfer trebuie să fie echipate cu valve anti-retur sau alte alternative adecvate. Conexiunile flexibile, furtunele de cuplare și conectoarele trebuie curățate cu gazul relevant înainte de utilizare.
20. Furtunele de transfer utilizate pentru umplerea tancurilor și cisternelor trebuie echipate cu conexiuni specifice pe produs. Utilizarea de adaptoare care permit conectarea tancurilor și cisternelor nededicate aceluiași gaze trebuie controlate adecvat.
21. Livrări de gaz pot fi adăugate în tancuri care conțin gaz de aceeași calitate definită cu condiția ca o probă să fie testată pentru a asigura calitatea acceptabilă a gazului umplut. Această probă poate fi luată fie din gazul care trebuie umplut fie din tanc după umplere.

Notă: A se vedea aranjamentele specificate la punctul 42 pentru umplerea tancurilor păstrate de clienți la sediul lor.

Umplerea și etichetarea buteliilor și rezervoarelor criogenice mobile

22. Înainte de umplerea buteliilor și a rezervoarelor criogenice mobile, seria (seriile) trebuie determinată (determinate), controlată (controlate) în acord cu specificațiile și aprobată (aprobate) pentru umplere.
23. În cazul proceselor continue ca cele menționate în "Principiu", trebuie să existe controale interfazice adecvate pentru a asigura conformitatea gazului cu specificațiile.

24. Buteliile, rezervoarele criogenice mobile și valvele trebuie să fie conforme cu specificațiile tehnice adecvate și cu orice cerințe relevante din Autorizația de punere pe piață. Trebuie să fie dedicate unui singur gaz medicinal sau unui anumit amestec de gaze medicinale. Buteliile trebuie codate color în conformitate cu standardele relevante. De preferință trebuie să aibă valve de retenție a presiunii minime cu mecanisme anti-retur pentru a asigura o protecție adecvată împotriva contaminării.
25. Buteliile, rezervoarele criogenice mobile și valvele trebuie verificate înainte de prima utilizare în producție și trebuie menținute adecvat. Atunci când se utilizează dispozitive medicale marcate CE, întreținerea trebuie să se facă conform instrucțiunilor fabricantului dispozitivului medical.
26. Operațiile de verificare și întreținere nu trebuie să afecteze calitatea și siguranța medicamentului. Apa utilizată pentru testarea presiunii hidrostatice la butelii trebuie să aibă cel puțin calitatea apei potabile.
27. Ca parte a operațiilor de verificare și întreținere, buteliile trebuie să fie inspectate vizual înainte de montarea valvei, pentru a asigura lipsa contaminării cu apă sau cu alți contaminanți. Acest lucru trebuie făcut:
 - atunci când sunt noi și introduse în circuitul gazelor medicinale;
 - ca urmare a unui test de presiune hidrostatică obligatoriu sau a unui test echivalent atunci când valva este îndepărtată;
 - ori de câte ori valva este înlocuită.

După montare, valva trebuie păstrată închisă pentru a preveni pătrunderea contaminanților în butelie. Dacă există vre-un dubiu cu privire la condiția internă a buteliei, valva trebuie îndepărtată iar butelia trebuie inspectată intern pentru a asigura că nu a fost contaminată.

28. Operațiile de întreținere și reparații ale buteliilor, rezervoarelor criogenice mobile și valvelor sunt responsabilitatea fabricantului de medicament. Dacă sunt subcontractate, trebuie efectuate numai de subcontractori aprobați și trebuie stabilite contracte, inclusiv acorduri tehnice. Subcontractorii trebuie auditați pentru a asigura păstrarea unor standarde adecvate.

29. Trebuie să existe un sistem care să asigure trasabilitatea buteliilor, rezervoarelor criogenice mobile și a valvelor.
30. Verificările care trebuie efectuate înainte de umplere trebuie să includă:
- (a) în cazul buteliilor, o verificare efectuată conform procedurilor definite, care să asigure că există o presiune reziduală pozitivă în fiecare butelie;
 - dacă butelia are o valvă de retenție a unei presiuni minime, atunci când nu există nici un semnal care să indice că există o presiune reziduală pozitivă, trebuie verificată corecta funcționare a valvei și, dacă valva se dovedește a nu funcționa corect, butelia trebuie trimisă la întreținere,
 - dacă butelia nu are o valvă de retenție a unei presiuni minime, atunci când nu există nici o presiune reziduală, butelia trebuie îndepărtată pentru măsuri suplimentare care să asigure că nu este contaminată cu apă sau alți contaminanți; măsurile suplimentare pot fi o inspecție vizuală internă urmată de curățare conform metodei validate;
 - (b) o verificare care să asigure că toate etichetele seriilor anterioare au fost îndepărtate;
 - (c) o verificare că toate etichetele de produs deteriorate au fost îndepărtate și înlocuite;
 - (d) o inspecție vizuală externă a fiecărei butelii, rezervor criogenic mobil și valve pentru zgârieturi, urme de sudură, resturi, alte deteriorări și contaminare cu ulei sau grăsime; dacă este necesar trebuie efectuată curățarea;
 - (e) o verificare că fiecare conexiune a unei butelii sau rezervor criogenic mobil este de tipul corect pentru gazul specific implicat;
 - (f) o verificare a datei următorului test al valvei (în cazul valvelor care trebuie testate periodic);
 - (g) o verificare a buteliilor sau rezervoarelor criogenice mobile care să asigure că orice test specificat de reglementările naționale sau internaționale (de ex. testul de presiune hidrostatică pentru butelii sau un test echivalent) a fost efectuat și este încă valid; și
 - (h) o verificare care să determine că fiecare butelie este codată color așa cum specifică Autorizația de punere pe piață (codarea color din standardele naționale/internaționale relevante).

31. Pentru operațiile de umplere trebuie definită o serie.
32. Buteliile returnate pentru a fi reumplute trebuie pregătite cu grijă pentru a micșora riscul de contaminare, în acord cu procedurile definite în Autorizația de punere pe piață.
Aceste proceduri care trebuie să includă operații de evacuare și/sau purjare, trebuie validate.

Notă: Pentru gazele comprimate, un maxim teoretic al impurității reziduale de 500 ppm v/v trebuie obținut la o presiune de umplere de 200 bar la 15°C (și echivalent pentru alte presiuni de umplere).

33. Rezervoarele criogenice mobile care au fost returnate pentru a fi reumplute trebuie pregătite cu grijă pentru a micșora riscul de contaminare, în acord cu procedurile definite în Autorizația de punere pe piață. În special rezervoarele fără presiune reziduală trebuie pregătite utilizând o procedură validată.
34. Trebuie să existe verificări adecvate care să asigure că fiecare butelie/rezervor criogenic mobil a fost corect umplut.
35. Fiecare butelie umplută trebuie să fie testată pentru scurgeri folosind o metodă corespunzătoare, înainte de montarea sigiliului (a se vedea punctul 36). Metoda de testare nu trebuie să contamineze valva și, dacă este cazul, trebuie efectuată după ce s-au prelevat probe pentru controlul calității.
36. După umplere, valvele buteliilor trebuie acoperite pentru a le proteja de contaminare. Buteliile și rezervoarele criogenice mobile trebuie echipate cu sigilii.
37. Fiecare butelie sau rezervor criogenic mobil trebuie etichetat. Numărul de serie și data de expirare pot fi pe o etichetă separată.
38. În cazul gazelor medicinale produse prin amestecarea a 2 sau mai multe gaze diferite (în conductă înainte de umplere sau direct în butelie), procesul de amestecare trebuie validat pentru a asigura că gazele sunt amestecate corespunzător în fiecare butelie și că amestecul este omogen.

Controlul calității

39. Fiecare serie de gaz medicinal (butelii, rezervoare criogenice mobile, tancuri pentru spital) trebuie testată în acord cu cerințele Autorizației de punere pe piață și certificată.
40. Cu excepția situațiilor în care Autorizația de punere pe piață prevede altfel, planul de testare și analizele care trebuie efectuate trebuie să corespundă, în cazul buteliilor, cu următoarele cerințe:
- (a) În cazul unui singur gaz medicinal umplut în butelie sau prin intermediul unui dispozitiv de umplere simultană a mai multor butelii, gazul din cel puțin o butelie de produs de la fiecare dispozitiv de umplere trebuie să fie testat pentru identificare și dozare de fiecare dată când buteliile sunt schimbate pe dispozitivul de umplere.
 - (b) În cazul unui singur gaz medicinal umplut în butelii pe rând, cel puțin gazul dintr-o butelie din fiecare ciclu neîntrerupt de umplere trebuie să fie testat pentru identificare și dozare. Un exemplu de ciclu neîntrerupt de umplere este fabricația într-un schimb, folosind același personal, echipament și serie de gaz vrac.
 - (c) În cazul unui gaz medicinal produs prin amestecarea a două sau mai multe gaze într-o butelie, de la același dispozitiv de umplere, gazul din fiecare butelie trebuie să fie testat pentru dozarea și identificarea fiecărui gaz component. Dacă există excipienți, testarea identității poate fi efectuată pentru o butelie din fiecare ciclu de umplere (sau de la fiecare ciclu de umplere neîntreruptă în cazul buteliilor umplute pe rând). În cazul sistemelor de umplere automate validate pot fi testate mai puține butelii.
 - (d) Gazele pre-amestecate trebuie să urmeze aceleași principii ca și gazele singure atunci când se efectuează testarea continuă în proces a amestecului care se umple.

Gazele pre-amestecate trebuie să urmeze aceleași principii ca și gazele medicinale produse prin amestecare în butelii atunci când nu există o testare în proces a amestecului care se umple.

Testarea conținutului de apă trebuie efectuată, dacă nu se justifică altfel.

Alte proceduri de prelevare și testare care asigură un nivel de asigurarea a calității cel puțin echivalent se pot justifica.

41. Cu excepția situațiilor în care Autorizația de punere pe piață prevede altfel, testare finală a rezervoarelor criogenice mobile trebuie să includă un test de identificare și dozare pentru fiecare rezervor. Testarea pe serie nu trebuie efectuată decât dacă s-a demonstrat că atributele critice ale gazului rămas în fiecare rezervor înainte de umplere au fost păstrate.
42. Pentru rezervoarele criogenice păstrate de clienți (tancurile pentru spitale sau rezervoarele criogenice pentru acasă) care sunt umplute la locul respectiv din cisterne dedicate nu este necesară prelevarea după umplere, cu condiția ca livrarea să fie însoțită de un certificate de calitate al conținutului cisternei. Totuși trebuie demonstrat că specificațiile gazului din rezervor sunt păstrate după reumpleri succesive.
43. Nu sunt necesare probe de referință sau contraprobe, dacă nu se specifică altfel.
44. Studii de stabilitate continui nu sunt necesare în cazul în care studiile de stabilitate inițiale au fost înlocuite de date bibliografice (a se vedea Nota de Îndrumare CPMP/QWP/1719/00).

Transportul gazelor ambalate

45. Buteliile de gaz umplute și rezervoarele criogenice pentru acasă trebuie protejate în timpul transportului astfel încât să fie livrate clientului în stare curată, compatibilă cu mediul în care vor fi utilizate.

Glosar

Butelie: Recipient, de obicei sub formă cilindrică, adecvat pentru un gaz comprimat, lichefiat sau dizolvat, dotat cu un dispozitiv care reglează eliminarea spontană a gazului la presiune atmosferică și temperatura camerei.

Cisternă: În contextul acestei anexe, recipient izolat termic fixat pe un vehicul pentru transportul gazului lichefiat sau criogenic.

Dispozitiv de umplere:

Echipament sau aparat proiectat să permită golirea și umplerea simultană a unuia sau mai multor recipiente pentru gaz.

A evacua: A îndepărta gazul rezidual dintr-un recipient/sistem până la o presiune mai mică de 1,013 bar, folosind un sistem de vidare.

Gaz: Orice substanță care este complet gazoasă la 1,013 bar, +20°C sau are o presiune de vapori care depășește 3 bar la +50°C.

Gaz comprimat: Un gaz care atunci când este îmbuteliat sub presiune pentru a fi transportat este în totalitate în stare gazoasă la orice temperatură peste -50°C .

Gaz criogenic: Gaz care lichefiază la 1,013 bari la temperaturi sub -150°C.

Gaz lichefiat: Un gaz care, atunci când este ambalat pentru transport, este parțial lichid (sau solid) la temperaturi peste -50°C.

Gaz medicinal: Orice gaz sau amestec de gaze clasificat ca medicament (așa cum este definit în Legea nr. 95/2006, Titlul XVIII-Medicamentul).

Grup de butelii: Un ansamblu de butelii, care sunt montate împreună într-un cadru și interconectate printr-un dispozitiv de umplere simultană, transportate și folosite ca o unitate.

Maxim teoretic al impurității reziduale: Impuritate gazoasă care provine de la o posibilă poluare anterioară și rămâne după pre-tratamentul buteliilor înainte de umplere. Calculul maximului teoretic al impurității este relevant numai pentru gazele comprimate și presupune că aceste gaze se comportă ca gaze perfecte.

A purja: A îndepărta presiunea reziduală dintr-un recipient/sistem prin presurizare și apoi evacuare a gazului utilizat pentru purjare la 1,103 bar.

Recipient: Un recipient este un rezervor criogenic (tanc, cisternă sau rezervor criogenic mobil), o butelie, un grup de butelii sau orice alt ambalaj care vine în contact direct cu gazul.

Rezervor criogenic mobil: Recipient mobil izolat termic, proiectat pentru a menține conținutul în stare lichidă. În această anexă termenul nu include și cisternele.

Rezervor criogenic pentru acasă: Rezervor criogenic mobil proiectat pentru a menține oxigen lichid și a elibera oxigen gazos la domiciliul pacientului.

Separarea aerului: Separarea aerului atmosferic în gazele sale componente utilizând distilarea fracționată la temperaturi criogenice.

Substanță activă gaz: Orice gaz care se intenționează a fi o substanță activă pentru un medicament.

Tanc: Recipient static izolat termic proiectat pentru depozitarea gazului lichefiat sau criogenic. Mai sunt numite și „rezervoare criogenice fixe”.

Test de presiune hidrostatică: Test executat din motive de siguranță pentru a asigura că buteliile sau tancurile sunt rezistente la presiunea

pentru care au fost proiectate, așa cum se prevede în ghidurile naționale sau internaționale.

Valvă: Dispozitiv pentru deschiderea și închiderea recipientelor.

Valvă anti-retur: Valvă care permite curgerea numai într-o singură direcție.

Valvă de retenție pentru presiune minimă: Valvă de butelie care menține într-o butelie de gaz o presiune pozitivă peste presiune atmosferică după utilizare pentru a preveni contaminarea internă a buteliei.

Ventil: Pentru îndepărtarea gazului rezidual din recipient/sistem până la 1,013 bar, prin deschiderea recipientului/sistemului în atmosferă.

FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR DE ORIGINE VEGETALĂ

Principiu

Datorită naturii lor adesea complexe și variabile, controlul materiilor prime, depozitarea și procesarea prezintă o importanță specială în fabricația medicamentelor de origine vegetală.

„Materia primă” pentru fabricația unui medicament de origine vegetală poate fi o plantă medicinală³⁹, o substanță de origine vegetală⁴⁰ sau un preparat de origine vegetală¹. Substanța de origine vegetală trebuie să aibă calitate adecvată iar fabricantului de preparate/medicamente de origine vegetală trebuie să i se furnizeze date de susținere. Pentru asigurarea unei calități consistente a substanței vegetale pot fi cerute mai multe informații detaliate referitoare la producția sa agricolă. Selecția semințelor, condițiile de cultivare și recoltare reprezintă aspecte importante ale calității substanței de origine vegetală și pot influența consistența produsului finit. Recomandări pentru un sistem adecvat de asigurare a calității pentru buna practică agricolă și de colectare sunt date de ghidul HMPC „Ghidul de bună practică agricolă și de colectare pentru materii prime de origine vegetală”

Prezenta anexă se aplică tuturor materiilor prime vegetale: plante medicinale, substanțe de origine vegetală sau preparate de origine vegetală.

³⁹ Pe parcursul acestei anexe, dacă nu este specificat altfel, termenul “medicament/preparat de origine vegetală” include “medicament tradițional de origine vegetală”.

⁴⁰ Termenul substanță de origine vegetală sau preparat de origine vegetală așa cum sunt definite în Directiva 2004.24.EC sunt considerate a fi echivalente cu termenii folosiți de farmacopeea europeană

Tabel care ilustrează aplicarea Bunelor practici în fabricația de medicamente de origine vegetală⁴¹.

Activitate	Bune practici agricole și de colectare (BPAC) ⁴²	Partea II a ghidului BPF†	Partea I a ghidului BPF†
Cultivarea, colectarea și recoltarea de plante, alge, fungi și licheni și colectarea de exudate			
Tăierea și uscarea plantelor, algelor, fungilor, lichenilor și exudatelor*			
Presarea plantelor și distilarea**			
Pulverizarea, procesarea exudatelor, extracția din plante, fracționarea, purificarea, concentrarea sau fermentarea substanțelor de origine vegetală			
Procesarea ulterioară într-o formă dozată inclusiv ambalarea ca medicament			

† Notă explicativă

Clasificarea BPF a materialului de origine vegetală este dependentă de utilizarea care îi este dată de către deținătorul autorizației de fabricație. Materialul poate fi clasificat ca substanță activă, produs intermediar sau produs finit. Este responsabilitatea fabricantului medicamentului să se asigure că se aplică clasificarea BPF adecvată.

* Fabricanții trebuie să se asigure că aceste etape sunt efectuate în acord cu autorizația de punere pe piață. Pentru acele etape inițiale care au loc pe câmp, așa cum se justifică în autorizația de punere pe piață, sunt aplicabile standardele de Bună practică agricolă și de colectare (BPAC). BPF este aplicabil etapelor ulterioare de tăiere și uscare.

** Referitor la presarea plantelor și distilare, dacă este necesar ca aceste activități să fie o parte integrală a recoltării pentru a menține calitatea

⁴¹Acest tabel dezvoltă în detaliu secțiunea privind produsele de origine vegetală din Tabelul 1 din partea II a ghidului BPF.

⁴² Așa cum a fost publicat de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA)

produsului conform specificațiilor aprobate, este acceptabil ca acestea să se realizeze pe câmp, cu condiția ca această cultivare să se desfășoare în acord cu BPAC. Aceste circumstanțe trebuie considerate excepționale și trebuie justificate în documentația relevantă pentru autorizarea de punere pe piață. Pentru activitățile desfășurate pe câmp, trebuie asigurate o documentare corespunzătoare, control și validare în acord cu principiile BPF. Autoritățile de reglementare pot efectua inspecții BPF pentru a evalua conformitatea acestor activități.

Localuri și echipamente

Zone de depozitare

1. Plantele brute (neprelucrate) trebuie să fie depozitate în zone separate. Zona de depozitare trebuie să fie dotată astfel încât să ofere protecție împotriva pătrunderii insectelor sau a altor animale, în special a rozătoarelor. Trebuie să fie luate măsuri eficiente pentru a preveni răspândirea oricăror animale și microorganisme aduse de plantele brute și pentru a preveni fermentarea sau creșterea mucegaiului și a contaminării încrucișate. Trebuie utilizate zone delimitate pentru carantina substanțelor de origine vegetală care intră și pentru substanțele de origine vegetală aprobate.
2. Zona de depozitare trebuie să fie bine ventilată iar recipientele trebuie poziționate astfel încât să permită libera circulație a aerului.
3. O atenție deosebită trebuie să se acorde curățeniei și bunei întrețineri a zonelor de depozitare, în mod special atunci când se produce praf.
4. Depozitarea substanțelor și preparatelor de origine vegetală poate să necesite condiții speciale de umiditate, temperatură sau de protecție împotriva luminii; aceste condiții trebuie să fie asigurate și monitorizate.

Zona de fabricație

5. Trebuie luate măsuri specifice în timpul operațiilor de prelevare, cântărire, amestecare și procesare a substanțelor și preparatelor de origine vegetală, ori de câte ori se produce praf, pentru a ușura curățarea și a evita contaminarea încrucișată, ca de exemplu extracția prafului, localuri dedicate etc.

Echipament

6. Echipamentul, materialele de filtrare etc. utilizate în procesul de fabricație trebuie să fie compatibile cu solventul utilizat la extracție, pentru a preveni orice eliberare sau absorbție nedorită a unei substanțe care poate afecta produsul.

Documentație

Specificații pentru materiile prime

7. Fabricanții de medicamente de origine vegetală trebuie să se asigure că utilizează numai materii prime de origine vegetală fabricate în acord cu BPF și dosarul de Autorizare de punere pe piață. Trebuie să fie disponibilă o documentație cuprinzătoare cu privire la auditurile efectuate la furnizorii de materii prime de origine vegetală efectuate de către, sau în numele fabricantului medicamentului de origine vegetală. Trasabilitatea substanței active este fundamentală pentru calitatea materiei prime. Fabricantul trebuie să se asigure că furnizorii de substanțe/preparate de origine vegetală sunt în conformitate cu BPAC.
8. În afara datelor descrise în ghidul general (Cap. 4, pct. 4.11.), specificațiile pentru plantele medicinale brute trebuie să includă, pe cât posibil:
 - numele științific binar al plantei (gen, specie, subspecie/varietate cu numele autorului clasificării de exemplu Linnaeus); alte informații relevante cum ar fi numele cultivatorului și chemotipul trebuie de asemenea furnizate dacă este cazul
 - detalii asupra provenienței plantei (țara sau regiunea de origine și, unde este cazul, cultivarea, timpul de recoltare, procedurile de colectare, posibile pesticide folosite etc.);
 - dacă se folosește planta întreagă sau numai o parte;
 - când se cumpără o plantă uscată, trebuie specificat sistemul de uscare;
 - descrierea plantei și examinarea sa macro- și microscopică;
 - teste de identificare adecvate, incluzând, unde este cazul, teste de identificare pentru substanțele active cunoscute sau pentru markeri; sunt necesare teste specifice distinctive atunci când o substanță de origine vegetală este posibil să fie

- modificată/substituită. Trebuie să fie disponibilă o probă de referință autentică în scopul identificării;
- conținutul de apă pentru substanțele de origine vegetală, determinat în acord cu Farmacopeea Europeană;
 - dozarea, unde este cazul, a constituenților cu activitate terapeutică cunoscută sau a markerilor; metodele adecvate pentru a determina o eventuală contaminare cu pesticide în acord cu metodele din Farmacopeea Europeană sau, în absența acestora, cu o metodă adecvată validată, dacă nu se justifică altfel;
 - testele de determinare a contaminării fungice și/sau microbiene, incluzând aflatoxinele și infestările cu dăunători, și limitele admise;
 - testele pentru metale toxice și pentru eventualii contaminanți și falsificanți;
 - testele pentru materiale străine;
 - orice alt test adițional în acord cu monografia generală pentru substanțe de origine vegetală din Farmacopeea Europeană sau cu monografia specifică pentru substanța de origine vegetală, după caz.

Orice tratament folosit pentru reducerea contaminării fungice/microbiene sau a altei infestări trebuie să fie documentat. Specificațiile pentru astfel de procedee trebuie să fie disponibile și trebuie să includă detalii despre proces, teste și limite pentru reziduuri.

Instrucțiuni de procesare

9. Instrucțiunile de procesare trebuie să descrie diferitele operații la care sunt supuse substanțele de origine vegetală, cum sunt uscarea, mărunțirea și cernerea și să includă timpul și temperaturile de uscare și metodele folosite pentru controlul mărimii fragmentelor sau particulelor.
10. Trebuie să existe mai ales instrucțiuni și înregistrări scrise, care să asigure că fiecare recipient de substanțe de origine vegetală este examinat cu atenție pentru a detecta orice modificare/substituție sau prezența de materii străine, cum ar fi metale sau bucăți din sticlă, părți de animale sau excremente, pietre, nisip etc sau mucegai și semne de putrezire.

11. Instrucțiunile de procesare trebuie de asemenea, să descrie cernerea de siguranță sau alte metode folosite pentru eliminarea materiilor străine și procedurile corespunzătoare pentru curățarea/selectarea plantelor înainte de depozitarea substanțelor de origine vegetală aprobate sau înainte de începerea fabricației.
12. Pentru producția de preparate de origine vegetală, instrucțiunile trebuie să includă detalii cu privire la materialul vegetal sau solventul, timpul și temperaturile de extracție, detalii despre fazele de concentrare și metodele folosite.

Controlul calității

Prelevare

13. Datorită faptului că plantele medicinale/substanțele de origine vegetală sunt un complex de plante individuale și conțin un element de heterogenitate, prelevarea lor trebuie să se realizeze cu grijă deosebită de către personal cu experiența necesară. Fiecare serie trebuie să fie identificată prin documentația sa proprie.
14. Este necesar să se păstreze o probă de referință a plantelor, în special în acele cazuri în care substanța de origine vegetală nu este descrisă în Farmacopeea Europeană sau într-o altă Farmacopee a unui Stat Membru. Dacă se utilizează pulberi, sunt necesare probe de plante nemăcinate.
15. Personalul implicat în controlul calității trebuie să aibă experiență specifică în domeniul substanțelor de origine vegetală, preparatelor de origine vegetală și/sau medicamentelor de origine vegetală, pentru a putea efectua testele de identificare și a recunoaște falsificarea, prezența proliferării fungilor, infestările, neuniformitatea la o livrare de plante brute etc.
16. Identitatea și calitatea substanțelor de origine vegetală, preparatelor de origine vegetală trebuie determinată în acord cu ghiduri relevante europene cu privire la calitatea și specificațiile medicamentului de origine vegetală și, unde este relevant, cu monografiile specifice din Farmacopeea Europeană.

ANEXA 8

PRELEVAREA MATERIILOR PRIME ȘI A MATERIALELOR DE AMBALARE

Principiu

Prelevarea este o operație importantă prin care numai o mică parte dintr-o serie este luată. Concluzii valide privind întreaga serie nu se pot baza pe teste care au fost efectuate pe probe nereprezentative. Prelevarea corectă este astfel o parte esențială a sistemului de asigurare a calității.

Notă: Prelevarea este tratată în Capitolul 6 al Ghidului, punctele 6.11. până la 6.14. Prezenta anexă oferă îndrumare suplimentară privind prelevarea materiilor prime și a materialelor de ambalare.

Personal

1. Personalul care prelevează probe trebuie să fie instruit inițial și periodic de continuitate în disciplinele relevante pentru prelevarea corectă. Această instruire trebuie să includă:
 - planuri de prelevare;
 - proceduri scrise de prelevare;
 - tehnicile și echipamentele de prelevare;
 - riscurile contaminării încrucișate;
 - precauțiile care trebuie luate în legătură cu substanțele instabile și/ sau sterile;
 - importanța luării în considerare a aspectului materialelor, recipientelor și etichetelor;
 - importanța înregistrării oricărui eveniment neprevăzute sau neobișnuite.

Materii prime

2. Identitatea unei serii complete de materii prime poate fi garantată în mod normal numai dacă se prelevează probe individuale din toate

Anexa 8 – Prelevarea materiilor prime și a materialelor de ambalare

recipientele care conțin aceeași serie și se efectuează un test de identificare pe fiecare probă. Este permis să se preleveze numai dintr-o parte din recipiente, atunci când a fost stabilită o procedură validată pentru a garanta că nici un recipient cu materii prime nu a fost etichetat incorect.

3. Această validare trebuie să țină seama cel puțin de următoarele aspecte:
- tipul, statutul fabricantului și al furnizorului și înțelegerea cerințelor BPF pentru industria farmaceutică, de către aceștia;
 - sistemul de asigurare a calității al fabricantului de materii prime;
 - condițiile de fabricație și de control ale materiilor prime;
 - natura materiilor prime și a medicamentelor pentru care acestea vor fi folosite.

În aceste condiții, este posibil ca o procedură validată care scutește de la testarea identității fiecărui recipient cu materie primă să poată fi acceptată, pentru:

- materii prime care provin de la un fabricant, care realizează un singur produs;
- materii prime care provin direct de la un fabricant sau într-un recipient sigilat de fabricant, când există un istoric referitor la încrederea în fabricant și audituri regulate privind sistemul de asigurare a calității al fabricantului, conduse de către achizitor (fabricantul medicamentului) sau de către un organism oficial acreditat.

Este improbabil ca o astfel de procedură să poată fi validată satisfăcător pentru:

- materii prime furnizate prin intermediari cum sunt brokerii, unde sursa de fabricație este necunoscută sau nu este auditată;
- materii prime folosite pentru medicamentele parenterale.

4. Calitatea unei serii de materii prime poate fi evaluată prin prelevarea și testarea unei probe reprezentative. Probele luate pentru testarea identității pot să fie folosite în acest scop. Numărul probelor prelevate pentru obținerea unei probe reprezentative trebuie determinat statistic și specificat într-un plan de prelevare. Numărul probelor

Anexa 8 – Prelevarea materiilor prime și a materialelor de ambalare

individuale care pot fi amestecate pentru a forma o probă medie trebuie să fie definit de asemenea, ținând seama de natura materialului, de cunoașterea furnizorului și de omogenitatea probei medii.

Materiale de ambalare

5. Planul de prelevare a materialelor de ambalare trebuie să țină seama cel puțin de următoarele elemente: cantitatea primită, calitatea necesară, tipul materialului (de exemplu: materiale de ambalare primară și/sau materiale de ambalare imprimate), metodele de fabricație și ceea ce se cunoaște despre sistemul de asigurarea calității al fabricantului materialelor de ambalare, pe baza auditurilor. Numărul de probe prelevate trebuie să fie determinat statistic și specificat într-un plan de prelevare.

ANEXA 9

FABRICAȚIA LICHIDELOR, CREMELOR ȘI UNGUENTELOR

Principiu

Lichidele, cremele și unguentele pot fi în special susceptibile la contaminarea microbiană și la alte contaminări în cursul fabricației. Ca urmare, trebuie luate măsuri speciale pentru a preveni orice contaminare.

Localuri și echipamente

1. Folosirea sistemelor închise de fabricație și transfer se recomandă, în vederea protejării produsului împotriva contaminării. Zonele de fabricație în care produsele sau recipientele curate, neacoperite, sunt expuse trebuie, în mod normal, să fie ventilate eficient cu aer filtrat.
2. Rezervoarele, recipientele, conductele și pompele trebuie să fie proiectate și instalate astfel încât să poată fi ușor curățate și, dacă este necesar, igienizate. În particular, proiectul echipamentului trebuie să includă un minim de spații moarte sau locuri unde s-ar putea acumula reziduuri care să contribuie la proliferarea microbiană.
3. Utilizarea aparaturii din sticlă trebuie să fie evitată oriunde este posibil. Oțelul inoxidabil de calitate superioară este adesea materialul de elecție pentru părțile care vin în contact cu produsele.

Fabricație

4. Calitatea chimică și microbiologică a apei folosite în fabricație trebuie să fie specificată și controlată. Trebuie avută în vedere întreținerea cu grijă a sistemelor de apă, pentru a evita orice risc de proliferare microbiană. După orice igienizare chimică a sistemelor de apă trebuie urmată o procedură de spălare validată care să garanteze că agentul de igienizare a fost îndepărtat eficient.

Anexa 9 – Fabricația lichidelor, cremelor și unguentelor

5. Calitatea materialelor primite în rezervoare vrac trebuie să fie controlată înainte ca acestea să fie transferate în rezervoarele de stocare a produselor vrac.
6. Trebuie avută grijă ca atunci când transferul materialelor se face prin conducte, să se asigure că acestea sunt transportate la destinația lor corectă.
7. Materialele susceptibile de a ceda fibre sau alți contaminanți (de exemplu: cartonul sau paleții din lemn) nu trebuie să pătrundă în zonele unde produsele sau recipientele curate sunt expuse.
8. Trebuie să se mențină omogenitatea amestecurilor, a suspensiilor etc. în timpul umplerii. Procesele de amestecare și umplere trebuie să fie validate. Trebuie avută o grijă deosebită la începutul unui proces de umplere, după întreruperi și la sfârșitul procesului, pentru a asigura menținerea omogenității.
9. Când produsul finit nu este ambalat imediat, perioada maximă de depozitare și condițiile de depozitare trebuie să fie specificate și respectate.

ANEXA 10

FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR SUB FORMĂ DE AEROSOLI PRESURIZAȚI PENTRU INHALAT, CU VALVĂ DOZATOARE

Principiu

Fabricația medicamentelor sub formă de aerosoli presurizați pentru inhalat, cu valve dozatoare necesită prevederi speciale datorită naturii particulare a acestei forme farmaceutice. Fabricația trebuie să se desfășoare în condiții care reduc la minim contaminarea microbiană și cu particule. Asigurarea calității componentelor valvei și, în cazul suspensiilor, a uniformității este de o importanță deosebită.

Generalități

1. În prezent, există două metode obișnuite de fabricație și de umplere:
 - a) sistemul în două etape (umplere sub presiune). Ingredientul activ este suspendat într-un propulsor cu punct de fierbere ridicat, doza este introdusă în recipient, valva este fixată în lăcaș și propulsorul cu punct de fierbere scăzut este injectat prin țeava valvei pentru a obține produsul finit. Suspensia de ingredient activ în propulsor este menținută la rece pentru a reduce pierderea prin evaporare;
 - b) sistemul într-o singură etapă (umplere la rece). Ingredientul activ este suspendat într-un amestec de propulsori și menținut fie sub presiune înaltă sau la temperatură scăzută, fie ambele. Suspensia este introdusă apoi în recipient printr-o singură operație.

Localuri și echipamente

2. Fabricația și umplerea trebuie să fie efectuate pe cât posibil în sistem închis.
3. Când produsele sau componentele curate vin în contact cu aerul, zona trebuie să fie alimentată cu aer filtrat, trebuie să fie în conformitate cel puțin cu cerințele clasei de aer D și intrarea în zonă trebuie să se facă prin sas-uri.

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

Fabricație și controlul calității

4. Valvele dozatoare pentru aerosoli sunt elemente tehnice mai complexe decât cele mai multe articole folosite în fabricația farmaceutică. Specificațiile lor, prelevarea și testarea trebuie să reflecte acest lucru. Auditarea sistemului de asigurare a calității la fabricantul de valve are o importanță deosebită.
5. Toate fluidele (de exemplu propulsorii lichizi sau gazoși) trebuie să fie filtrate pentru a îndepărta particulele mai mari de 0,2 microni. Este de dorit o filtrare suplimentară, dacă este posibil, imediat înaintea umplerii.
6. Recipientele și valvele trebuie să fie curățate folosind o procedură validată, corespunzătoare utilizării produsului, pentru a garanta absența contaminanților cum sunt adjuvanții (de exemplu lubrifianții) sau contaminanții microbieni în exces. După curățare, valvele trebuie să fie păstrate în recipiente curate și închise și trebuie să se ia precauții pentru a nu induce contaminare în timpul manipulării ulterioare (de exemplu în timpul prelevării probelor). Recipientele alimentate pe linia de umplere trebuie să fie curate ori să fie curățate pe linie, imediat înaintea umplerii.
7. Trebuie să se ia precauții care să garanteze uniformitatea suspensiilor la punctul de umplere pe tot parcursul procesului.
8. În cazul unui proces de umplere în două etape este necesar să se asigure că ambele etape au greutatea corectă, astfel încât să se realizeze compoziția corectă. În acest scop, este adesea de dorit controlul 100% al greutății la fiecare etapă.
9. Controalele după umplere trebuie să asigure etanșeitarea. Orice test de etanșeitate trebuie să se efectueze într-un mod care să evite contaminarea microbiană sau umezeala reziduală.

ANEXA 11

SISTEME COMPUTERIZATE

Principiu

Această anexă se aplică tuturor formelor de sisteme computerizate utilizate ca parte a activităților reglementate de BPF. Un sistem computerizat este un set de componente de hardware și software, care împreună îndeplinesc anumite funcționalități. Aplicația trebuie validată; infrastructura IT trebuie calificată. Când un sistem computerizat înlocuiește o operație manuală nu trebuie să rezulte o scădere a calității produsului, a controlului procesului sau a asigurării calității. Nu trebuie să existe nicio creștere a riscului general pe care îl prezintă procesul.

Generalități

1. Managementul riscului

Managementul riscului trebuie aplicat pe toată durata de viață a sistemului computerizat, ținând cont de siguranța pacientului, integritatea datelor și calitatea produsului. Ca parte a sistemului de management al riscului, deciziile în ceea ce privește extinderea validării și controlul integrității datelor trebuie să se bazeze pe o evaluare de risc justificată și documentată a sistemului computerizat.

2. Personal

Trebuie să existe cea mai strânsă cooperare între personalul relevant (cum ar fi proprietarul de proces, proprietarul de sistem, persoanele calificate) și personalul IT.

3. Furnizori și furnizori de servicii

3.1 Atunci când, pentru a furniza, instala, configura, valida, întreține (de ex. prin acces de la distanță), modifica sau menține un sistem computerizat sau serviciu înrudit sau pentru a procesa datele se utilizează terțe părți (de ex. furnizori, furnizori de servicii), trebuie să existe acorduri oficiale între fabricant și orice terță parte, iar aceste

acorduri trebuie să includă prevederi clare referitoare la responsabilitățile terței părți. Departamentele IT trebuie considerate a fi similare.

3.2 Competența și siguranța unui furnizor sunt factori cheie atunci când se alege un produs sau furnizor de serviciu. Necesitatea efectuării unui audit trebuie să se bazeze pe o evaluare de risc.

3.3 Documentația furnizată cu produsele comerciale trebuie revizuită de către utilizatori pentru a se verifica dacă cerințele acestora sunt îndeplinite.

3.4 Sistemul calității și informațiile obținute din audit referitoare la furnizori sau dezvoltatori de software și sisteme implementate trebuie să fie disponibile pentru inspectori, dacă sunt solicitate.

Faza de proiectare

4. Validare

4.1 Documentația și rapoartele de validare trebuie să acopere etapele relevante ale ciclului de viață. Fabricanții trebuie să poată justifica standardele, protocoalele, criteriile de acceptare, procedurile și înregistrările lor, pe baza evaluării riscului.

4.2 Documentația de validare trebuie să includă înregistrări de control al schimbărilor (dacă este cazul) și rapoarte ale oricăror deviații observate în timpul procesului de validare.

4.3 Trebuie să fie disponibilă o listă actualizată a tuturor sistemelor relevante și funcționalitatea lor din punct de vedere al BPF (inventar).

Pentru sistemele critice trebuie să fie disponibilă o descriere la zi a sistemului care să detalieze amplasarea fizică și logică, fluxurile de date și interfețele cu alte sisteme sau procese, orice hardware și software necesar și măsurile de securitate.

- 4.4 Specificarea cerințelor utilizatorilor trebuie să descrie funcțiile solicitate ale sistemului computerizat și să se bazeze pe o evaluare de risc documentată și pe impactul asupra BPF. Cerințele utilizatorilor trebuie să poată fi urmărite pe toată durata de viață.
- 4.5 Utilizatorii trebuie să ia toate măsurile rezonabile pentru a se asigura că sistemul a fost dezvoltat în acord cu un sistem adecvat de management al calității.
- 4.6 Pentru validarea sistemelor computerizate făcute la comandă sau personalizate trebuie să existe un proces care să asigure evaluarea formală și raportarea calității și a performanțelor pentru întreaga perioadă de viață a sistemului.
- 4.7 Trebuie să se demonstreze că există metode de testare adecvate și scenarii de testare. În mod special, trebuie luate în considerare limitele parametrilor sistemului (procesului), limitele datelor și modul de tratare al erorilor. Pentru instrumentele de testare automate și mediile de testare trebuie să existe evaluări documentate privind adecvarea lor.
- 4.8 Dacă datele sunt transferate într-un alt format de date sau în alt sistem, validarea trebuie să includă verificări că datele nu au fost alterate în timpul procesului de migrare, în ceea ce privește valoarea și/sau sensul lor.

Faza Operațională

5. Date

Sistemele computerizate care schimbă date electronice cu alte sisteme trebuie să includă verificări interne în ceea ce privește introducerea și procesarea corectă a datelor, cu scopul micșorării riscului.

6. Verificări ale acurateții

Pentru datele critice introduse manual, trebuie să existe o verificare suplimentară a acurateții datelor. Această verificare poate fi efectuată de către un al doilea operator sau prin mijloace electronice validate.

Potențialele consecințe ale introducerii de date eronate sau incorecte în sistem și criticalitatea acestora trebuie să fie evaluate prin managementul riscului.

7. Stocarea de date

7.1 Datele trebuie să fie securizate împotriva deteriorării, atât prin mijloace fizice, cât și electronice. Datele stocate trebuie să fie verificate în ceea ce privește accesibilitatea, lizibilitatea și acuratețea. Accesul la date trebuie să fie asigurat pe toată perioada lor de păstrare.

7.2 Trebuie să se efectueze salvări regulate ale datelor relevante. Integritatea și acuratețea datelor salvate și posibilitatea de a restabili datele trebuie verificată în timpul validării și monitorizată periodic.

8. Documente imprimate

8.1 Trebuie să fie posibil să se obțină copii imprimate, clare, ale datelor stocate electronic.

8.2 Pentru înregistrări care fac parte din eliberarea seriei trebuie să fie posibilă generarea de documente imprimate care să indice dacă datele au fost modificate de la introducerea originală.

9. Audit Trails

Pe baza evaluării riscului, trebuie să se ia în considerare includerea în sistem a unei înregistrări privind toate schimbările și ștergerile datelor relevante din punct de vedere al BPF (un „audit trail” generat de sistem). În cazul schimbărilor și ștergerilor datelor relevante din punct de vedere al BPF, motivul trebuie documentat. „Audit trails” trebuie să fie disponibile și convertibile într-o formă general inteligibilă și trebuie revizuite regulat.

10. Managementul schimbărilor și al configurațiilor

Orice schimbări ale unui sistem computerizat, inclusiv ale configurațiilor sistemului trebuie făcute într-o manieră controlată, în acord cu o procedură definită.

11. Evaluare periodică

Sistemele computerizate trebuie evaluate periodic pentru a confirma că își mențin starea validată și sunt conforme cu BPF. Astfel de evaluări trebuie să includă, unde este cazul, gama curentă de funcționalități, înregistrări ale deviațiilor, incidente, probleme, istoricul actualizărilor, performanța, acuratețea, securitatea și rapoarte referitoare la statutul validării.

12. Securitate

12.1 Trebuie să existe controale fizice și/sau logice pentru a restricționa accesul la sistemul computerizat numai pentru persoanele autorizate. Metode adecvate de a preveni accesul neautorizat la sistem pot include utilizarea de chei, carduri de acces, coduri personale cu parole, date biometrice, restricționarea accesului la echipamentul computerului și la zona de stocare a datelor.

12.2 Extinderea controalelor de securitate depinde de cât de critic este sistemul computerizat.

12.3 Crearea, schimbarea și anularea autorizațiilor de acces trebuie înregistrate.

12.4 Sistemele de management al datelor și documentelor trebuie proiectate pentru a înregistra identitatea operatorilor care introduc, schimbă, confirmă sau șterg date, inclusiv data și timpul.

13. Managementul incidentelor

Toate incidentele, nu doar eșecul sistemelor și eroarea datelor, trebuie raportate și evaluate.

Cauza care a provocat un incident critic trebuie identificată și trebuie să stea la baza acțiunilor corective și preventive.

14. Semnătura electronică

Înregistrările electronice pot fi semnate electronic. Este de așteptat ca semnăturile electronice:

- a. să aiba același impact ca semnăturile olografe în cadrul companiei;
- b. să fie legate în mod permanent de înregistrările respective;
- c. să includă ora și data când s-au aplicat.

15. Eliberarea seriei

Atunci când un sistem computerizat este utilizat pentru a înregistra certificarea și eliberarea seriei, sistemul trebuie să permită numai persoanei calificate să certifice eliberarea seriei și trebuie să identifice și să înregistreze persoana care eliberează sau certifică seriile. Acest lucru trebuie făcut prin utilizarea unei semnături electronice.

16. Continuitatea activității

Pentru disponibilitatea sistemelor computerizate care susțin procese critice, trebuie luate măsuri care să asigure continuitatea acelor procese în cazul unui eșec al sistemului (de ex. sisteme manuale sau alternative). Timpul necesar pentru a pune în funcțiune aceste mijloace alternative trebuie să se bazeze pe risc și să fie adecvat pentru un anumit sistem și pentru procesul pe care îl susține. Aceste aranjamente trebuie să fie adecvat documentate și testate.

17. Arhivarea

Datele pot fi arhivate. Aceste date trebuie verificate în ceea ce privește accesibilitatea, lizibilitatea și integritatea. Dacă trebuie făcute schimbări relevante sistemului (de ex. echipamentul computerului sau programele), atunci trebuie să se asigure și să se testeze posibilitatea recuperării datelor.

Glosar

Aplicație: Software instalat pe o platformă/hardware definită, care asigură o funcționalitate specifică

Sisteme computerizate făcute la comandă/personalizate: Un sistem computerizat proiectat individual pentru a se potrivi unui proces specific

Software comercial: Software disponibil comercial, a cărui adecvare pentru utilizare a fost demonstrată de un spectru larg de utilizatori.

Infrastructură IT: Hardware și software cum ar fi software pentru rețea și sisteme de operare, care fac posibilă funcționarea aplicației.

Ciclu de viață: Toate etapele din viața sistemului, de la cerințele inițiale până la retragerea sa, incluzând proiectarea, specificația, programarea, testarea, instalarea, operarea și întreținerea.

Proprietar de proces: Persoana responsabilă pentru proces

Proprietar de sistem: Persoana responsabilă de disponibilitatea și întreținerea unui sistem computerizat și de securitatea datelor din sistem

Părți terțe: Părți care nu sunt în mod direct gestionate de către deținătorul autorizației de fabricație și/sau import.

ANEXA 12

**UTILIZAREA RADIAȚIILOR IONIZANTE ÎN FABRICAȚIA
MEDICAMENTELOR**

Notă: Posesorul sau solicitantul unei autorizații de punere pe piață a unui medicament a cărui procesare include iradierea trebuie să facă referire, de asemenea, la ghidul emis de Comitetul pentru Medicamente Brevetate care oferă îndrumare privind „Radiatiile ionizante în fabricația medicamentelor”.

Introducere

Radiațiile ionizante pot fi folosite în timpul procesului de fabricație în diferite scopuri, incluzând reducerea încărcăturii microbiene și sterilizarea materiilor prime, componentelor de ambalare sau a produselor și tratarea produselor din sânge.

Există două tipuri de procese de iradiere: iradierea Gama provenită dintr-o sursă radioactivă și iradierea cu fascicul de electroni de energie înaltă (radiație Beta), provenit de la un accelerator.

Iradierea Gama - pot fi folosite două moduri de procesare diferite:

(i) modul în serie: produsul este aranjat în lăcașuri fixe în jurul sursei de radiații și nu poate fi încărcat sau descărcat în timp ce este expus la sursa de radiații;

(ii) modul continuu: un sistem automat transportă produsele în celula de iradiere, le trece prin sursa de radiații expusă de-a lungul unei traiectorii definite și cu o viteză adecvată și le scoate din celulă.

Iradierea cu fascicul de electroni: produsul este trecut printr-un fascicul continuu sau pulsatil de electroni de energie înaltă (radiație Beta) care este baleiat înainte și înapoi de-a lungul traiectoriei produsului.

Responsabilități

1. Tratatamentul prin iradiere poate fi realizat de către fabricantul de medicamente sau de către un operator al unei instalații de iradiere, sub contract (un „fabricant sub contract”); amândoi trebuie să dețină o autorizație de fabricație corespunzătoare.
2. Fabricantul de medicamente este responsabil de calitatea medicamentului, inclusiv de atingerea obiectivului iradierii. Operatorul instalației de iradiere sub contract are responsabilitatea de a furniza pentru iradierea recipientului (adică a exteriorului recipientului în care medicamentele sunt iradiate) doza cerută de fabricant.
3. Doza necesară, inclusiv limitele justificate, va fi declarată în autorizația de punere pe piață a medicamentului.

Dozimetrie

4. Dozimetria este definită ca măsurarea dozei absorbite prin folosirea dozimetrelor. Atât înțelegerea, cât și corecta utilizare a acestei tehnici sunt esențiale pentru validarea, punerea în funcțiune și controlul procesului.
5. Calibrarea fiecărei serii de dozimetre obișnuite trebuie să fie identificabilă față de un standard național sau internațional. Perioada de valabilitate a calibrării trebuie să fie declarată, justificată și respectată.
6. Același instrument trebuie să fie utilizat în mod normal pentru stabilirea curbei de calibrare a dozimetrelor obișnuite și pentru a măsura schimbarea absorbantelor lor după iradiere. Dacă este folosit un instrument diferit, trebuie să fie stabilită absorbanta absolută a fiecărui instrument.

Anexa 12 – Utilizarea radiațiilor ionizante în fabricația medicamentelor

7. În funcție de tipul de dozimetru folosit, trebuie luate în considerare posibilele cauze ale inexactității, inclusiv schimbarea conținutului umidității, schimbarea temperaturii, a timpului scurs între iradiere și măsurare și a ratei dozei.
8. Lungimea de undă a instrumentului folosit pentru a măsura modificarea absorbției dozimetrelor și instrumentul folosit pentru a măsura grosimea lor trebuie să facă obiectul unor verificări regulate ale calibrării la intervale stabilite pe baza stabilității, scopului și utilizării.

Validarea procesului

9. Validarea este acțiunea prin care se demonstrează că procesul, de exemplu furnizarea dozei absorbite dorite produsului, va da rezultatele așteptate. Cerințele pentru validare sunt prezentate mai detaliat în ghidul privind „utilizarea radiațiilor ionizante în fabricația medicamentelor”.
10. Validarea trebuie să includă diagrama dozelor pentru stabilirea distribuției dozei absorbite în interiorul recipientului pentru iradiere, încărcat cu produsul într-o configurație definită.
11. Specificația unui proces de iradiere trebuie să cuprindă cel puțin următoarele:
 - a. detalii cu privire la ambalajul produsului;
 - b. modelul/modelele de încărcare a/ale produsului în recipientul de iradiere. O atenție specială trebuie să se acorde când în recipientul de iradiere este permis un amestec de produse, pentru a nu exista o subdozare a iradierii produselor dense sau o mascare a unor produse de către produsele dense. Orice schemă de dispunere a unui amestec de produse trebuie specificată și validată;
 - c. modelul de încărcare a recipientelor de iradiere în jurul sursei (modul în serie) sau traiectoria prin celulă (modul continuu);

Anexa 12 – Utilizarea radiațiilor ionizante în fabricația medicamentelor

- d. limitele maxime și minime ale dozei absorbite de produs (și dozimetria de rutină asociată);
- e. limitele maxime și minime ale dozei absorbite de recipientul de iradiere și dozimetria de rutină asociată pentru monitorizarea acestei doze absorbite;
- f. alți parametri de proces, incluzând rata dozei, timpul maxim de expunere, numărul de expuneri etc.

Când iradierea este furnizată prin contract, cel puțin punctele d) și e) ale specificației procesului de iradiere trebuie să facă parte din acest contract.

Punerea în funcțiune a instalației

Generalități

- 12. Punerea în funcțiune este operația de obținere și documentare a dovezilor că instalația de iradiere operează consecvent în limitele prestabilite, atunci când se lucrează în conformitate cu specificația procesului. În contextul acestei anexe, limitele prestabilite sunt dozele maxime și minime destinate a fi absorbite de recipientul de iradiere. Nu trebuie să fie posibilă producerea de variații în operarea instalației, care să dea recipientului o doză în afara acestor limite, fără știința operatorului.
- 13. Punerea în funcțiune trebuie să cuprindă următoarele elemente:
 - a. proiectare;
 - b. diagrama dozelor;
 - c. documentație;
 - d. cerințe pentru repunere în funcțiune.

**Surse de radiații Gama
Proiectare**

14. Doza absorbită de o anumită parte a unui recipient de iradiere din oricare punct specific al sursei de radiații depinde în primul rând de următorii factori:
 - a. activitatea și geometria sursei;
 - b. distanța de la sursă la recipient;
 - c. durata de iradiere, controlată de către un programator de timp sau prin viteza de transport;
 - d. compoziția și densitatea materialului, incluzând alte produse între sursă și o anumită parte a recipientului.

15. Doza totală absorbită depinde suplimentar de traiectoria recipientelor printr-o sursă de radiații continuă sau de modelul de încărcare în sursa de radiații serie și de numărul de cicluri de expunere.

16. În cazul sursei de radiații continue cu traiectorie fixă sau al sursei de radiații serie cu model de încărcare fix, cu o putere dată și un anumit tip de produs, parametrul cheie al instalației, care trebuie controlat de către operator, este viteza de transport sau setarea programatorului de timp.

Diagrama dozelor

17. În procedura de întocmire a diagramei dozelor, sursa de radiații trebuie umplută cu recipiente de iradiere care conțin produse de simulare sau un produs reprezentativ cu densitate uniformă. Dozimetrele trebuie amplasate în minim trei recipiente încărcate pentru iradiere, care sunt trecute prin sursa de radiații, înconjurate de recipiente similare sau produse de simulare. Dacă produsul nu este ambalat uniform, dozimetrele trebuie amplasate într-un număr mai mare de recipiente.

Anexa 12 – Utilizarea radiațiilor ionizante în fabricația medicamentelor

18. Poziționarea dozimetrelor depinde de mărimea recipientului de iradiere. De exemplu, pentru recipiente de până la 1 x 1 x 0,5 m, poate fi adecvată o grilă tridimensională de 20 cm prin recipient, inclusiv pe suprafețele exterioare. Dacă pozițiile estimate pentru doza minimă și maximă sunt cunoscute în urma unei caracterizări anterioare a performanței de iradiere, unele dozimetre pot fi mutate din regiunile cu doză medie și reamplasate în regiunile cu doză extremă, pentru a forma o grilă de 10 cm.

19. Rezultatele acestei proceduri vor furniza dozele minime și maxime absorbite de produs și de pe suprafața recipientului, pentru un set dat de parametri ai instalației, pentru densitatea produsului și pentru modelul de încărcare.

20. În mod ideal, dozimetre de referință trebuie folosite pentru întocmirea diagramei dozelor datorită preciziei lor mai mari. Dozimetre obișnuite sunt permise, dar este recomandabil să se amplaseze dozimetre de referință în vecinătatea lor, în pozițiile în care se estimează doza minimă și maximă, în poziția obișnuită de monitorizare în fiecare din recipientele pentru iradiere. Valorile observate ale dozei vor avea o incertitudine aleatoare care poate fi estimată din variațiile măsurărilor repetate.

21. Doza minimă observată, așa cum e măsurată cu dozimetrele obișnuite, necesară pentru a garanta că toate recipientele pentru iradiere primesc doza minimă cerută, va fi stabilită în funcție de cunoașterea variabilității aleatoare a dozimetrelor de rutină utilizate.

22. Parametrii sursei de radiații trebuie să fie păstrați constanți, monitorizați și înregistrați în timpul întocmirii diagramei dozelor. Înregistrările, rezultatele dozimetriei și toate celelalte înregistrări obținute trebuie să fie păstrate.

Sursa de radiații cu fascicul de electroni
Proiectare

23. Doza absorbită recepționată de o anumită porțiune a produsului iradiat depinde în primul rând de următorii factori:
- a. caracteristicile fasciculului: energia electronilor, fluxul mediu al fasciculului, întinderea și uniformitatea baleiajului;
 - b. viteza de transport;
 - c. compoziția și densitatea produsului;
 - d. compoziția, densitatea și grosimea materialului dintre fanta de ieșire și o anumită parte a produsului;
 - e. distanța dintre fanta de ieșire și recipient.
24. Parametrii cheie controlați de operator sunt caracteristicile fasciculului și viteza de transport.

Diagrama dozelor

25. În procedura de întocmire a diagramei dozelor, dozimetrele trebuie așezate între straturi de hârtie absorbantă omogenă, realizând un produs de simulare, sau între straturi de produse reprezentative cu densitate uniformă, astfel încât să poată fi efectuate cel puțin 10 măsurători în limita maximă a electronilor. De asemenea, trebuie să se facă referire la punctele 18-21.
26. Parametrii sursei de radiații trebuie păstrați constanți, monitorizați și înregistrați în timpul întocmirii diagramei dozelor. Trebuie să fie păstrate înregistrările, împreună cu rezultatele dozimetriei și toate celelalte înregistrări obținute.

Repunerea în funcțiune

27. Punerea în funcțiune trebuie repetată atunci când intervine o schimbare a procesului sau a sursei de radiații, care ar putea afecta distribuția dozei în recipientul de iradiere (de exemplu schimbarea

barelor sursei). Extinderea repunerii în funcțiune depinde de dimensiunea schimbării survenite în sursa de radiații sau în încărcătură. Se procedează la repunere în funcțiune ori de câte ori există dubii.

Localuri

28. Localurile trebuie proiectate și realizate astfel încât să separe recipientele iradiate de cele neiradiate, pentru a evita contaminarea lor încrucișată. Când materialele sunt manipulate în recipiente de iradiere închise poate să nu fie necesar să se separe materialele farmaceutice de cele nefarmaceutice, cu condiția să nu existe nici un risc ca primele să fie contaminate de celelalte.

Orice posibilitate de contaminare a produselor de către radionuclidul din sursă trebuie să fie exclusă.

Procesarea

29. Recipientele de iradiere trebuie să fie ambalate în conformitate cu modelul/modelele de încărcare specific/specifice stabilit/stabilite în timpul validării.
30. În timpul procesului, doza de radiații pentru recipientele de iradiere trebuie să fie monitorizată folosind procedee dozimetrice validate. Relația dintre această doză și doza absorbită de produs în interiorul recipientului trebuie să fie stabilită în timpul validării procesului și punerii în funcțiune a instalației.
31. Indicatori de radiații trebuie folosiți ca un ajutor pentru a diferenția recipientele iradiate de cele neiradiate. Ei nu trebuie să fie folosiți ca unice mijloace de diferențiere sau ca indicii ale procesării satisfăcătoare.
32. Procesarea unor încărcături mixte de recipiente în celula de iradiere trebuie să fie efectuată numai când se cunoaște din experimentele de

Anexa 12 – Utilizarea radiațiilor ionizante în fabricația medicamentelor

la punerea în funcțiune sau din alte evidențe că doza de radiație primită de recipiente individuale rămâne în limitele specificate.

33. Când doza de radiație necesară este dată, conform proiectării, în mai mult de o expunere sau de o trecere prin instalație, trebuie să se obțină acordul deținătorului autorizației de punere pe piață și să se realizeze într-o perioadă de timp predeterminată. Întreruperile neprevăzute din timpul iradierii trebuie să fie anunțate deținătorului autorizației de punere pe piață, dacă acestea prelungesc procesul de iradiere peste perioada stabilită anterior.
34. Produsele neiradiate trebuie separate tot timpul de produsele iradiate. Metodele utilizate pentru aceasta includ folosirea indicatorilor de iradiere (punctul 31) și proiectarea adecvată a localurilor (punctul 28).

Sursa de radiații gama

35. Pentru modurile de procesare continuă, dozimetrele trebuie amplasate astfel încât cel puțin două să fie expuse tot timpul iradierii.
36. Pentru modurile de procesare în serie, cel puțin două dozimetre trebuie expuse în pozițiile asociate cu poziția dozei minime.
37. Pentru modurile de procesare continuă trebuie să existe o indicație pozitivă a poziției corecte a sursei de iradiere și un dispozitiv de interblocare între poziția sursei și mișcarea benzii transportoare. Viteza benzii transportoare trebuie monitorizată continuu și înregistrată.
38. Pentru modurile de procesare în serie trebuie monitorizate și înregistrate deplasarea sursei și timpii de expunere, pentru fiecare serie.

Anexa 12 – Utilizarea radiațiilor ionizante în fabricația medicamentelor

39. Pentru o doză dorită dată, stabilirea timpului sau vitezei de transport impune ajustarea dezintegrării sursei și suplimentările sursei. Perioada de valabilitate a setării vitezei de transport trebuie înregistrată și respectată.

Sursa de radiații cu fascicul de electroni

40. Trebuie amplasat un dozimetru pe fiecare recipient.
41. Trebuie să existe înregistrări permanente ale fluxului mediu al fasciculului, ale energiei electronilor, ale întinderii baleiajului și ale vitezei de transport. Aceste variabile, cu excepția vitezei de transport, trebuie controlate pentru a fi în limitele definite stabilite în timpul punerii în funcțiune, întrucât ele sunt predispuse la schimbări instantanee.

Documentația

42. Numărul recipientelor primite, iradiate și expediate trebuie să se reconcilieze între ele și să fie în concordanță cu documentația asociată. Orice diferență trebuie raportată și rezolvată.
43. Operatorul instalației de iradiere trebuie să confirme în scris gama de doze primită de fiecare recipient iradiat dintr-o serie sau dintr-o livrare.
44. Înregistrările procesului și controlului fiecărei serii iradiate trebuie să fie verificate și semnate de o persoană responsabilă desemnată, și păstrate. Metoda și locul de păstrare trebuie decise de comun acord de operatorul instalației și deținătorul autorizației de punere pe piață.
45. Documentația validării și punerii în funcțiune a instalației trebuie păstrată un an după data expirării sau cel puțin cinci ani după

eliberarea ultimului produs procesat în instalație, alegându-se cea mai lungă perioadă.

Monitorizarea microbiologică

46. Monitorizarea microbiologică este responsabilitatea fabricantului de medicamente. Aceasta poate include monitorizarea mediului în care este fabricat medicamentul și monitorizarea medicamentului înainte de iradiere, așa cum se specifică în autorizația de punere pe piață.

Principiu

Medicamentele pentru investigație clinică trebuie să fie fabricate conform principiilor și liniilor directe detaliate de BPF pentru medicamente (Regulile care guvernează medicamentele în Comunitatea Europeană, volumul IV) și trebuie luate în considerare alte linii directe publicate de Comisia Europeană (când este relevant și în acord cu etapa de dezvoltare a medicamentului). Procedurile trebuie să fie flexibile, pentru a face schimbări pe măsură ce cunoștințele despre proces avansează, corespunzător etapei de dezvoltare a medicamentului.

În studiile clinice poate exista un risc suplimentar pentru subiecții participanți, comparativ cu pacienții tratați cu medicamente autorizate de punere pe piață. Aplicarea BPF în fabricația medicamentelor pentru investigație clinică urmărește să se asigure că subiecții studiului nu sunt expuși riscului și că rezultatele studiilor clinice nu sunt afectate de siguranța, calitatea sau eficacitatea necorespunzătoare provenite din fabricația nesatisfăcătoare. În egală măsură, urmărește să se asigure că există consecvență între seriile aceluiași medicament pentru investigație clinică folosit în același studiu clinic sau în studii diferite și că schimbările din timpul dezvoltării unui medicament pentru investigație clinică sunt documentate și justificate corespunzător.

Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică implică o complexitate sporită în comparație cu medicamentele autorizate de punere pe piață, prin lipsa de rutină, varietatea proiectelor de studii clinice, a machetelor de ambalaje ulterioare, adesea necesitatea de randomizare și codificare prin „procedeul orb” și riscul crescut de contaminare încrucișată a medicamentului și de amestecare. Mai mult, cunoștințele privind activitatea și toxicitatea medicamentului pot fi incomplete, poate exista o lipsă a validării întregului proces sau pot fi folosite medicamente autorizate de punere pe piață care au fost reambalate sau modificate într-un anumit fel.

Aceste provocări necesită personal cu o înțelegere profundă a aplicării BPF în cazul medicamentelor pentru investigație clinică și cu instruire în acest domeniu. Este necesară cooperarea cu sponsorii studiului, care au responsabilitatea finală pentru toate aspectele studiului clinic, inclusiv pentru calitatea medicamentului pentru investigație clinică.

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

Complexitatea crescută în operațiile de fabricație necesită un sistem al calității foarte eficient.

Prezenta anexă include, de asemenea, îndrumări privind comanda, transportul și returnarea produselor furnizate pentru studiul clinic, care sunt la interfața cu liniile directe de bună practică în studiu clinic și complementare cu acestea.

Note:

Medicament noninvestigațional⁴³

Medicamente, altele decât medicamentul de testat, placebo sau de referință, pot fi furnizate subiecților participanți în studiu. Astfel de medicamente pot fi folosite ca medicație suport sau ajutoare pentru scopuri preventive, de diagnostic sau terapeutice și/sau pot fi necesare pentru a asigura că subiectul beneficiază de îngrijire medicală adecvată; pot fi folosite, de asemenea, în acord cu protocolul, pentru a induce un răspuns fiziologic. Aceste medicamente nu intră în definiția medicamentelor pentru investigație clinică și pot fi furnizate de sponsor sau de investigator. Sponsorul trebuie să garanteze că acestea sunt în acord cu notificarea/cererea de autorizare pentru efectuarea studiului și că au calitatea corespunzătoare pentru scopurile studiului, ținând cont de sursa materialelor, fie că fac sau nu obiectul autorizației de punere pe piață și că au fost reambalate. Avizul și implicarea persoanei calificate sunt recomandate în îndeplinirea acestei îndatoriri.

Autorizație de fabricație și reconstituire

Atât fabricația totală cât și cea parțială a medicamentelor pentru investigație clinică, precum și diversele procese de divizare, ambalare sau prezentare, fac subiectul unei autorizații la care se face referire în art. 13(1) din Directiva 2001/20/EC, cf. art. 9(1) din Directiva 2005/28/EC. Totuși, această autorizație nu este necesară pentru reconstituirea în condițiile stabilite de art. 9(2) din Directiva 2005/28/EC. În scopul acestor prevederi, reconstituirea trebuie înțeleasă ca un proces simplu de

- dizolvare sau dispersare a medicamentului pentru investigație clinică pentru administrarea produsului la subiectul studiului,
- sau diluarea și amestecarea medicamentului pentru investigație clinică cu alte substanțe utilizate ca vehicul cu scopul utilizării sale

⁴³ Informații suplimentare pot fi găsite în Ghidul Comisiei Europene pentru Medicamente de investigație clinică (MIC) și alte Medicamente utilizate în studiile clinice

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

Reconstituirea nu reprezintă amestecarea împreună a mai multor ingrediente, inclusiv a substanței active, pentru a produce medicamentul pentru investigație clinică.

Un medicament pentru investigație clinică există înainte ca un proces să fie definit ca reconstituire.

Procesul de reconstituire trebuie efectuat cât de repede este posibil înainte de administrare.

Acest proces este definit în solicitarea Studiului Clinic/dosarul medicamentului pentru investigație clinică și protocolul studiului clinic, sau un document similar disponibil în acel loc.

Glosar

Cod de randomizare: O listă prin care este identificat tratamentul distribuit fiecărui subiect prin procesul de randomizare.

Comandă: O instrucțiune de a procesa, ambala și/sau transporta un anumit număr de unități din medicamentul/medicamentele pentru investigație clinică.

Fabricant/Importator de medicamente pentru investigație clinică: Orice deținător al autorizației de fabricație/import la care se face referire în art. 48 din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006.

Investigator: O persoană responsabilă de desfășurarea studiului clinic într-un loc de studiu. Dacă studiul este condus de o echipă la locul studiului, investigatorul este conducătorul echipei și poate fi numit investigator principal

Medicament pentru investigație clinică: O formă farmaceutică a unei substanțe active sau placebo care se testează sau se utilizează ca referință într-un studiu clinic, inclusiv medicamentele având deja autorizație de punere pe piață, dar care sunt utilizate sau asamblate (formulate sau ambalate) într-o altă formă decât cea autorizată sau când care sunt utilizate pentru o indicație neautorizată, sau în vederea obținerii de informații mai ample asupra formei autorizate.

„Procedeu orb”: Procedeu prin care una sau mai multe părți implicate în studiul clinic nu este informată/nu sunt informate despre repartizarea tratamentului. Procedeu „simplu-orb” constă în general în neinformarea subiecților studiului, iar procedeu „dublu-orb” în neinformarea subiecților, investigatorilor, monitorilor și, în unele cazuri, a analiștilor de date, despre medicamentul care se administrează.

În legătură cu un medicament pentru investigație clinică, prin „procedeu orb” se înțelege ascunderea deliberată a identității medicamentului, în conformitate cu instrucțiunile sponsorului. Prin decodificare se înțelege dezvăluirea identității medicamentelor codificate.

Medicament de referință: Un medicament folosit într-o investigație clinică, ca medicament comparator sau deja autorizat de punere pe piață (de ex. martor activ) sau placebo, folosit ca referință într-un studiu clinic.

Randomizare: Procesul de repartizare a subiecților studiului în grupurile pentru tratament sau pentru control, prin folosirea unui element de hazard, care să reducă posibilitatea de influențare a rezultatelor studiilor prin eroare sistematică.

Specificațiile medicamentului: Un dosar de referință care conține sau se referă la dosare care conțin toate informațiile necesare pentru a întocmi instrucțiuni scrise detaliate privind procesarea, ambalarea și controlul calității, eliberarea seriei și transportul unui medicament pentru investigație clinică.

Sponsor: O persoană, companie, instituție sau organizație responsabilă pentru inițierea, managementul și/sau finanțarea unui studiu clinic.

Studiu clinic: Orice investigație efectuată asupra subiecților umani, pentru a descoperi sau a confirma efectele clinice, farmacologice și/ sau alte efecte farmacodinamice ale unui sau mai multor medicamente pentru investigație clinică și/sau pentru a identifica orice reacție adversă la unul sau mai multe medicamente pentru investigație clinică, și/sau pentru a studia absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea unuia sau mai multor medicamente pentru investigație clinică, cu scopul evaluării siguranței și/sau eficacității lor.

Transport: Operația de ambalare pentru transport și expedierea medicamentelor comandate pentru studii clinice.

Managementul calității

1. Sistemul de asigurare a calității, proiectat, aplicat și verificat de fabricant sau importator trebuie descris în proceduri scrise disponibile sponsorului, ținând cont de principiile și liniile directoare BPF aplicabile medicamentelor pentru investigație clinică.
2. Specificațiile medicamentului și instrucțiunile de fabricație pot fi schimbate în timpul dezvoltării, dar controlul complet și trasabilitatea schimbărilor trebuie să fie păstrate.

Personal

3. Tot personalul implicat în activități cu medicamente pentru investigație clinică trebuie să fie instruit corespunzător cu privire la cerințele specifice pentru aceste tipuri de medicamente.
Chiar și în cazurile în care numărul de personal implicat este mic, trebuie să existe pentru fiecare serie, persoane diferite responsabile pentru producție și controlul calității.
4. Persoana calificată trebuie să se asigure, în special, că există sisteme care îndeplinesc cerințele bunei practici de fabricație și, de aceea, trebuie să aibă cunoștințe vaste despre dezvoltarea farmaceutică și procesele studiilor clinice. Recomandare pentru persoana calificată în legătură cu certificarea seriilor de medicamente pentru investigație clinică este prezentată la punctele 38-41.

Localuri și echipamente

5. Toxicitatea, activitatea și potențialul sensibilizant pot să nu fie deplin înțelese în cazul medicamentelor pentru investigație clinică și acest fapt întărește nevoia de a reduce la minim toate riscurile de contaminare încrucișată. Proiectarea echipamentelor și localurilor, metodele de verificare/testare și limitele de acceptabilitate care se vor folosi după curățare trebuie să reflecte natura acestor riscuri. Când este cazul, trebuie să se ia în considerare activitatea „în campanie”. Trebuie să se țină seama de solubilitatea medicamentului, în luarea deciziilor privind alegerea solventului de curățare.

Documentație

Specificații și instrucțiuni

6. Specificațiile (pentru materii prime, materiale de ambalare primară, produse intermediare, vrac și finite), formulele de fabricație și instrucțiunile de procesare și ambalare trebuie să fie cât se poate de cuprinzătoare, date fiind cunoștințele actuale. Aceste documente trebuie să fie reevaluate periodic în timpul dezvoltării și actualizate, dacă este necesar. Fiecare nouă versiune trebuie să țină cont de ultimele date, de tehnologia actuală folosită, de cerințele reglementărilor și de cele prevăzute în Farmacopee și trebuie să permită trasabilitatea la documentul anterior. Orice schimbări trebuie efectuate în conformitate cu o procedură scrisă, care trebuie să se țină cont de orice implicații asupra calității medicamentului, de exemplu asupra stabilității și bioechivalenței.
7. Motivele schimbărilor trebuie înregistrate, iar consecințele schimbării asupra calității medicamentului și asupra studiilor clinice în derulare trebuie să fie investigate și documentate⁴⁴.

Comanda

8. Comanda poate solicita procesarea și/sau ambalarea unui anumit număr de unități și/sau transportul acestora și poate fi dată fabricantului de către sponsor sau în numele acestuia. Trebuie să fie scrisă (deși poate fi transmisă și prin mijloace electronice) și destul de clară, pentru a evita orice ambiguitate. Trebuie să fie autorizată oficial și să facă referire la specificațiile medicamentului și la protocolul relevant al studiului clinic.

Specificațiile medicamentului

9. Specificațiile medicamentului (de văzut glosarul) trebuie să fie actualizate permanent, pe măsură ce dezvoltarea medicamentului progresează, asigurând trasabilitatea corespunzătoare la versiunile anterioare. Acestea trebuie să includă sau să facă referire la următoarele documente:
 - Specificații și metode analitice pentru materii prime, materiale de ambalare, produs intermediar, vrac și finit;

⁴⁴ Ghiduri privind schimbările care necesită un amendament consistent la dosarul MIC depus la autoritatea competentă se găsesc în ghidul CHMP cu privire la cerințele pentru Documentația chimică și de calitate farmaceutică pentru medicamente de investigație clinică din studii clinice

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

- Metode de fabricație;
- Testare în proces și metode;
- Copie a etichetei aprobate;
- Protocoalele și codurile de randomizare relevante ale studiului clinic, după caz;
- Acorduri tehnice relevante cu furnizorii de contract, după caz;
- Datele de stabilitate;
- Condiții de depozitare și transport.

Lista de mai sus nu este exclusivă sau exhaustivă. Conținutul va depinde de medicament și de etapa de dezvoltare. Informațiile trebuie să reprezinte baza pentru evaluarea conformității pentru certificarea și eliberarea unei anumite serii de către persoana calificată și, de aceea, trebuie să fie accesibilă acesteia. Când diferite etape de fabricație sunt efectuate în diferite locuri, sub responsabilitatea a diferite persoane calificate, este acceptabil să se păstreze dosare separate, limitate la informațiile cu relevanță pentru activitățile de la respectivele locuri.

Formula de fabricație și instrucțiunile de procesare

10. Pentru fiecare operație de fabricație sau furnizare trebuie să existe instrucțiuni și înregistrări scrise, clare și adecvate. Atunci când o operație nu se repetă, poate să nu fie necesară emiterea formulei standard și a instrucțiunilor de procesare. Înregistrările sunt importante în special pentru pregătirea versiunii finale a documentelor care vor fi folosite în fabricația de rutină, după acordarea autorizației de punere pe piață.
11. Informațiile din specificațiile medicamentului trebuie să fie folosite pentru a elabora instrucțiuni scrise detaliate privind procesarea, ambalarea, controlul calității, condițiile de depozitare și transportul.

Instrucțiuni de ambalare

12. Medicamentele pentru investigație clinică sunt în mod obișnuit ambalate într-un mod individual pentru fiecare subiect inclus în studiul clinic. Numărul de unități care urmează a fi ambalate trebuie specificat înainte de începerea operațiilor de ambalare, incluzând unitățile necesare pentru efectuarea controlului calității și orice contraprobe

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

care vor fi păstrate. Trebuie să se facă un număr suficient de reconcilieri, pentru a se asigura că în fiecare etapă de procesare s-a obținut cantitatea corectă din fiecare produs cerut.

Înregistrările procesării, testării și ambalării seriei

13. Înregistrările seriei trebuie păstrate suficient de detaliate pentru ca secvența de operații să fie determinată cu exactitate. Aceste înregistrări trebuie să conțină orice observații relevante care justifică procedurile folosite și orice schimbări făcute, trebuie să crească gradul de cunoaștere a medicamentului și să dezvolte operațiile de fabricație.
14. Înregistrările de fabricație ale seriei trebuie să fie păstrate cel puțin pe perioada specificată în OMSP nr. 905/2006.

Fabricația

Materiale de ambalare

15. Specificațiile și verificările de control al calității trebuie să includă măsuri care să prevină decodificarea neintenționată, datorită schimbărilor de aspect ale diferitelor serii de materiale de ambalare.

Operații de fabricație

16. În timpul dezvoltării, trebuie identificați parametri critici și controalele în proces trebuie folosite în primul rând pentru a controla procesul. Parametrii provizorii de fabricație și controalele în proces pot fi deduși din experiența anterioară, inclusiv cea câștigată din activitatea de dezvoltare incipientă. Se cere o atenție deosebită din partea personalului cheie pentru a formula instrucțiunile necesare și a le adapta permanent la experiența câștigată în fabricație. Parametrii identificați și controlați trebuie să fie justificabili pe baza cunoștințelor disponibile la momentul respectiv.
17. În cazul medicamentelor pentru investigație clinică, procesele de fabricație pot să nu fie validate cu același grad de extindere necesar pentru fabricația de rutină, dar este necesar să fie calificate localurile și echipamentele. Pentru medicamentele sterile, validarea proceselor de sterilizare trebuie să fie la același standard ca și pentru medicamentele autorizate de punere pe piață. În mod asemănător, când se cere, inactivarea/ îndepărtarea virusilor și a altor impurități de origine biologică trebuie să fie demonstrată urmând principiile și

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

tehnicile științifice definite în ghidurile disponibile în acest domeniu, pentru a asigura siguranța produselor obținute prin biotehnologie.

18. Validarea proceselor aseptice prezintă probleme speciale când mărimea seriei este mică; în aceste cazuri, numărul unităților umplute poate fi numărul maxim umplut în fabricație. Consecvent cu simularea procesului, dacă este posibil, un număr mai mare de unități trebuie umplute cu mediu pentru a furniza o mai mare încredere în rezultatele obținute. Umplerea și sigilarea sunt adesea operații manuale sau semi-automate, care prezintă mari probleme pentru sterilitate, de aceea trebuie acordată o atenție sporită instruirii operatorului și validării tehnicii aseptice a fiecărui operator.

Principii aplicabile medicamentului de referință

19. Dacă un medicament este modificat, datele trebuie să fie disponibile (de ex. stabilitate, dizolvare comparată, biodisponibilitate), pentru a demonstra că aceste schimbări nu afectează semnificativ caracteristicile de calitate originale ale medicamentului.
20. Data de expirare declarată pentru medicamentul de referință în ambalajul său original poate să nu fie aplicabilă medicamentului, când acesta a fost reambalat într-un recipient diferit, care poate să nu ofere protecție echivalentă sau să nu fie compatibil cu medicamentul. Ținând cont de natura medicamentului, de caracteristicile recipientului și de condițiile de depozitare la care articolul poate fi supus, o dată limită de folosire trebuie să fie stabilită de către sponsor sau în numele acestuia. O astfel de dată trebuie să fie justificată și să nu fie mai îndepărtată decât data de expirare a ambalajului original. Trebuie să existe compatibilitate între data de expirare și durata studiului clinic.

Operații de codificare

21. Când medicamentele sunt codificate, trebuie să existe sisteme care să asigure realizarea și menținerea codificării, care să permită identificarea corectă a medicamentelor codificate, când este necesar, incluzând numerele de serie ale medicamentelor dinainte de operația de codificare. Trebuie să fie posibilă, de asemenea, identificarea rapidă a medicamentului, în caz de urgență.

Codul de randomizare

22. Procedurile trebuie să descrie emiterea, securizarea, distribuția, manipularea și păstrarea oricărui cod de randomizare folosit pentru ambalarea medicamentelor pentru investigație clinică și a mecanismelor de decodificare. Trebuie păstrate înregistrări corespunzătoare.

Ambalare

23. În timpul ambalării medicamentelor pentru investigație clinică poate fi necesară manipularea mai multor medicamente pe aceeași linie de ambalare, în același timp. Riscul de amestecare a medicamentului trebuie să fie redus la minim prin folosirea de proceduri corespunzătoare și/sau de echipamente specializate, după caz și instruirea relevantă a personalului.
24. Ambalarea și etichetarea medicamentelor pentru investigație clinică este probabil mai complexă și mai expusă la erori (care sunt, de asemenea, greu de detectat) decât pentru medicamentele autorizate de punere pe piață, în special când sunt folosite medicamente codificate cu aspect similar. Precauțiile împotriva etichetării greșite, precum reconcilierea etichetelor, eliberarea liniei, controlul în proces efectuat de către personal instruit corespunzător trebuie să fie, prin urmare, intensificate.
25. Ambalarea trebuie să asigure că medicamentul pentru investigație clinică rămâne în condiții bune în timpul transportului și depozitării la destinațiile intermediare. Orice deschidere sau violare a sigiliului ambalajului exterior în timpul transportului trebuie să fie rapid observată.

Etichetare

26. Tabelul 1 rezumă conținutul punctelor 26-30 care urmează. Etichetarea trebuie să respecte cerințele OMSP nr. 905/2006. Următoarele informații trebuie să fie incluse pe etichete, cu excepția cazului când absența lor este justificată, de ex. prin folosirea sistemului electronic centralizat de randomizare:

- a) numele, adresa și numărul de telefon al sponsorului, organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului (persoana principală

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

- de contact pentru informații privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență);
- b) forma farmaceutică dozată, calea de administrare, cantitatea de unități dozate și, în cazul studiului deschis, numele/identitatea medicamentului și concentrația/activitatea;
 - c) seria și/sau codul numeric pentru a identifica conținutul și operația de ambalare;
 - d) un cod de referință al studiului, care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;
 - e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului și, unde este relevant, numărul vizitei;
 - f) numele investigatorului [dacă nu a fost inclus la a) sau d)];
 - g) instrucțiuni de folosire (se poate face referire la un prospect sau la alt document explicativ destinat subiectului studiului sau persoanei care administrează medicamentul);
 - h) „numai pentru folosire în studiu clinic” sau o formulare similară;
 - i) condițiile de depozitare;
 - j) perioada de folosire (data limită de folosire, data de expirare sau data de re-testare, după caz) în format lună/an și într-un mod care evită orice ambiguitate;
 - k) „a nu se lăsa la îndemâna copiilor”, cu excepția situației când medicamentul este destinat a se folosi în studii în care nu este luat acasă de către subiecți.
27. Adresa și numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informații privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență nu este necesar să apară pe eticheta, când subiectului i s-a dat un prospect sau o fișă care oferă aceste detalii și când a fost instruit să îl/o păstreze cu sine tot timpul.
28. Detaliile trebuie să apară în limba/limbile oficială/oficiale ale țării în care medicamentul pentru investigație clinică va fi folosit. Detaliile enumerate la punctul 26 trebuie să apară pe ambalajul primar și pe ambalajul secundar (cu excepția ambalajelor primare din cazurile descrise la punctele 29 și 30). Cerințele privind conținutul etichetei de pe ambalajul primar și de pe ambalajul secundar sunt rezumate în Tabelul 1. Pot fi incluse și alte limbi.
29. Când medicamentul va fi furnizat subiectului studiului sau persoanei care administrează medicația, cu un ambalaj primar și cu ambalajul secundar care se intenționează a se păstra împreună, iar ambalajul exterior are detaliile enumerate la punctul 26, următoarele informații

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

trebuie să fie incluse pe eticheta ambalajului primar (sau pe orice dispozitiv dozator sigilat care conține ambalajul primar):

- a) numele sponsorului, al organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului;
- b) forma farmaceutică dozată, calea de administrare (poate lipsi pentru formele dozate solide orale), cantitatea de unități dozate și, în cazul studiului deschis, numele/identitatea medicamentului și concentrația/activitatea;
- c) seria și/sau codul numeric pentru a identifica conținutul și operația de ambalare;
- d) un cod de referință al studiului care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;
- e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului și, unde este relevant, numărul vizitei.

30. Când ambalajul primar este sub formă de blister sau de unități mici, cum sunt fiolele, pe care nu pot fi afișate detaliile cerute la punctul 26, ambalajul secundar trebuie să aibă o etichetă cu acele detalii. Totuși, ambalajul primar trebuie să conțină următoarele:

- a) numele sponsorului, al organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului;
- b) calea de administrare (poate lipsi în cazul formelor dozate solide orale) și, în cazul studiului deschis, numele/identitatea medicamentului și concentrația/activitatea;
- c) seria și/sau codul numeric pentru a identifica conținutul și operația de ambalare;
- d) un cod de referință al studiului, care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;
- e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului și, unde este relevant, numărul vizitei.

31. Pot fi incluse simboluri sau pictograme, pentru a clarifica anumite informații menționate mai sus. Pot să fie menționate informații suplimentare, avertizări și/sau instrucțiuni de manipulare.

32. Pentru studiile clinice cu caracteristicile identificate în capitolul XV din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006, trebuie să fie

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

adăugate ambalajului original următoarele detalii, care nu trebuie să acopere eticheta originală:

- i) numele sponsorului, al organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului;
 - ii) codul de referință al studiului, care să permită identificarea locului, studiului, a investigatorului și a subiectului studiului.
33. Dacă este necesar să se schimbe data limită de folosire, trebuie aplicată medicamentului pentru investigație clinică o etichetă suplimentară. Această etichetă suplimentară trebuie să declare noua dată limită de folosire și să repete numărul seriei; poate să acopere vechea dată limită de folosire, dar, din motive de control al calității, nu și numărul de serie original. Această operație trebuie să fie efectuată la un loc de fabricație autorizat în mod corespunzător. Totuși, când se justifică, se poate efectua la locul de investigație de către sau sub supravegherea farmacistului de la locul studiului sau a altui profesionist din domeniul sănătății, în acord cu reglementările naționale. Când nu este posibil acest lucru, poate fi efectuată de către monitorul/monitorii studiului clinic, care trebuie să fie instruit/instruiți corespunzător. Operația trebuie efectuată în acord cu principiile BPF, cu procedurile standard de operare specifice și pe bază de contract, dacă este cazul, și trebuie să fie verificată de o a doua persoană. Această etichetare suplimentară trebuie documentată adecvat atât în documentația studiului, cât și în înregistrările seriei.

Controlul Calității

34. Deoarece procesele pot să nu fie standardizate sau în întregime validate, testarea capătă mai mare importanță pentru a asigura că fiecare serie își respectă specificația.
35. Controlul calității trebuie să se efectueze în acord cu specificațiile medicamentului și cu informațiile notificate ca urmare a art. 37 din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006. Trebuie să se efectueze și să se înregistreze verificarea eficacității codificării.
36. Trebuie păstrate probe cu 2 scopuri: în primul rând pentru a furniza o probă pentru testarea analitică și în al doilea rând pentru a furniza un specimen al produsului finit. În acest sens, probele se încadrează în două categorii:

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

Probă de referință: o probă dintr-o serie de materie primă, material de ambalare sau produs finit, care este păstrată cu scopul de a fi analizată în cazul în care această necesitate apare în timpul perioadei de valabilitate a seriei respective. În cazul în care stabilitatea permite, trebuie păstrate probe de referință din etapele intermediare critice (de ex. cele care necesită testare analitică și eliberare) sau din produsul intermediar care este transportat în exterior, ieșind de sub controlul fabricantului.

Contraprobă: o probă constând într-o unitate complet ambalată dintr-o serie de produs finit. Este păstrată în scopuri de identificare. De exemplu, modul de prezentare, ambalare, etichetare, prospectul cu informații pentru pacient, numărul seriei, data de expirare dacă această necesitate apare în perioada de valabilitate a seriei respective.

În multe cazuri, proba de referință și contraproba sunt identice, adică unități ambalate în ambalajul final. În asemenea situații, proba de referință și contraproba pot fi considerate interschimbabile. Proba de referință și contraproba pentru medicamentul de investigație clinică, inclusiv produsele codificate, trebuie păstrate cel puțin doi ani după finalizarea sau după întreruperea oficială a ultimului studiu clinic în care seria a fost utilizată, oricare dintre aceste perioade este mai lungă.

Trebuie să se ia în considerare păstrarea de contraprobe până când raportul clinic a fost elaborat, pentru a permite confirmarea identității medicamentului în eventualitatea rezultatelor inconsecvente ale studiului și ca parte a unei investigații a acestora.

37. Locul de depozitare al probelor de referință și al contraprobelor trebuie definit într-un Acord Tehnic între sponsor și fabricant(fabricanți) și trebuie să permită Autorităților Competente accesul rapid la acestea.

Probele de referință ale produselor finite trebuie depozitate în cadrul SEE sau într-o țară terță în cazul în care au fost făcute aranjamente de către Comunitate cu țara exportatoare pentru a asigura că fabricarea medicamentului de investigație clinică se face conform unor standarde de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele Comunitare. În cazuri excepționale, probele de referință ale produsului finit pot fi depozitate de către fabricant într-o altă țară terță, caz care trebuie justificat și documentat într-un acord tehnic între sponsor, importatorul din SEE și fabricantul din țara terță.

Probele de referință trebuie să fie în cantitate suficientă pentru a permite cel puțin efectuarea a două analize complete ale seriei în acord

cu dosarul medicamentului de investigație clinică depus pentru autorizarea efectuării studiului clinic.

În cazul *contraprobelor*, este acceptabil ca informația referitoare la ambalajul final să fie depozitată în formă scrisă sau electronică, dacă aceste înregistrări furnizează suficiente informații. În acest din urmă caz, sistemul trebuie să fie în acord cu cerințele Anexei 11.

Eliberarea seriilor

38. Eliberarea seriilor de medicamente pentru investigație clinică (de văzut punctul 43) nu trebuie să aibă loc înainte ca persoana calificată să certifice că prevederile art. 50 alin. (1) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 au fost respectate (de văzut punctul 39). Persoana calificată trebuie să țină cont de elementele enumerate la punctul 40, după caz.
39. Îndatoririle persoanei calificate în legătură cu medicamentele pentru investigație clinică sunt influențate de diferite circumstanțe care pot surveni și la care se face referire mai jos.
- Tabelul 2 rezumă elementele care trebuie luate în considerare în cele mai obișnuite circumstanțe:
- a) Medicament fabricat în UE, dar care nu face obiectul unei autorizații de punere pe piață în UE: îndatoririle sunt stabilite în art. 50 alin. (1) lit. a) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006.
 - b) Medicament provenit de pe piața deschisă din UE, în acord cu art. 803 lit. b) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVIII - Medicamentul și care face obiectul unei autorizații de punere pe piață în UE, indiferent de originea fabricației: îndatoririle sunt cele descrise mai sus, totuși domeniul certificării poate fi limitat la asigurarea că medicamentele sunt în acord cu notificarea/cererea pentru autorizarea de efectuare a studiului și a oricărei procesări ulterioare cu scopul codificării, ambalării specifice studiului și etichetării. Specificațiile medicamentului vor fi limitate ca domeniu, în mod similar (de văzut punctul 9).
 - c) Medicament importat direct dintr-o țară terță: îndatoririle sunt stabilite în art 50 alin. (1) lit. b) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006. Când medicamentele pentru investigație clinică sunt importate dintr-o țară terță și fac obiectul acordurilor încheiate între Comunitate și acea țară, precum Acordul de Recunoaștere Mutuală (ARM), se aplică standarde de BPF echivalente, cu condiția ca orice astfel de acord să fie relevant pentru medicamentul în cauză. În absența unui ARM, persoana

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

calificată trebuie să stabilească, prin cunoașterea sistemului calității folosit de fabricant, faptul că se aplică standarde de BPF echivalente. Această cunoaștere se dobândește, în mod normal, prin participarea la auditul sistemului calității fabricantului. În oricare din cazuri, persoana calificată poate apoi să certifice, pe baza documentației furnizate de fabricantul din țara terță (de văzut punctul 40).

d) Pentru medicamentele de referință importate pentru care nu se poate obține o asigurare potrivită pentru a certifica faptul că fiecare serie a fost fabricată conform standardelor de BPF echivalente, obligația persoanei calificate este definită în art. 50 alin. (1) lit.c) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006.

40. Evaluarea fiecărei serii pentru certificare înainte de eliberare poate include, după caz:

- înregistrări ale seriei, inclusiv rapoarte de control, rapoarte de teste în proces și rapoarte de eliberare care demonstrează conformitatea cu specificațiile medicamentului, comanda, protocolul și codul de randomizare. Aceste înregistrări trebuie să includă toate deviațiile sau schimbările planificate și orice verificări și teste suplimentare ulterioare, trebuie să fie completate și aprobate de personalul autorizat pentru aceasta, conform sistemului calității;
- condițiile de fabricație;
- starea validării facilităților, proceselor și metodelor;
- examinarea ambalajelor finite;
- când este cazul, rezultatele oricăror analize sau teste efectuate după import;
- rapoartele de stabilitate;
- proveniența și verificarea condițiilor de depozitare și transport;
- rapoartele de audit privind sistemul calității fabricantului;
- documentele care certifică faptul că fabricantul este autorizat de autoritățile competente din țara de export să fabrice medicamente pentru investigație clinică sau medicamente de referință, pentru export;
- când este relevant, cerințele de reglementare pentru autorizarea de punere pe piață, standardele BPF aplicabile și orice verificare oficială a respectării BPF;
- toți ceilalți factori de care persoana calificată are cunoștință că sunt relevanți pentru calitatea seriei.

Relevanța elementelor de mai sus este influențată de țara de origine a medicamentului, de fabricant și de statutul pe piață al medicamentului (cu sau fără o autorizație de punere pe piață, în UE sau într-o țară terță) și de etapa sa de dezvoltare.

Sponsorul trebuie să se asigure că elementele avute în vedere de persoana calificată la certificarea seriei sunt consecvente cu informațiile notificate în acord cu art. 37 din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006. (de văzut, de asemenea, punctul 44).

41. Când medicamentele pentru investigație clinică sunt fabricate și ambalate în locuri de fabricație diferite, sub supravegherea unor persoane calificate diferite, recomandările enumerate în Anexa 16 a ghidului BPF trebuie să fie urmate, după caz.
42. Atunci când, în acord cu reglementările naționale, ambalarea sau etichetarea sunt efectuate la locul de investigație clinică de către sau sub supravegherea unui farmacist pentru studii clinice sau a altui profesionist în domeniul sănătății, după cum permit acele reglementări, nu e necesar ca persoana calificată să certifice activitatea în cauză. Totuși, sponsorul este responsabil să asigure că activitatea este documentată și efectuată corespunzător, în conformitate cu principiile BPF și trebuie să obțină avizul persoanei calificate în această privință.

Transportul

43. Medicamentele pentru investigație clinică trebuie să rămână sub controlul sponsorului până la încheierea unei proceduri de eliberare în două etape: certificarea de către persoana calificată; și eliberarea de către sponsor, după îndeplinirea cerințelor capitolului XI (Începerea unui studiu clinic) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006. Ambele etape trebuie înregistrate⁴⁵ și păstrate în dosarele relevante ale studiului păstrate de sau în numele sponsorului. Sponsorul trebuie să se asigure că acestea sunt consecvente cu detaliile din dosarul studiului clinic depus și trebuie considerate de persoana calificată ca fiind consistente cu ceea ce a fost acceptat de către Autoritatea Competentă. Pentru îndeplinirea acestor cerințe trebuie stabilite aranjamente adecvate. Din punct de vedere practic, acest lucru poate fi cel mai bine obținut printr-un proces de control al schimbării pentru Specificația medicamentului și definit într-un acord tehnic între persoana calificată și sponsor.

⁴⁵ Un format armonizat pentru certificarea seriei cu scopul facilitării circulației între Statele Membre este atașat în anexa 3.

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

44. Transportul medicamentelor pentru investigație clinică trebuie să se realizeze în conformitate cu instrucțiunile date de sponsor sau în numele acestuia, în comanda de transport.
45. Acordurile privind decodificarea trebuie să fie la dispoziția personalului responsabil potrivit, înainte ca medicamentele pentru investigație clinică să fie transportate la locul de investigație.
46. Trebuie păstrat un inventar detaliat al transporturilor făcute de fabricant sau importator. Acesta trebuie să menționeze, în mod deosebit, identitatea destinatarului.
47. Transferurile medicamentelor pentru investigație clinică de la un loc al studiului la altul, trebuie să rămână o excepție. Astfel de transferuri trebuie să facă obiectul procedurilor standard de operare. Istoria medicamentului pe timpul cât nu se află sub controlul fabricantului, trebuie să fie analizată (de exemplu prin rapoarte de monitorizare a studiului și înregistrări ale condițiilor de depozitare la locul original al studiului) ca parte a evaluării conformității pentru transfer a medicamentului și trebuie să se obțină avizul persoanei calificate. Dacă este necesar, medicamentul trebuie returnat la fabricant sau la un alt fabricant autorizat pentru re-etichetare și certificare de către o persoană calificată. Trebuie păstrate înregistrări și trebuie asigurată trasabilitatea completă.

Reclamații

48. Concluziile oricărei investigații efectuate în legătură cu o reclamație care poate surveni în legătură cu calitatea medicamentului trebuie discutate între fabricant sau importator și sponsor (dacă sunt diferiți). Această discuție trebuie să implice persoana calificată și pe cei responsabili de studiul clinic respectiv, pentru a evalua orice posibil impact asupra studiului, asupra dezvoltării medicamentului și asupra subiecților.

Retrageri și returnări

Retrageri

49. Trebuie să fie stabilite de către sponsor, în colaborare cu fabricantul sau importatorul, dacă sunt diferiți, proceduri privind recuperarea medicamentelor pentru investigație clinică și documentarea acestei

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

recuperări. Este necesar ca investigatorul și monitorul să înțeleagă obligațiile care le revin conform procedurii de recuperare.

50. Sponsorul trebuie să asigure că furnizorul oricărui medicament de referință sau al altei medicații care va fi folosit/folosită în studiul clinic are un sistem de a comunica sponsorului necesitatea de a retrage orice medicament furnizat.

Returnări

51. Medicamentele pentru investigație clinică trebuie să fie returnate în condițiile stabilite, definite de sponsor, specificate în proceduri scrise aprobate.
52. Medicamentele pentru investigație clinică returnate trebuie să fie identificate în mod clar și păstrate într-o zonă dedicată, controlată corespunzător. Trebuie păstrate înregistrările de inventar ale medicamentelor returnate.

Distrugere

53. Sponsorul este responsabil de distrugerea medicamentelor pentru investigație clinică nefolosite și/sau returnate. Prin urmare, medicamentele pentru investigație clinică nu trebuie distruse fără aprobarea scrisă prealabilă a sponsorului.
54. Cantitățile de medicament pentru investigație clinică furnizate, folosite și recuperate trebuie să fie înregistrate, reconciliate și verificate de către sponsor sau în numele său, pentru fiecare loc al studiului și pentru fiecare perioadă de studiu. Distrugerea medicamentelor pentru investigație clinică nefolosite trebuie să se realizeze pentru un loc al studiului dat sau pentru o perioadă de studiu dată, numai după ce orice neconcordanțe au fost investigate și explicate mulțumitor, iar reconcilierea a fost acceptată. Înregistrarea operațiilor de distrugere trebuie efectuată astfel încât toate operațiile să poată fi dovedite. Înregistrările trebuie păstrate de sponsor.
55. Când are loc distrugerea medicamentelor pentru investigație clinică, trebuie să fie predat/predată sponsorului un certificat datat sau o chitanță de distrugere. Aceste documente trebuie să identifice clar seriile și/sau numărul pacienților implicați și cantitățile exacte distruse sau să permită trasabilitatea seriilor și pacienților implicați și a cantităților exacte distruse.

TABELUL 1. REZUMATUL DETALIILOR DE ETICHETARE (pct. 26-30)

a) numele, adresa și numărul de telefon al sponsorului, organizației de cercetare prin contract sau al investigatorului (persoana principală de contact pentru informații privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență);

b) forma farmaceutică dozată, calea de administrare, numărul unităților dozate și, în cazul studiilor deschise,

numele/identitatea medicamentului și concentrația/activitatea;

c) seria și/sau codul numeric pentru a identifica conținutul și operația de ambalare;

d) un cod de referință al studiului care să permită identificarea studiului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este furnizat în altă parte;

e) numărul de identificare al subiectului studiului/numărul tratamentului și, unde este relevant, numărul vizitei;

f) numele investigatorului [dacă nu a fost inclus la a) sau d)]

g) instrucțiuni de folosire (se poate face referire la un prospect sau la alt document explicativ destinat subiectului studiului sau persoanei care administrează medicamentul);

h) „numai pentru folosire în studiu clinic” sau o formulare similară;

i) condițiile de depozitare;

j) perioada de folosire (data limită de folosire, data de expirare sau data de re-testare, după caz) în format lună/an și într-un mod care evită orice ambiguitate;

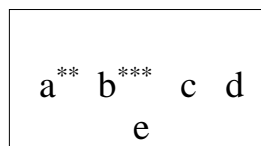
CAZ GENERAL

Atât pentru ambalajul secundar, cât și pentru ambalajul primar (pct. 26)



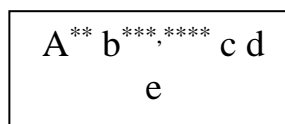
AMBALAJUL PRIMAR

Când ambalajul primar și cel secundar rămân împreună tot timpul (pct. 29)⁴⁶



AMBALAJUL PRIMAR

Blistere sau mici unități de ambalare (pct. 30)⁴⁶



⁴⁶ Când ambalajul secundar conține detaliile enumerate la pct. 26.

* Adresa și numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informațiile privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență nu este necesar să apară pe eticheta, când subiectului i s-a dat un prospect sau o fișă care oferă aceste detalii și când a fost instruit să îl/o păstreze cu sine tot timpul (pct. 27)

** Adresa și numărul de telefon ale persoanei principale de contact pentru informațiile privind medicamentul, studiul clinic și decodificarea de urgență nu este necesar să fie incluse.

*** Calea de administrare poate fi exclusă, pentru formele dozate solide orale.

**** Forma farmaceutică dozată și cantitatea unităților dozate pot fi omise.

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

k) „a nu se lăsa la îndemâna copiilor”
cu excepția situației când medicamentul este
destinat a se folosi în studii în care nu
este luat acasă de către subiecți.

TABELUL 2: ELIBERAREA SERIILOR DE MEDICAMENTE PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ

ELEMENTE DE LUAT ÎN CONSIDERARE (3)	MEDICAMENT DISPONIBIL ÎN UE		MEDICAMENT IMPORTAT DINTR-O ȚARĂ TERȚĂ		
	Medicament fabricat în UE fără APP	Medicament cu APP și disponibil pe piața UE	Medicament fără nici o APP în UE	Medicament cu APP în UE	Medicament de referință pentru care nu poate fi obținută documentația care certifică faptul că fiecare serie a fost fabricată în condiții cel puțin echivalente cu cele stabilite în Legea nr. 95/2006, Titlul XVIII, Medicamentul.
ÎNAINTE DE EFECTUAREA STUDIULUI CLINIC					
a) Condiții de transport și depozitare	Da				
b) Toți factorii relevanți ¹ care demonstrează că fiecare serie a fost fabricată și eliberată în acord cu Legea nr. 95/2006, Titlul XVIII - Medicamentul sau cu standarde BPF cel puțin egale cu cele stabilite în Legea nr. 95/2006, Titlul XVIII - Medicamentul	Da -		(2) Da		

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

<p>c) documentație care demonstrează că fiecare serie a fost eliberată în UE conform cerințelor BPF (de văzut Legea nr. 95/2006, Titlul XVIII - Medicamentul, art. 769) sau documentație care demonstrează că medicamentul este disponibil pe piața UE și că a fost achiziționat conform art. 803 lit. b) din Legea nr. 95/2006, Titlul XVIII- Medicamentul</p>		Da		
<p>d) documentație care demonstrează că medicamentul este disponibil pe piața națională și documentație care dovedește că cerințele de reglementare naționale privind autorizarea de punere pe piață și eliberarea pentru folosire pe plan național sunt adecvate.</p>			Da	
<p>e) Rezultatele tuturor analizelor, testelor și verificărilor efectuate pentru a evalua calitatea seriei importate, conform: cerințelor APP [de văzut Legea nr. 95/2006, Titlul XVIII - Medicamentul, art. 769 alin. (1) lit.</p>		-	Da	-

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

<p>b)], sau conform specificațiilor medicamentului, comenzii, articolului 37 (depunerea la autoritățile de reglementare) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006</p> <p>Când aceste analize și teste nu sunt efectuate în UE, trebuie să se justifice și persoana calificată trebuie să certifice că acestea au fost efectuate în conformitate cu standarde BPF cel puțin echivalente cu cele stabilite de Legea nr. 95/2006, Titlul XVIII - Medicamentul.</p>		<p>Da</p> <p>Da</p> <p>-</p>	<p>-</p> <p>Da</p>	<p>Da</p> <p>Da</p>
<p>DUPĂ EFECTUAREA STUDIULUI CLINIC</p>				
<p>f) În plus față de evaluarea dinaintea efectuării studiului clinic, toți factorii ulteriori relevanți (1) care demonstrează că fiecare serie a fost procesată cu scopul codificării, ambalării specifice studiului, etichetării și testării conform Legii nr. 95/2006, Titlul XVIII - Medicamentul sau cu standarde BPF cel puțin</p>	<p>Da</p>	<p>(2)</p>		

Anexa 13 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică

echivalente cu cele stabilite în Legea nr. 95/2006, Titlul XVIII - Medicamentul	-	Da
---	---	----

- (1) Acești factori sunt rezumați la punctul 40.
- (2) Când există un acord de recunoaștere reciprocă sau un alt acord similar, cuprinzând medicamentele în discuție, se aplică standarde echivalente cu BPF.
- (3) În toate cazurile, informațiile notificate ca urmare a art. 37 din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 trebuie să fie consecvente cu elementele de care ține cont persoana calificată care certifică seria înainte de eliberare.

Anexa 3

[ANTETUL FABRICANTULUI]

Conținutul Certificatului Seriei

La care se face referire în art. art. 50 alin. (1) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006

(1) Numele produsului(produselor)/ identificarea(identificările) produsului așa cum sunt ele în dosarul studiului clinic, unde este cazul

(2) Numărul(numerele) EudraCT și numărul de cod al protocolului sponsorului, când este cazul

(3) Concentrație

Identitatea(numele) și cantitatea pe unitate dozată a tuturor substanțelor active pentru toate medicamentele de investigație clinică (inclusiv placebo). Modul în care sunt acestea furnizate nu trebuie să decodifice studiul.

(4) Forma dozată (forma farmaceutică)

(5) Mărimea ambalajului (conținutul recipientului) și tipul (de ex. flacon, blister etc.).

(6) Numărul seriei/lotului

(7) Data de expirare/retestare/utilizare

(8) Numele și adresa fabricantului care deține persoana calificată care emite certificatul

(9) Autorizația de fabricație pentru locul menționat la punctul 8.

(10) Comentarii/remarci

(11) Orice informații suplimentare considerate relevante de către persoana calificată.

(12) Concluzia certificatului

(13) "Certific că această serie este în conformitate cu cerințele art. 50 alin. (1) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006"

(14) Numele persoanei calificate care semnează certificatul

(15) Semnătura

(16) Data semnării

Notă explicativă

Medicamentele de investigație clinică nu pot fi utilizate într-un studiu clinic efectuat într-un stat membru al Spațiului Economic European până la finalizarea celor două etape ale procedurii descrise la punctul 43 ale acestei Anexe. Prima etapă este certificarea fiecărei serii de către persoana calificată a fabricantului sau importatorului referitoare la conformitatea cu art. 50 alin. (1) din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 și documentată în acord cu art. 52 al aceluiași Ordin. Conform Ordinul ministrului sănătății publice nr. 904/2006 o serie de medicament de investigație clinică nu trebuie să mai fie supusă unor controale suplimentare în raport cu prevederile art. 50 (a), (b), (c) din același Ordin atunci când este transferată între Statele Membre însoțită de certificarea seriei semnată de persoana calificată. Pentru a ușura transferul între Statele Membre a medicamentelor de investigație clinică, conținutul acestor certificate trebuie să fie în acord cu formatul de mai sus armonizat. Acest format poate fi utilizat și pentru certificarea seriilor destinate a fi utilizate în Statele Membre ale fabricantului sau importatorului.

ANEXA 14

FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR DERIVATE DIN SÂNGE SAU PLASMĂ UMANE

Glosar

Sânge: Sângele, la care face referire Legea nr. 282/2005 (Anexa nr. 1) reprezintă sângele total colectat de la un singur donator și procesat, fie pentru transfuzie, fie pentru fabricație ulterioară.

Component din sânge: Un component al sângelui, la care face referire Legea nr. 282/2005 (Anexa nr. 1), utilizat în terapie (hematii, celule albe, plasmă și plachete) care poate fi obținut prin diferite metode.

Centru de sânge: Un centru de sânge, la care face referire Legea nr. 282/2005 (Anexa nr. 1), reprezintă orice structură sau organism care este responsabil pentru orice aspect privind colectarea și testarea sângelui sau componentelor din sânge uman, oricare ar fi scopul căruia îi sunt destinate, precum și pentru fabricația, depozitarea și distribuția lor, când acestea sunt destinate transfuziei. Deși definiția nu include băncile de sânge din spitale, se înțelege că include centrele unde se efectuează afereza plasmei.

Produse din sânge: Un produs din sânge, la care face referire Legea nr. 282/2005 (Anexa nr. 1), reprezintă orice produs utilizat în terapie, care este derivat din sânge sau plasmă umană.

Fracționare, centru de fracționare: Procesul de fabricație industrial (într-un centru de fracționare), prin care componentele plasmatică sunt separate/purificate prin diferite metode fizice și chimice, de ex. precipitare, cromatografie.

Ghiduri de bună practică: Interpretează standardele comunitare și specificațiile definite pentru sistemele calității din centrele de sânge, prevăzute în Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007⁴⁷.

Medicamente derivate din sânge sau plasmă umană: Medicamentele derivate din sânge sau plasmă umană, la care face referire Legea nr. 95/2006 Titlul XVIII (art. 699 nr. 9) sunt medicamente bazate pe constituenți din sânge, care sunt obținute industrial în fabrici publice sau private.

Plasmă pentru fracționare: Partea lichidă din sângele uman care rămâne după separarea elementelor celulare din sângele recoltat într-un recipient care conține un anticoagulant, sau separate prin filtrare continuă sau prin centrifugarea sângelui necoagulat, printr-o

⁴⁷ La data publicării acestei Anexe, adoptarea ghidurilor de bună practică de fabricație de către Comisia Europeană era în așteptare

procedură de afereză; este destinată fabricației medicamentelor derivate din plasmă, în special a albuminei, factorilor de coagulare și imunoglobulinelor de origine umană și specificată în monografia „Plasmă umană pentru fracționare” (0853) din Farmacopeea Europeană.

Dosarul standard al plasmei: Dosarul standard al plasmei, la care face referire Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 906/2006 cu modificările ulterioare (partea a III-a, nr. 1.1.a) este un document de sine-stătător, care este separat de dosarul pentru autorizarea de punere pe piață. Furnizează toate informațiile detaliate relevante privind caracteristicile plasmei umane totale folosită ca materie primă și/sau ca material pentru fabricația fracțiilor pre/intermediare, a constituenților excipienților și substanțelor active, care sunt parte a medicamentelor derivate din plasmă sau a dispozitivelor medicale.

Procesare: Conform terminologiei din Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007, procesarea reprezintă „orice etapă în prepararea unui component sanguin care este parcursă între recoltarea sângelui și livrarea unui component sanguin”, de ex. separarea și înghețarea componentelor sângelui. În această Anexă, procesarea se referă în plus și la acele operații efectuate la centrele de sânge care sunt specifice pentru plasma utilizată pentru fracționare.

Persoana Calificată: Este persoana la care se face referire în Legea nr. 95/2006 Titlul XVIII (Art. 766).

Persoana Responsabilă: Este persoana la care se face referire în Legea nr. 282/2005 (Art. 19).

Programul de fracționare pe bază de contract în țările terțe: Este o fracționare pe bază de contract într-o fabrică a fabricantului/celui care face fracționarea din UE/SEE folosind materie primă din țări terțe și care fabrică produse care nu sunt destinate pieței din UE/SEE.

1. Scop

1.1 Prevederile prezentei anexe se aplică medicamentelor derivate din sânge și plasmă umane, fracționate în UE/SEE. De asemenea, această anexă se aplică și materiilor prime (de ex. plasmă umană) pentru aceste produse. În acord cu cerințele stabilite în Legea nr. 95/2006 și în Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 906/2006 cu modificările ulterioare, acestea se aplică și pentru derivați stabili de sânge și plasmă umane (de ex. albumina) încorporate în dispozitive medicale.

- 1.2 Această anexă definește cerințe specifice de bună practică de fabricație (BPF) pentru procesarea, depozitarea și transportul plasmei umane utilizată pentru fracționare și pentru fabricația de medicamente derivate din sânge și plasmă umane.
- 1.3 Această anexă se referă la prevederile specifice care se aplică atunci când materia primă este importată din țări terțe și pentru programe de fracționare sub contract pentru țări terțe.
- 1.4 Această anexă nu se aplică componentelor din sânge care se intenționează a fi utilizate pentru transfuzii.

2. Principiu

2.1. Medicamentele derivate din sânge sau plasmă umane (și substanțele active care sunt utilizate ca materii prime) trebuie să fie conforme cu principiile și liniile directoare ale bunei practici de fabricație (conform Ordinului Ministrului Sănătății Publice nr. 905/2006 și ghidului BPF publicat de Comisia Europeană) și cu autorizația de punere pe piață relevantă (Legea nr. 95/2006, Titlul XVIII art. 761, art. 769). Sunt considerate medicamente biologice și materiile prime, cum ar fi celule sau fluide (inclusiv sânge sau plasmă) de origine umană (Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 906/2006, Partea I nr. 3.2.1.1.b). Anumite aspecte rezultă din natura biologică a materialului-sursă. De exemplu, materialul-sursă poate fi contaminat cu agenții etiologici ai unor boli, mai ales virusuri. De aceea, calitatea și siguranța acestor produse se bazează atât pe controlul materialelor-sursă și a originii lor, cât și pe procedeele de fabricație ulterioare, incluzând testarea markerilor infecțioși, îndepărtarea și inactivarea virusului.

2.2 În principiu, substanțele active utilizate ca materii prime pentru medicamente trebuie să respecte principiile și liniile directoare ale bunei practici de fabricație (a se vedea 2.1). Pentru materiile prime derivate din sânge sau plasma umane, trebuie respectate cerințele privind colectarea și testarea definite în Legea nr. 282/2005. Colectarea și testarea trebuie efectuate în acord cu un sistem de calitate adecvat ale cărui cerințe sunt definite în Anexa Ordinului Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007 și interpretate în ghidul de bună practică la care se face referire în același Ordin. În plus, se

aplică cerințele Ordinului Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006 privind trasabilitatea și reacțiile adverse severe și notificarea incidentelor adverse severe de la donator la primitor. În plus, trebuie ținut cont și de monografiile din Farmacopeea Europeană (Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 906/2006, Partea III 1.1b).

2.3 Materiile prime pentru fabricația medicamentelor derivate din sânge sau plasmă umane importate din țări terțe și care se intenționează a fi utilizate sau distribuite în UE/SEE trebuie să îndeplinească standarde echivalente cu cele comunitare și specificații referitoare la sistemul calității pentru centre de sânge așa cum sunt stabilite în Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007, cerințele privind trasabilitatea și notificarea reacțiilor adverse severe și a evenimentelor adverse severe stabilite în Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006 și cerințele tehnice pentru sânge și componente din sânge așa cum sunt ele stabilite în Directiva Comisiei 2004/33/EC (Recital 4; punctul 2.3 din Anexa V).

2.4 În cazul programelor de contracte de fracționare din țări terțe, materiile prime importate din țări terțe trebuie să fie în conformitate cu cerințele de calitate și siguranță așa cum sunt ele stabilite în Legea nr. 282/2005 și în Anexa V a Directivei 2004/33/EC. Activitățile efectuate în UE/SEE trebuie să fie în conformitate cu BPF. Trebuie să se ia în considerare și standardele comunitare și specificațiile referitoare la sistemul de calitate pentru centrele de sânge stabilite în Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007, cerințele privind trasabilitatea și notificarea reacțiilor adverse severe și a evenimentelor stabilite în Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006 și în ghidurile relevante ale Organizației Mondiale a Sănătății și în recomandările listate în anexă.

2.5 Pentru toate etapele ulterioare după colectare și testare (de ex. procesarea-inclusiv separarea, înghețarea, depozitarea și transportul la fabricant) trebuie aplicate cerințele Legii nr. 95/2006 Titlul XVIII și deci, în consecință trebuie să se efectueze în acord cu principiile și ghidurile de bună practică de fabricație. În mod normal, aceste activități trebuie efectuate sub responsabilitatea unei Persoane Calificate într-un loc care deține autorizație de fabricație. Atunci când etape specifice de procesare ale plasmei pentru fracționare au loc într-un centru de sânge, sarcinile specifice ale unei Persoane Calificate pot să nu fie totuși proporționale ținând cont de prezența și responsabilitățile unei Persoane Responsabile. Pentru a ține cont de

această situație particulară și pentru a asigura că responsabilitățile Persoanei Calificate sunt în mod corect asumate, fabrica/fabricantul de fracționare trebuie să stabilească un contract în acord cu Capitolul 7 al ghidului BPF cu centrul de sânge care să definească responsabilitățile respective și să detalieze cerințele de asigurare a conformității. Persoana Responsabilă a centrului de sânge și Persoana Calificată a unității de fracționare/fabricație (a se vedea 3.5) trebuie să fie implicate în întocmirea acestui contract. Persoana Calificată trebuie să se asigure că sunt efectuate audituri pentru a confirma că centrul de sânge se conformează contractului.

2.6 Cerințele specifice privind documentația și alte aranjamente referitoare la materiile prime pentru medicamente derivate din plasmă sunt definite în Dosarul Standard al Plasmei.

3. Managementul calității

3.1 Managementul calității trebuie să acopere toate etapele, de la selecția donatorului până la livrarea produsului finit. Trebuie să se facă referință la Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006 pentru trasabilitate până la și incluzând livrarea plasmei la fabrica de fracționare și la Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007 pentru toate etapele referitoare la colectarea și testarea sângelui și plasmei umane pentru a fi utilizate la fabricarea medicamentelor.

3.2 Sângele sau plasma folosite ca material-sursă pentru fabricația medicamentelor trebuie colectate în centre și testate în laboratoare care aplică sisteme de calitate în acord cu Ordinul Ministrului Sănătății 1132/2007 care sunt autorizate de autoritatea națională competentă și sunt supuse inspecțiilor regulate așa cum se face referire în Legea nr. 282/2005. Programele de fracționare pe bază de contract în țări terțe trebuie notificate autorității competente din UE de către fabricant așa cum se face referire în Legea nr. 95/2006 Titlul XVIII.

3.3. Dacă plasma este importată din țări terțe trebuie să fie achiziționată doar de la furnizori aprobați (de ex. centre de sânge, inclusiv depozite externe). Trebuie să fie nominalizate în specificațiile pentru materiile prime așa cum sunt acestea definite de fabrica de fracționare/fabricant și trebuie să fie acceptată de către o autoritate competentă din UE/SEE (de ex. în urma unei inspecții) și de către Persoana Calificată a fabricii de fracționare din UE/SEE. Certificarea și

eliberarea plasmei (plasma pentru fracționare) ca materie primă sunt menționate în secțiunea 6.8.

3.4 Calificarea furnizorului, inclusiv auditurile, trebuie efectuate de către fabrica de fracționare/fabricantul de produs finit în acord cu proceduri scrise. Recalificarea furnizorului trebuie efectuată la intervale regulate ținând cont de abordarea pe bază de risc.

3.5 Fabrica de fracționare/fabricantul de produs finit trebuie să stabilească contracte scrise cu centre de furnizare sânge. Cel puțin următoarele aspecte cheie trebuie să fie incluse:

- definirea sarcinilor și a responsabilităților respective;
- cerințele privind sistemul calității și documentația;
- criteriile de selectare a donatorilor și testarea;
- cerințe pentru separarea sângelui în componente de sânge/plasmă;
- înghețarea plasmei;
- depozitarea și transportul plasmei;
- trasabilitatea și informații post donare/colectare (inclusiv evenimente adverse).

Rezultatele testării tuturor unităților furnizate de către centrul de sânge trebuie să fie disponibile fabricii de fracționare/fabricantului de medicamente. În plus, orice etapă de fracționare subcontractată trebuie definită într-un acord scris.

3.6 Trebuie să existe un sistem oficial de control al schimbărilor pentru a planifica, evalua și documenta toate schimbările care pot afecta calitatea sau siguranța produselor, sau trasabilitatea. Trebuie evaluat potențialul impact al schimbărilor propuse, Trebuie determinată nevoia de teste adiționale și validare, în special inactivare virală și etape de îndepărtare.

3.7 Trebuie să existe o strategie adecvată pentru siguranță pentru a micșora riscul de la agenții infecțioși și agenți infecțioși noi. Această strategie trebuie să includă o evaluare de risc care:

- să definească un timp de păstrare (timp intern de carantină) înainte de procesarea plasmei, adică îndepărtarea unităților anterioare⁴⁸
- să ia în considerare toate aspectele referitoare la reducerea virală și/sau testarea pentru agenți infecțioși sau surrogate;

⁴⁸ Unitățile de plasmă colectate de la donatori pentru o perioadă definită (așa cum este definită la nivel național sau UE) înainte de a se descoperi că o donare de la un donator cu risc mare ar fi trebuit exclusă de la procesare (de ex. Din cauza unui rezultat pozitiv al testării).

- să ia în considerare capabilitățile de reducere virală, mărimea probei și alte aspecte relevante ale procesului de fabricație.

4. Trasabilitatea și măsuri post colectare

4.1 Trebuie să existe un sistem care să permită trasabilitatea fiecărei donații, de la donator și donație prin intermediul centrului de sânge până la seria de medicament finit și vice-versa.

4.2 Responsabilitățile privind trasabilitatea produsului trebuie definite (nu trebuie să existe goluri):

- de la donator și colectarea la centrul de sânge până la fabrica de fracționare (aceasta este responsabilitatea Persoanei Responsabile de la centrul de sânge),

- de la fabrica de fracționare la fabricantul medicamentului și orice facilitate secundară, indiferent dacă este fabricant de medicamente sau dispozitive medicale (aceasta este responsabilitatea Persoanei Calificate).

4.3 Datele necesare pentru trasabilitatea completă trebuie păstrate pentru cel puțin 30 de ani, în acord cu art. 12 al Ordinului Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006 și art. 37 din Legea nr. 282/2005.⁴⁹

4.4 Contractele (menționate la 3.5) între centrele de sânge (inclusiv laboratoarele de testare) și fabrica de fracționare/fabricant trebuie să asigure că trasabilitatea și măsurile post colectare acoperă întregul lanț de la colectarea plasmei până la toți fabricanții responsabili de eliberarea produselor finite.

4.5 Centrele de sânge trebuie să notifice fabrica de fracționare/fabricantul despre orice eveniment care poate afecta calitatea sau siguranța produsului inclusiv evenimentele listate în Anexa nr. 2 partea A și Anexa nr. 3 Partea A la Normele din Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006 și alte informații relevante găsite după acceptarea donatorului sau eliberarea plasmei, de ex. informații ulterioare⁵⁰ (informații post colectare). Atunci când fabrica de fracționare/fabricantul este localizat într-o țară terță, informația trebuie transmisă fabricantului responsabil pentru eliberarea în UE/SEE a oricărui medicament fabricat din plasma respectivă. În

⁴⁹ Ambele acte legislative sunt legate de art. 855 al Legii nr. 95/2006 Titlul XVIII care definește regulile specifice pentru medicamente derivate din sânge sau plasmă umane.

⁵⁰ Informații care apar dacă o donare succesivă de la un donator care anterior a fost găsit negativ pentru markeri virali este găsit pozitivă pentru orice marker viral sau orice alt factor de risc care poate provoca o infecție virală

ambele cazuri, dacă este relevant pentru calitatea sau siguranța produsului finit, această informație trebuie transmisă autorității responsabile⁵¹ pentru fabrica de fracționare/fabricant.

4.6 Procedura de notificare descrisă la punctul 4.5 se aplică de asemenea și când o inspecție a unui centru de sânge efectuată de către o autoritate competentă conduce la retragerea unei autorizații/certificat/aprobare existente.

4.7 Managementul informațiilor post colectare trebuie descris în proceduri standard de operare și trebuie să țină cont de obligațiile și procedurile de informare a autorităților competente. Măsurile post colectare trebuie să fie disponibile așa cum sunt definite în „Note for guidance on Plasma Derived Medicinal Products”, versiunea curentă adoptată de Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (CHMP) și publicată de Agenția Europeană a Medicamentului⁵².

5. Localuri și echipamente

5.1 Pentru a micșora contaminarea microbiologică sau introducerea unui material străin în amestecul de plasmă, dezghețarea și amestecarea unităților de plasmă trebuie să se facă într-o zonă conformă cu cerințele cel puțin de clasă D definite în Anexa 1 a ghidului BPF. Trebuie purtat echipament adecvat care să includă măști de față și mănuși. Orice altă manipulare în sistem deschis în timpul fabricației trebuie să fie efectuată în condiții conforme cu cele adecvate din Anexa 1 a ghidului BPF.

5.2 Monitorizarea mediului trebuie să se efectueze în mod regulat, în special în timpul deschiderii containerelor cu plasmă și în timpul proceselor ulterioare de dezghețare și amestecare în acord cu Anexa 1 a ghidului BPF. Trebuie specificate limite de acceptare.

5.3 În fabricarea medicamentelor derivate din plasmă, se utilizează proceduri adecvate de inactivare virală sau îndepărtare și trebuie să se ia măsuri pentru a preveni contaminarea încrucișată a produselor tratate cu cele netratate. După tratamentul de inactivare virală, pentru etapele de fabricație ulterioare trebuie utilizate localuri și echipamente dedicate.

⁵¹ așa cum se face referire în Legea nr. 95/2006 Titlul XVIII

⁵² Versiunea curentă la data publicării: CPMP/BWP/269/95

5.4 Pentru a evita riscul contaminării cu virusuri în timpul fabricației de rutină, validarea metodelor de reducere a virusurilor nu trebuie să se efectueze în localurile de fabricație. Validarea trebuie efectuată conform „Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses” versiunea curentă adoptată de Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (CHMP) și publicată de Agenția Europeană a Medicamentului⁵³.

6. Fabricație

Materia primă

6.1 Materia primă trebuie să fie conformă cerințelor monografiilor relevante din Farmacopeea Europeană și condițiilor stabilite în dosarul respectiv de autorizare de punere pe piață inclusiv în Dosarul Standard al Plasmei. Aceste cerințe trebuie definite în contractul scris (a se vedea 3.5) dintre centrul de sânge și fabrica de fracționare/fabricant și trebuie controlate printr-un sistem de calitate.

6.2 Materia primă pentru programele de fracționare din țări terțe trebuie să fie conformă cu cerințele specificate la 2.4.

6.3 În funcție de tipul de colectare (adică fie colectare de sânge sau afereză automată), pot fi necesare etape diferite de procesare. Toate etapele de procesare (de ex, centrifugare și/sau separare, prelevare, etichetare, înghețare) trebuie definite în proceduri scrise.

6.4 Trebuie evitată orice amestecare de unități și de probe, în special în timpul etichetării, ca și orice contaminare de ex. la tăierea segmentelor de tub/sigilarea containerelor.

6.5 Înghețarea este o etapă critică pentru recuperarea de proteine care sunt labile în plasmă, de ex. factori de coagulare. De aceea, înghețarea trebuie efectuată cât mai curând posibil după colectare (a se vedea din Farmacopeea Europeană monografia 0853 „*Human Plasma for Fractionation*” și dacă este relevant monografia 1646 “*Human Plasma pooled and treated for virus inactivation*”), utilizând o metodă validată.

6.6 Trebuie definite și înregistrate depozitarea și transportul de sânge sau plasmă în orice etapă din lanțul de transport până la fabrica de

⁵³ Versiunea curentă la data publicării: CHMP/BWP/268/95

fracționare. Orice deviație de la temperatura definită trebuie notificată fabricii de fracționare. Trebuie utilizate echipamente calificate și proceduri validate.

Certificarea/eliberarea plasmei pentru fracționare ca materie primă

6.7 Plasma pentru fracționare trebuie eliberată din carantină numai prin intermediul unui sistem și pe baza unor proceduri care asigură calitatea necesară pentru fabricarea produsului finit. Trebuie distribuit fabricii de fracționare a plasmei/fabricantului numai după ce a fost documentată de Persoana Responsabilă (sau în cazul colectării de sânge/plasmă în țări terțe, de către o persoană cu responsabilități și calificare echivalente) că plasma pentru fracționare îndeplinește cerințele și specificațiile definite în respectivele contracte scrise și că toate etapele au fost efectuate în acord cu Buna Practică și ghidul BPF, după caz.

6.8 La intrarea în fabrica de fracționare, unitatea de plasmă trebuie eliberată pentru fracționare sub responsabilitatea Persoanei Calificate. Persoana Calificată trebuie să confirme că plasma este conformă cu cerințele tuturor monografiilor relevante și cu condițiile din dosarele respective de autorizare de punere pe piață inclusiv în Dosarul Standard al Plasmei sau, în cazul plasmei utilizate pentru programele de contracte de fracționare pentru țări terțe, cu cerințele specificate la 2.4.

Procesarea plasmei pentru fracționare

6.9 Etapele utilizate în procesul de fracționare variază în funcție de produs și fabricant și includ de obicei câteva proceduri de fracționare/purificare, dintre care unele pot contribui la inactivarea și/sau îndepărtarea posibilei contaminări.

6.10 Cerințele pentru procesele de amestecare, prelevare și fracționare/purificare și inactivare virus/îndepărtare trebuie definite și urmate întocmai.

6.11 Metodele utilizate în procesul de inactivare virală trebuie să respecte cu strictețe procedurile validate și trebuie să fie în conformitate cu metodele utilizate în studiile de validare. Trebuie efectuate investigații detaliate în caz de eșecuri ale procedurilor de inactivare virală. În cazul procedurilor de reducere virală, respectarea proceselor de producție validate este în mod special importantă

deoarece orice deviație poate conduce la riscuri privind siguranța produsului finit. Trebuie să existe proceduri care iau în considerare acest risc.

6.12 Orice reprocesare sau rereluare poate fi efectuată doar după ce s-a efectuat un exercițiu de management al riscului referitor la calitate și utilizând etape de procesare așa cum sunt definite în autorizația de punere pe piață relevantă.

6.13 Trebuie să existe un sistem pentru segregarea clară/distingerea între produse sau intermediari care au fost supuși unui proces de reducere virală față de cei care nu au fost.

6.14 În funcție de rezultatul procesului de management al riscului (ținând cont de posibilele diferențe în epidemiologie), trebuie să se adopte fabricația în campanie incluzând separarea clară și proceduri de curățare validate atunci când în aceeași fabrică se procesează plasmă/intermediari de origini diferite. Cerințele privind aceste măsuri trebuie să se bazeze pe Ghidul referitor la Date Epidemiologice privind Infecțiile Transmisibile prin Sânge⁵⁴. Procesul de management al riscului trebuie să ia în considerare necesitatea utilizării de echipamente dedicate în cazul programelor de contracte de fracționare din țări terțe.

6.15 Pe baza datelor din studiile de stabilitate trebuie stabilită o perioadă de valabilitate pentru produsele intermediare care se intenționează a fi depozitate.

6.16 În orice etapă a lanțului de transport trebuie specificate și înregistrate depozitarea și transportul produselor intermediare și a celor finite. Trebuie utilizate echipamente calificate și proceduri validate.

7 Controlul calității

7.1 Cerințele privind testarea virusurilor sau altor agenți infecțioși trebuie luate în considerare ținând cont de cunoștințele dobândite cu privire la agenții infecțioși și de disponibilitatea unor metode de testare validate și adecvate.

⁵⁴ EMEA/CPMP/BWP/125/04

7.2 Primul amestec omogen de plasmă (de ex. după separarea crioprecipitatului din amestecul de plasmă) trebuie testat folosind metode validate de testare cu sensibilitate și specificitate adecvate, în acord cu monografiile Farmacopeii Europene (de ex. nr. 0853).

8. Eliberarea produselor intermediare și finite

8.1 Trebuie eliberate numai serii derivate din amestecuri de plasmă testate și găsite negative pentru markeri virali/anticorpi și găsite în conformitate cu monografiile relevante din Farmacopeea Europeană, incluzând limite fixe virale specifice și cu specificațiile aprobate (de ex. Dosarul Standard al Plasmei).

8.2 Eliberarea intermediarilor care vor fi procesați ulterior la fabricant sau livrați la un alt loc de fabricație și eliberarea produselor finite trebuie efectuate de către Persoana Calificată și în acord cu autorizația de punere pe piață aprobată.

8.3 Eliberarea intermediarilor și produselor finite utilizate în programe de fracționare sub contract pentru țări terțe trebuie efectuată de Persoana Calificată pe baza standardelor agreeate cu furnizorul de contract și a conformității cu standardele BPF. Se poate ca să nu fie aplicabilă conformitatea cu monografiile Farmacopeii Europene deoarece aceste produs nu se intenționează a fi comercializate pe piața europeană.

9 Păstrarea contraprobelor de amestec de plasmă

Un amestec de plasmă poate fi utilizat pentru fabricarea mai multor serii și/sau mai multor produse. Trebuie păstrate contraprobe și înregistrări din fiecare amestec pentru cel puțin un an după data de expirare a produsului cu cea mai lungă valabilitate care provine din acel amestec.

10 Distrugerea deșeurilor

Trebuie să existe proceduri scrise și înregistrări pentru depozitarea și distrugerea în siguranță a deșeurilor a articolelor de distrus și a celor respinse (de ex. unități contaminate, unități de la donatori infectați, sânge, plasmă, intermediari, produse finite expirate),

Anexă

- A) România a implementat următoarele legi și ordine de ministru
1. pentru colectarea și testarea sângelui și componentelor din sânge:

Lege/Ordin	Titlu	Scop
Legea nr. 282/2005	privind organizarea activității de transfuzie sanguină, donarea de sânge și componente sanguine de origine umană, precum și asigurarea calității și securității sanitare, în vederea utilizării lor terapeutice	Art. 3 (1) Prezenta lege se aplică colectei, controlului biologic al sângelui și componentelor sanguine umane, preparării, stocării, distribuției și administrării acestora.
Directiva Comisiei 2004/33/EC	Implementarea Directivei 2002/98/EC A Parlamentului European și a Consiliului cu privire la anumite cerințe tehnice privind sângele și componentele din sânge	Definește prevederile privind informațiile pentru donatorii prospectivi și informațiile cerute de la donatori (Partea A și B, Anexa II), eligibilitatea donatorilor (Anexa III), condițiile de depozitare, transport și distribuție pentru sânge și componente din sânge (Anexa IV), precum și cerințele privind calitatea și siguranța pentru sânge și componente din sânge (Anexa V).
Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1228/2006	pentru aprobarea Normelor privind organizarea sistemului de hemovigilență, de asigurare a trasabilității, precum și	Definește cerințele privind trasabilitatea pentru centrele de sânge, donatori, sânge și componente din sânge și pentru

Anexa 14 – Fabricația medicamentelor derivate din sânge sau plasmă umane

	a Regulamentului privind sistemul de înregistrare și raportare în cazul apariției de incidente și reacții adverse severe legate de colecta și administrarea de sânge și de componente sanguine umane	destinația finală a fiecărei unități, indiferent de scopul propus. În plus, definește cerințele privind raportarea de incidente și reacții adverse severe.
Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 1132/2007	pentru aprobarea Normelor privind standardele și specificațiile referitoare la sistemul de calitate pentru instituțiile medicale care desfășoară activități în domeniul transfuziei sanguine	Definește implementarea standardelor și specificațiilor de calitate la care se face referire în articolul 764 din Legea nr. 95/2006 Titlul XVIII - Medicamentul.

2. pentru colectarea și transmiterea la autoritatea de reglementare a datelor/informațiilor despre plasma pentru fracționare:

Lege/Ordin	Titlu	Scop
Legea nr. 95/2006 Titlul XVIII-Medicamentul	Medicamentul	ART. 699 (1) Prevederile prezentului titlu se aplică medicamentelor de uz uman, destinate punerii pe piață în România, fabricate industrial sau produse printr-o metodă implicând un

**Anexa 14 – Fabricația medicamentelor derivate din sânge sau plasmă
umane**

		proces industrial.
Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 906/2006	pentru aprobarea Normelor și protocoalelor analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor	
Ordinului Ministrului Sănătății Publice nr. 905/2006	Principiile și liniile directoare de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică	Principiile și liniile directoare de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică
Ghidul de bună practică de fabricație	Interpretarea principiilor și liniilor directoare privind buna practică de fabricație	
EMA/CHMP/BWP/3794/03 Rev.1, 15. Nov. 2006	Ghid privind cerințele datelor științifice pentru Dosarul Standard al Plasmei (DSP Revizia 1)	
EMA/CHMP/BWP/548524/2008 EMA Guideline	Ghid privind date epidemiologice privind transmiterea bolilor de sânge transmisibile	

Anexa 14 – Fabricația medicamentelor derivate din sânge sau plasmă umane

B). Alte documente relevante:

Document	Titlu	Scop
Recomandarea nr. R (95) 15 (Consiliul European)	Ghid privind prepararea, utilizarea și asigurarea calității componentelor de sânge	
OMS Recomandări pentru producția, controlul și reglementarea plasmei umane pentru fracționare. Anexa 4 în: Comitetul Experților OMS privind Standardizarea Biologică. Raportul 56, Geneva, Organizația Mondială a Sănătății 2007 (OMS Seria de Rapoarte Tehnice nr. 941)	Recomandările OMS pentru fabricația, controlul și reglementarea plasmei umane pentru fracționare	Ghid privind producția, controlul și reglementarea plasmei umane pentru fracționare
Ghidul OMS de bună practică de fabricație pentru centre de sânge		

Trebuie să se facă referire la ultima versiune a acestor documente.

ANEXA 15**CALIFICAREA ȘI VALIDAREA*****Principiu***

Prezenta Anexă descrie principiile calificării și validării, care se aplică facilităților, echipamentelor, utilităților și proceselor utilizate în fabricația medicamentelor și poate de asemenea, să se aplice opțional, în mod suplimentar pentru substanțele active, fără a introduce cerințe suplimentare la Partea a II-a a Ghidului BPF. Este o cerință a BPF ca fabricanții să controleze aspectele critice ale operațiilor lor specifice prin intermediul calificării și validării pe toată durata de viață a produsului și procesului. Schimbările planificate privind facilitățile, echipamentele, utilitățile și procesele, care pot afecta calitatea produsului trebuie documentate oficial, iar impactul lor asupra statutului validării sau asupra strategiei de control trebuie evaluat. Sistemele computerizate utilizate în fabricația medicamentelor trebuie de asemenea validate conform cerințelor din Anexa 11. Trebuie ținut cont de conceptele și îndrumările relevante din ghidurile ICH Q8, Q9, Q10 și Q11.

Generalități

Pe parcursul duratei de viață a medicamentului trebuie să se aplice principiile de management al riscului în domeniul calității. Ca parte a sistemului de management al riscului în domeniul sănătății, deciziile cu privire la domeniul și extinderea calificării și validării trebuie să se bazeze pe o evaluare de risc justificată și documentată cu privire la facilități, echipamente, utilități și procese. Validarea retrospectivă nu mai este considerată o abordare acceptabilă. Datele care stau la baza studiilor de calificare și validare care au fost obținute în afara propriilor programe ale fabricanților pot fi utilizate, cu condiția ca acest lucru să fie justificat și să existe o asigurare suficientă că au fost aplicate controale pe toată perioada de colectare a acestor date.

1. Organizarea și planificarea calificării și validării

- 1.1. Toate activitățile de calificare și validare trebuie planificate și trebuie să țină seama de durata de viață a facilităților, echipamentelor, utilităților, proceselor și produselor.

- 1.2 Activitățile de calificare și validare trebuie efectuate numai de personal instruit adecvat care să respecte proceduri aprobate.
- 1.3 Personalul care efectuează calificări/validări trebuie să raporteze așa cum este definit în sistemul calității în domeniul farmaceutic, deși nu neaparat către o funcție de management al calității sau de asigurarea calității. Totuși, trebuie să existe o supraveghere a calității adecvată cu privire la toată durata de viață a validării.
- 1.4 Elementele cheie ale programului de calificare și validare trebuie clar definite și documentate într-un plan standard de validare (PSV) sau un document echivalent.
- 1.5 PSV sau documentul echivalent trebuie să definească sistemul de calificare/validare și să includă sau să facă referire la cel puțin următoarele:
- i. politica de calificare și validare;
 - ii. structura organizatorică a activităților de calificare și validare, inclusiv rolurile și responsabilitățile;
 - iii. o prezentare concisă a facilităților, sistemelor, echipamentelor și proceselor și a statutului calificării și validării lor;
 - iv. controlul schimbării și managementul deviațiilor pentru calificare și validare;
 - v. îndrumări privind întocmirea criteriilor de acceptare;
 - vi. referiri la documentele existente;
 - vii. strategia de calificare și validare, inclusiv recalificarea, acolo unde este aplicabil.
- 1.6 În cazul unor proiecte mari și complexe, planificarea este foarte importantă și întocmirea de planuri standard de validare separate poate aduce claritate.
- 1.7 O abordare pe bază de management al riscului în domeniul calității trebuie utilizată pentru activitățile de calificare și validare. Evaluarea riscului trebuie repetată, dacă este cazul, ținând cont de cunoștințele avansate obținute din orice schimbare, în timpul fazei de proiectare sau de producție comercială. Modul în care evaluările riscului sunt utilizate pentru a sprijini activitățile de calificare și validare trebuie clar documentat.

1.8 În timpul activităților de calificare și validare trebuie efectuate verificări adecvate pentru a se asigura integritatea tuturor datelor obținute.

2. Documente, inclusiv PSV

2.1 Buna practică privind documentația este importantă pentru a sprijini managementul cunoașterii pe parcursul duratei de viață a produsului.

2.2 Toate documentele întocmite în timpul calificării și validării trebuie să fie aprobate și autorizate de personal adecvat așa cum este definit în sistemul de calitate în domeniul farmaceutic.

2.3 În proiectele de validare complexe, relațiile între documente trebuie clar definite.

2.4 Trebuie să se întocmească protocoale de validare care să definească sistemele critice, atributele, parametrii și criteriile de acceptabilitate asociate.

2.5 Dacă este cazul, documentele de calificare pot fi combinate, de ex. calificarea la instalare (CI) și calificarea operațională (CO).

2.6 Înainte de aprobare, personal adecvat din cadrul companiei trebuie să confirme că protocoalele de validare și orice altă documentație, atunci când acestea provin de la o terță parte care furnizează servicii, sunt adecvate și în conformitate cu procedurile interne. Protocoalele furnizorului pot fi completate cu documente/teste adiționale, înainte de a fi utilizate.

2.7 Orice schimbare semnificativă în timpul execuției față de protocolul aprobat (de ex. criteriile de acceptare, parametrii de operare etc.) trebuie documentată ca deviație și justificată în mod științific.

2.8 Rezultatele care nu se încadrează în limitele criteriilor de acceptare predefinite trebuie înregistrate ca deviații și investigate complet conform procedurilor locale. Orice implicații asupra validării trebuie discutate în raport.

- 2.9 Verificarea validării și concluziile acesteia trebuie raportate și rezultatele obținute trebuie prezentate pe scurt, comparativ cu criteriile de acceptare.
- 2.10 O eliberare oficială pentru următoarea etapă în cadrul procesului de calificare și validare trebuie autorizată de personal responsabil relevant, fie ca parte a aprobării raportului de validare, fie sub forma unui document rezumativ, separat. Se poate acorda aprobarea condiționată pentru a trece la următoarea etapă de calificare atunci când anumite criterii de acceptare sau deviații nu sunt complet investigate și există o evaluare documentată a faptului că nu există niciun impact semnificativ asupra următoarei activități.

3. Etapele de calificare a echipamentelor, facilităților, utilităților și sistemelor

- 3.1 Activitățile de calificare trebuie să ia în considerare toate etapele, de la dezvoltarea inițială a specificațiilor pentru cerințele utilizatorului până la utilizarea finală a echipamentului, facilității, utilității sau sistemului. Mai jos sunt indicate principalele etape și sunt sugerate câteva criterii (deși acestea depind de circumstanțele fiecărui proiect individual și pot fi diferite) care pot fi incluse în fiecare etapă:

Specificarea cerințelor utilizatorului (URS)

- 3.2 Specificația pentru un echipament, o facilitate, o utilitate sau un sistem trebuie definită în URS și/sau într-o specificație funcțională. Elementele esențiale de calitate trebuie incluse în această etapă și orice riscuri în domeniul BPF trebuie reduse la un nivel acceptabil. URS trebuie să fie un punct de referință pe tot parcursul duratei valabilității validării.

Calificarea proiectului (CPr)

- 3.3. Următorul element în calificarea echipamentelor, facilităților, utilităților sau sistemelor, este calificarea proiectului (CPr) prin care trebuie demonstrată și documentată conformitatea proiectului cu BPF. Cerințele specificate în cerințele utilizatorului trebuie verificate în timpul calificării proiectului.

Testarea de acceptare la producător (FAT)/ testarea de acceptare la locul de fabricație (SAT)

- 3.4 Echipamentele, în special cele care includ tehnologii noi și complexe, pot fi evaluate, dacă este posibil, la sediul furnizorului înainte de livrare.
- 3.5 Înainte de instalare trebuie să se confirme că echipamentul corespunde cu URS/specificațiile funcționale la sediul furnizorului, dacă este cazul.
- 3.6 Când este adecvat și justificat, verificarea documentației și unele teste pot fi efectuate în timpul FAT sau în alte etape, fără a mai fi necesară repetarea în timpul calificării la instalare/operatională, dacă se poate demonstra că funcționalitatea nu este afectată de transport și instalare.
- 3.7 FAT poate fi completată de executarea SAT după recepția echipamentului la locul de fabricație.

Calificarea instalării (CI)

- 3.8. CI trebuie efectuată pentru echipamente, facilități, utilități sau sisteme
- 3.9 CI trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:
- i. verificarea instalării corecte a componentelor, instrumentelor, echipamentului, a tubulaturii și a utilităților comparativ cu proiectele și specificațiile;
 - ii. verificarea instalării corecte în baza criteriilor pre-definite;
 - iii. colectarea și verificarea instrucțiunilor de operare și utilizare de la furnizor și a cerințelor privind întreținerea;
 - iv. calibrarea instrumentelor;
 - v. verificarea materialelor de construcție.

Calificarea operațională (CO)

- 3.10. În mod normal, CO trebuie să urmeze după calificarea la instalare dar, în funcție de complexitatea echipamentului, poate fi realizată combinat în Calificarea instalării/operatională (CIO).
- 3.11. CO trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:

- i. teste care au rezultat din cunoașterea proceselor, sistemelor și a echipamentelor pentru a asigura funcționarea sistemului în conformitate cu proiectul;
- ii. teste care să confirme limitele de operare inferioare și superioare și/sau condițiile „celui mai rău caz”.

3.12 Efectuarea cu succes a CO trebuie să permită finalizarea procedurilor de calibrare, de operare și curățare, a instruirii operatorilor și a cerințelor de întreținere preventivă.

Calificarea performanței (CP)

3.13 CP trebuie în mod normal să urmeze după finalizarea reușită a CI și CO. Totuși, în unele cazuri poate fi adecvată realizarea sa împreună cu CO sau Validarea de Proces.

3.14 CP trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:

- i. teste, folosind materiale din fabricație, substituenți calificați sau produse simulate dovedite a avea un comportament similar în condiții normale de operare, în condiția cea mai rea referitoare la mărimea seriei;
- ii. teste care să acopere intervalul de operare a procesului, cu excepția cazului în care există dovezi documentate din faza de dezvoltare care să confirme limitele de operare.

4. Recalificarea

4.1 Echipamentul, facilitățile, utilitățile și sistemele trebuie evaluate cu o frecvență adecvată pentru a confirma că rămân într-o stare controlată.

4.2 Atunci când este necesară recalificarea și se efectuează după o perioadă de timp specificată, această perioadă trebuie justificată și criteriile de evaluare definite. În plus, trebuie evaluată posibilitatea unor mici schimbări în timp.

5. Validarea procesului

Generalități

5.1 Cerințele și principiile conturate în acest capitol se referă la fabricarea tuturor formelor farmaceutice dozate. Ele cuprind validarea inițială a

proceselor noi, validarea ulterioară a proceselor modificate, transferul între locurile de fabricație și verificarea continuă a procesului. Se consideră implicit în această Anexă faptul că trebuie să existe un proces robust de dezvoltare a produsului pentru a permite o validare de proces reușită.

5.2 Capitolul 5 din prezenta anexă trebuie utilizat împreună cu ghidul actual al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) privind Validarea Procesului.

5.2.1 Ghidul privind Validarea Procesului intenționează să ofere numai îndrumări cu privire la informațiile și datele care trebuie transmise ca parte a documentelor depuse pentru autorizare. Totuși, cerințele BPF pentru validarea procesului trebuie să continue pe toată durata de viață al produsului.

5.2.2 Această abordare trebuie aplicată pentru a corela produsul cu dezvoltarea procesului și va asigura validarea procesului de fabricație comercială și menținerea procesului sub control în timpul producției comerciale de rutină.

5.3 Procesele de fabricație pot fi dezvoltate utilizând o abordare tradițională sau verificarea continuă. Totuși, indiferent de abordarea aleasă, procesele trebuie să se dovedească a fi robuste și să asigure constant calitatea oricărui produs, înainte ca acesta să fie eliberat pe piață. Procesele de fabricație care utilizează abordarea tradițională trebuie să urmeze, când este posibil, un program de validare prospectivă, înainte de certificarea produsului. Validarea retrospectivă nu mai este considerată o abordare acceptabilă.

5.4 Validarea procesului pentru produsele noi trebuie să acopere toate concentrațiile produsului și locurile de fabricație. Utilizarea principiului grupării produselor („bracketing”) poate fi justificată pentru produsele noi în cazul cunoașterii extinse a procesului din timpul etapei de dezvoltare în legătură cu un program adecvat de verificare continuă.

5.5 Pentru produsele care sunt transferate de la un loc de fabricație la altul sau în cadrul aceluiași loc de fabricație, numărul seriilor de validare în cadrul validării procesului poate fi redus utilizând abordarea grupării produselor. Totuși, trebuie să fie disponibile cunoștințele existente despre produs, inclusiv validarea anterioară. Dacă se justifică, principiul grupării produselor se poate utiliza pentru diferite concentrații, mărimi de serie și/sau mărimi/tipuri de ambalaje.

- 5.6 Pentru transferul locului de fabricație al produselor patrimoniale („legacy products”), procesul de fabricație și controalele trebuie să se facă în conformitate cu autorizația de punere pe piață și să îndeplinească standardele curente ale autorizațiilor de punere pe piață pentru produse de acest tip. Dacă este cazul, trebuie depuse variații la autorizația de punere pe piață.
- 5.7 Validarea procesului trebuie să stabilească dacă procesul poate să respecte în mod consecvent toate atributele de calitate și parametrii de proces care sunt considerați importanți pentru asigurarea statutului validat și a unei calități acceptabile a produsului. Trebuie clar documentată justificarea conform căreia parametrii de proces și atributele de calitate sunt identificați ca fiind critici sau nu, , ținând cont de rezultatele activităților de evaluare a riscului.
- 5.8 În mod normal, seriile fabricate pentru validarea de proces trebuie să aibă aceeași mărime ca seriile care se intenționează a fi comercializate, iar utilizarea oricărei alte mărimi de serie trebuie justificată sau specificată în alte secțiuni ale Ghidului BPF.
- 5.9 Echipamentele, facilitățile, utilitățile și sistemele utilizate pentru validarea de proces trebuie calificate. Metodele de testare trebuie validate conform scopului pentru care vor fi utilizate.
- 5.10 Indiferent de abordarea utilizată, cunoașterea procesului din studiile de dezvoltare sau din alte surse trebuie să fie accesibilă locului de fabricație pentru toate produsele, dacă nu se justifică altfel, și trebuie să constituie baza activităților de validare.
- 5.11 Pentru seriile de validare a procesului, poate fi implicat personal de la producție, dezvoltare sau de la un loc de fabricație de la care s-a transferat procesul. Seriile pot fi fabricate utilizând personal instruit în acord cu cerințele BPF și utilizând documentația aprobată. Este de așteptat ca personalul din producție să fie implicat în fabricația seriilor de validare pentru a ușura înțelegerea procesului.
- 5.12 Furnizorii de materii prime și materiale de ambalare critice trebuie să fie calificați înainte de fabricația seriilor de validare; orice altă situație trebuie documentată pe baza aplicării principiilor de management al riscului în domeniul calității.
- 5.13 Este foarte important să fie disponibile cunoștințe de bază privind procesul, pentru a justifica domeniul de proiectare (dacă s-a utilizat)

și pentru dezvoltarea oricăror modele matematice (dacă au fost utilizate) pentru a confirma o strategie de control a procesului.

- 5.14 Atunci când seriile de validare sunt eliberate pentru a fi distribuite pe piață, acest lucru trebuie definit anterior. Condițiile în care au fost fabricate trebuie să respecte integral BPF, criteriile de acceptare a validării, criteriile privind verificarea continuă a procesului (dacă s-a utilizat) și autorizația de punere pe piață sau autorizația de studiu clinic.
- 5.15. Referiri la validarea procesului în cazul medicamentelor pentru investigație clinică se găsesc în Anexa 13.

Validarea concurentă

- 5.16 În situații excepționale, atunci când există un raport beneficiu-risc puternic în favoarea pacientului, se poate accepta ca fabricația de rutină să înceapă și să se utilizeze validarea concurentă, înainte ca programul de validare să se termine. Totuși, decizia privind efectuarea unei validări concurente trebuie justificată, documentată în PSV și aprobată de personal autorizat.
- 5.17. Atunci când se utilizează validarea concurentă, trebuie să existe suficiente date care să vină în sprijinul concluziei că orice serie de produs este uniformă și îndeplinește criteriile de acceptare definite. Rezultatele și concluzia trebuie documentate oficial și trebuie să fie disponibile Persoanei Calificate înainte de certificarea seriei.

Validarea de proces tradițională

- 5.18 În abordarea tradițională, pentru a confirma reproductibilitatea sunt fabricate un număr de serii de produs finit în condiții de rutină.
- 5.19 Numărul de serii fabricate și numărul de probe prelevate trebuie să se bazeze pe principiile de management al riscului, să permită stabilirea intervalul normal de variație și a tendințelor și să furnizeze suficiente date pentru evaluare. Fiecare fabricant trebuie să determine și să justifice numărul de serii necesar pentru a demonstra un nivel ridicat de încredere că procesul este capabil să producă constant un produs de calitate.
- 5.20 Fără a aduce atingere art. 5.19, se consideră în general acceptabilă că un număr de minim trei serii consecutive fabricate în condiții de rutină

poate constitui o validare de proces. Un număr alternativ de serii poate fi justificat ținând cont de folosirea unor metode de fabricație standard sau dacă produse sau procese similare sunt deja utilizate la locul de fabricație. Un exercițiu de validare inițial cu trei serii poate fi necesar a fi suplimentat cu date obținute din serii ulterioare ca parte a exercițiului de verificare continuă a procesului.

- 5.21 Trebuie întocmit un protocol de validare a procesului care să definească parametrii critici de proces (PCP), atributele critice de calitate (ACC) și criteriile de acceptare asociate care trebuie să se bazeze pe datele de dezvoltare sau pe cunoașterea documentată a procesului.
- 5.22 Protocoalele de validare de proces trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:
- i. o scurtă descriere a procesului și o referință la Dosarul Standard de Serie relevant;
 - ii. funcții și responsabilități;
 - iii. rezumatul ACC care vor fi investigate;
 - iv. rezumatul PCP și limitele lor;
 - v. rezumatul altor atribute și parametri (ne-critici) care vor fi investigați sau monitorizați în timpul activității de validare și motivul includerii lor;
 - vi. lista echipamentelor/facilităților care vor fi utilizate (inclusiv echipamentul de măsurare/monitorizare/înregistrare) și statutul calibrării lor;
 - vii. lista metodelor analitice și validarea metodelor, după caz;
 - viii. controalele în proces propuse, criteriile lor de acceptare și motivul(motivele) pentru care este selectat fiecare control în proces;
 - ix. teste suplimentare care vor fi efectuate împreună cu criteriile de acceptare;
 - x. planul de prelevare și motivația care stă la baza acestuia;
 - xi. metode de înregistrare și evaluare a rezultatelor;
 - xii. procesul de eliberare și certificare a seriilor (dacă este cazul).

Verificarea continuă a procesului

- 5.23 Pentru produsele dezvoltate conform abordării calității începând cu etapa de proiectare, atunci când în faza de dezvoltare s-a stabilit în mod științific că strategia de control stabilită asigură un grad ridicat

de încredere în calitatea produsului, atunci verificarea continuă a procesului poate fi utilizată ca o alternativă la validarea de proces tradițională.

5.24 Trebuie definită metoda prin care procesul va fi verificat. Trebuie să existe o strategie de control justificată științific pentru atributele referitoare la materii prime, atributele critice de calitate și parametrii critici de proces pentru a confirma realizarea produsului. Aceasta trebuie să includă de asemenea evaluări periodice ale strategiei de control. Tehnologia analitică de proces și diverse controale statistice de proces pot fi utilizate ca instrumente. Fiecare fabricant trebuie să determine și să justifice numărul de serii necesar pentru a demonstra un nivel ridicat de încredere că procesul este capabil să producă în mod constant un produs de calitate.

5.25 Sunt aplicabile și principiile generale prezentate la punctele 5.1-5.14.

Abordarea hibridă

5.26 Poate fi utilizat un hibrid între abordarea tradițională și verificarea continuă a procesului atunci când există o cunoaștere și înțelegere importante a produsului și procesului care au fost obținute din experiența de fabricație și din datele din istoricul seriilor.

5.27 De asemenea, această abordare poate fi utilizată pentru orice activitate de validare după schimbări sau în timpul verificării continue a procesului deși inițial produsul a fost validat utilizând abordarea tradițională.

Verificarea continuă a procesului pe parcursul duratei de viață

5.28 Paragrafele 5.28-5.32 sunt aplicabile pentru toate cele trei abordări privind validarea de proces menționate anterior, adică tradițională, continuă și hibrid.

5.29 Fabricanții trebuie să-și monitorizeze calitatea produsului pentru a se asigura că pe tot parcursul duratei de viață acesta se menține într-o stare controlată, iar principalele tendințe ale procesului sunt evaluate.

5.30 Extinderea și frecvența verificării continue de proces trebuie revizuite periodic. Oricând pe parcursul duratei de viață a produsului, poate fi necesară modificarea cerințelor ținând cont de nivelul actual de înțelegere a procesului și de performanța procesului.

- 5.31 Verificarea continuă a procesului trebuie efectuată conform unui protocol aprobat sau unui document echivalent și trebuie pregătit un raport corespunzător pentru a documenta rezultatele obținute. Trebuie utilizate instrumente statistice atunci când este cazul, pentru a veni în sprijinul concluziilor cu privire la variabilitatea și capabilitatea unui proces, cu scopul asigurării unui control adecvat.
- 5.32 Verificarea continuă a procesului trebuie utilizată pe tot parcursul duratei de viață, pentru a sprijini statutul validat al produsului așa cum a fost el documentat în Analiza Calității Produsului. Schimbările treptate pe parcursul timpului trebuie de asemenea luate în considerare și trebuie evaluată necesitatea unor acțiuni suplimentare, de ex. intensificarea prelevării.

6. Verificarea transportului

- 6.1 Produsele finite, medicamentele pentru investigație clinică, produsele vrac și probele prelevate trebuie transportate de la locul de fabricație în acord cu condițiile definite în autorizația de punere pe piață, cu eticheta aprobată, cu specificația produsului, sau așa cum justifică fabricantul.
- 6.2 Este cunoscut faptul că verificarea transportului poate fi dificilă deoarece sunt implicați factori variabili, totuși, rutele de transport trebuie clar definite. Variațiile sezoniere și de altă natură trebuie luate în considerare în timpul verificării transportului.
- 6.3 Trebuie întocmită o evaluare a riscului care să ia în considerare impactul variabilelor asupra procesului de transport, altele decât acele condiții care sunt permanent controlate sau monitorizate, de ex. întârzieri în transport, defectarea dispozitivelor de monitorizare, umplerea cu azot lichid, sensibilitatea produsului și orice alți factori relevanți.
- 6.4 Ca urmare a condițiilor variabile estimate a avea loc pe parcursul transportului, dacă nu se justifică altfel, trebuie efectuată monitorizarea continuă și înregistrarea oricăror condiții de mediu critice la care produsul poate fi supus.

7. Validarea ambalării

- 7.1 Variațiile parametrilor echipamentului de procesare în special în timpul ambalării primare poate avea un impact semnificativ asupra integrității și funcționării corecte a ambalajului, de ex. blistere, saci și

componente sterile, prin urmare echipamentele de ambalare primară și secundară trebuie calificate.

- 7.2 Calificarea echipamentului utilizat pentru ambalarea primară trebuie efectuată pentru minimul și maximul intervalului de operare definit pentru parametrii critici de proces cum ar fi temperatura, viteza mașinii și presiunea de sigilare sau pentru orice alți factori.

8. Calificarea utilităților

- 8.1 Calitatea aburului, apei, aerului, a altor gaze etc. trebuie confirmată după instalare conform etapelor de calificare descrise mai sus în Secțiunea 3.
- 8.2 Perioada și extinderea calificării trebuie să țină cont de orice variații sezoniere, dacă este cazul și de utilizarea prevăzută pentru acea utilitate.
- 8.3 Pentru a diminua orice risc de eșec, trebuie realizată o evaluare a riscului atunci când există un contact direct cu produsul, de ex. pentru sistemele de încălzire, ventilație și aer-condiționat (IVAC) sau un contact indirect cum ar fi de exemplu prin intermediul unui schimbător de căldură.

9. Validarea metodelor de testare

- 9.1 Când este necesar, toate metodele de testare analitică folosite în timpul calificărilor, validărilor sau curățării trebuie validate având limite de detecție și cuantificare adecvate, așa cum este definit în Capitolul 6 al Ghidului de bună practică de fabricație.
- 9.2 Atunci când se efectuează testarea microbiologică a produsului, metoda trebuie validată pentru a confirma că produsul nu influențează recuperarea microorganismelor.
- 9.3 Atunci când se efectuează testarea microbiologică a suprafețelor în camerele curate, trebuie validată metoda de testare pentru a confirma că agentul de sanitizare nu influențează recuperarea microorganismelor.

10. Validarea curățării

- 10.1 Validarea curățării trebuie făcută pentru a confirma eficacitatea procedurii de curățare pentru toate echipamentele care intră în

contact cu produsul. Pe baza unei justificări științifice adecvate, pot fi utilizați agenți de simulare. Atunci când sunt grupate echipamente similare, este necesară justificarea echipamentului specific selectat pentru validarea curățeniei.

- 10.2 Verificarea vizuală a curățeniei este o parte importantă a criteriilor de acceptare pentru validarea curățării. În general nu este acceptabil ca acest criteriu să fie singurul folosit. Nu se consideră o practică acceptabilă aplicarea de curățări repetate și retestări până se obțin rezultate satisfăcătoare pentru reziduuri.
- 10.3 Este cunoscut faptul că finalizarea unui program de validare a curățării poate dura o perioadă de timp și poate fi necesară o validare cu verificare după fiecare serie în cazul anumitor produse, de ex. medicamentele pentru investigație clinică. Trebuie să existe date suficiente din verificări pentru a veni în sprijinul concluziei că echipamentul este curat și disponibil pentru a fi utilizat.
- 10.4 Validarea trebuie să țină cont de nivelul de automatizare din procesul de curățare. Atunci când se folosește un proces automat, utilitatea sau echipamentul respectiv trebuie validat pe tot intervalul lor normal de operare.
- 10.5 Trebuie întocmită o evaluare pentru toate procesele de curățenie pentru a determina factorii variabili care influențează eficacitatea și performanța curățării, de ex. operatorii, nivelul detaliilor din procedură cum ar fi timpul de clătire etc. Dacă factorii variabili au fost identificați, cazul cel mai rău posibil trebuie utilizat ca bază pentru studiile de validare a curățării.
- 10.6 Limitele pentru reziduuri de produs trebuie să se bazeze pe evaluarea toxicologică⁵⁵. Justificarea limitelor selectate trebuie documentată într-o evaluare a riscului care include toate referințele doveditoare. Trebuie stabilite limite privind îndepărtarea agenților de curățenie utilizați. Criteriile de acceptare trebuie să țină cont de efectul potențial cumulativ al multiplelor piese de echipament în succesiunea echipamentelor de proces.
 - 10.6.1 Macromoleculele și peptidele cu utilizare terapeutică sunt cunoscute a se degrada și denatura când sunt expuse la valori extreme de pH și/sau de temperatură și, pot deveni farmacologic

⁵⁵ A se vedea Ghidul EMA privind stabilirea limitelor de expunere pertinente pentru sănătate, în vederea utilizării la identificarea riscului pentru fabricația medicamentelor în spații comune

inactive. O evaluare toxicologică poate să nu fie aplicabilă în astfel de circumstanțe.

10.6.2 Nu este fezabilă testarea reziduurilor specifice de produs și pot fi selectați alți parametri reprezentativi, de. ex. carbon organic total (TOC) și conductivitate.

- 10.7 Riscul prezentat de contaminarea microbiană sau cu endotoxine trebuie luat în considerare în timpul dezvoltării protocoalelor de validare a curățării.
- 10.8 Trebuie luată în considerare influența perioadei de timp dintre fabricație și curățare și a celei dintre curățare și utilizare pentru a defini timpii de menținere a statutului „curat”, respectiv „murdar” pentru procesul de curățare.
- 10.9 Atunci când se efectuează fabricație în campanie, impactul privind ușurința cu care se face curățenie la sfârșitul campaniei trebuie luată în considerare, iar durata maximă a campaniei (ca timp și/sau număr de serii) trebuie să constituie baza pentru exercițiile de validare a curățării.
- 10.10 Atunci când se utilizează abordarea produsului care reprezintă cazul cel mai rău posibil ca model pentru validarea curățării, trebuie furnizată o justificare științifică privind alegerea produsului care reprezintă cazul cel mai rău posibil și trebuie evaluat impactul introducerii unui nou produs la locul de fabricație. Criteriile pentru determinarea cazului cel mai rău posibil pot include solubilitatea, ușurința de curățare, toxicitatea și potența.
- 10.11 Protocoalele de validare a curățării trebuie să specifice sau să facă referire la locurile de unde se prelevează probe, cu justificarea alegerii acestor locuri și să definească criteriile de acceptare.
- 10.12 Prelevarea trebuie efectuată prin metoda tamponului și/sau metoda clătirii sau prin alte metode în funcție de echipamentul de fabricație. Materialul și metoda de prelevare nu trebuie să influențeze rezultatul. Trebuie demonstrat că este posibilă recuperarea pentru toate materialele care intră în contact cu produsul, care sunt prelevate de pe echipament, prin toate metodele de prelevare utilizate.
- 10.13 Procedura de curățare trebuie aplicată de un număr de ori adecvat, stabilit pe baza analizei riscului și trebuie să fie îndeplinite criteriile de acceptare pentru a demonstra că metoda este validată.

10.14 Atunci când un proces de curățare nu este eficient sau nu este adecvat pentru unele echipamente, trebuie să se utilizeze echipamente dedicate sau alte măsuri adecvate pentru fiecare produs așa cum se precizează în capitolele 3 și 5 ale Ghidului BPF Partea I.

10.15 Atunci când se efectuează curățare manuală, este important în mod special ca eficacitatea procesului manual să fie confirmată cu o frecvență justificată.

11. Controlul schimbărilor

11.1. Controlul schimbării este o parte importantă a managementului cunoașterii și trebuie tratat ca parte a sistemului calității în domeniul farmaceutic.

11.2 Trebuie să existe proceduri scrise care să descrie măsurile care trebuie luate, dacă se propune o schimbare referitoare la o materie primă, component al produsului, echipament, localuri, gama de produse, metoda de fabricație sau de testare, mărimea seriei, proiectarea spațiului sau orice altă schimbare pe parcursul duratei de viață care poate afecta calitatea produsului sau reproductibilitatea procesului.

11.3 Acolo unde se utilizează domeniul de proiectare (design space), impactul schimbărilor asupra domeniului de proiectare trebuie luat în considerare comparativ cu cel aprobat în autorizația de punere pe piață și trebuie evaluată necesitatea unor acțiuni de reglementare.

11.4 Trebuie utilizat managementul riscului în domeniul calității pentru a evalua schimbările planificate cu scopul de a determina impactul potențial asupra calității produsului, sistemelor de calitate în domeniul farmaceutic, documentației, validării, statutului autorizării, calibrării, întreținerii și asupra oricăror altor sisteme pentru a evita consecințele neintenționate și pentru a planifica orice validare de proces, verificare sau recalificare necesare.

11.5 Schimbările trebuie autorizate și aprobate de persoane responsabile sau de personal relevant, împuternicit în acord cu sistemul calității în domeniul farmaceutic.

- 11.6 Înainte de aprobarea finală a schimbării trebuie analizate datele furnizate în susținerea deciziei, de ex. copii ale documentelor, pentru a confirma că impactul schimbării a fost demonstrat.
- 11.7 După implementare și când este cazul, trebuie efectuată o evaluare a eficacității schimbării pentru a confirma că aceasta a fost implementată cu succes.

12. Glosar

În cele ce urmează sunt definiți termenii utilizați în prezenta anexă, referitori la calificare și validare, care nu apar în glosarul actualului ghid BPF.

Abordare tradițională: O abordare a dezvoltării produsului în care punctele stabilite și intervalul de operare a parametrilor de proces sunt definite pentru a asigura reproductibilitatea.

Agenți de simulare: Un material care aproximează îndeaproape caracteristicile fizice și, unde este practic, cele chimice (de ex. vîscozitate, dimensiunea particulelor, pH etc.) ale produsului supus validării.

Atribut critic de calitate (ACC): O proprietate sau caracteristică fizică, chimică, biologică sau microbiologică care trebuie să se încadreze în limite, într-un interval sau o distribuție aprobate, pentru a asigura calitatea dorită a produsului. (ICHQ8)

Calificarea instalării: Verificarea, pe bază de documente, care atestă că facilitățile, sistemele și echipamentele instalate sau modificate, sunt conforme cu proiectul aprobat și cu recomandările fabricantului.

Calificarea operațională: Verificarea, pe bază de documente, care atestă că facilitățile sistemele și echipamentele instalate sau modificate, operează în limitele stabilite anticipat.

Calificarea performanțelor: Verificarea, pe bază de documente, care atestă că sistemele și echipamentele pot funcționa eficient și reproductibil, conform metodelor aprobate pentru proces și a specificațiilor produsului.

Calificarea proiectării: Verificarea, pe bază de documente, care atestă că proiectul propus pentru facilități, sisteme și echipamente este corespunzător scopului propus.

Calitatea începând cu etapa de proiectare (quality by design): O abordare sistematică care începe cu obiective predefinite și pune accent pe înțelegerea produsului și procesului și pe controlul procesului, pe baze științifice și de management al riscului în domeniul calității.

„Cazul cel mai rău”: O condiție, sau un set de condiții care include limitele superioare și inferioare și circumstanțele procesării, prevăzute în procedurile standard de operare, care asigură cea mai mare șansă de eșec a procesului sau a produsului, în comparație cu condițiile ideale. Astfel de condiții nu induc neapărat un eșec de proces sau produs.

Cerințele utilizatorului: Un set de cerințe ale proprietarului, ale utilizatorului și cerințe tehnologice, necesare și suficiente pentru a crea un proiect fezabil care să îndeplinească scopul intenționat al sistemului.

Controlul schimbării: Un sistem oficial prin care reprezentanți calificați aparținând unor discipline corespunzătoare verifică schimbările propuse sau pe cele actuale, care pot afecta statutul validat al facilităților, sistemelor, echipamentelor sau proceselor. Scopul este de a determina necesitatea unei acțiuni care să asigure și să documenteze că sistemul este menținut în starea validată.

Domeniul de proiectare (design space): Combinația și interacțiunea multidimensională a variabilelor de intrare (de ex. atributele materialelor) și a parametrilor de proces despre care s-a demonstrat că asigură calitatea. Lucrul în cadrul domeniului de proiectare nu este considerat schimbare. Ieșirea din domeniul de proiectare se consideră a fi o schimbare care în mod normal trebuie să inițieze procesul de schimbare în domeniul reglementărilor post-aprobare. Domeniul de proiectare este propus de aplicant și face subiectul evaluării și aprobării în cadrul procesului de autorizare (ICHQ8)

Durata de viață: Toate etapele din viața unui produs, echipament sau facilitate de la dezvoltarea sau utilizarea inițială până la încetarea utilizării.

Managementul cunoașterii: O abordare sistematică a achiziției, analizei, depozitării și diseminării informațiilor. (ICHQ10)

Managementul riscului în domeniul calității: Un proces sistematic de evaluare, control, comunicare și analiză a riscurilor în domeniul calității pe durata de viață. (ICHQ9)

Parametru critic de proces (PCP): Un parametru de proces a cărui variabilitate are un impact asupra atributelor critice de calitate și deci, trebuie monitorizat sau controlat pentru a asigura că procesul produce calitatea dorită. (ICHQ8)

Principiul grupării produselor (bracketing approach): O abordare științifică a validării bazată pe risc, astfel încât doar seriile aflate la extremele anumitor factori de proiectare predeterminați și justificați, cum ar fi concentrația, mărimea seriei și/sau mărimea ambalajului, sunt testate în timpul procesului de validare. Conceptul presupune că validarea oricărui nivel intermediar este reprezentată prin validarea

extremelor. Atunci când este validată o gamă de concentrații, principiul grupării produselor poate fi aplicat dacă concentrațiile sunt identice sau în strânsă legătură cu compoziția, de ex. pentru o gamă de comprimate fabricate cu greutate diferite la comprimare dintr-o bază de granule similare sau pentru o gamă de capsule fabricate prin umplerea de greutate diferite în capsulă din aceeași compoziție de bază în capsule de mărimi diferite. Principiul grupării produselor poate fi aplicat pentru mărimi diferite de recipiente sau diferite tipuri de materiale umplute în același tip de recipient închis.

Realizarea produsului: Obținerea unui produs cu atribute de calitate adecvate pentru îndeplinirea cerințelor pacienților, ale profesioniștilor în domeniul sănătății și ale autorităților de reglementare și cerințelor clienților interni. (ICHQ10)

Stare controlată: O condiție prin care un set de controale asigură în mod consistent o performanță acceptabilă a produsului și a calității produsului.

Strategie de control: Un set de controale planificate derivate din înțelegerea actualizată a produsului și a procesului, care asigură realizarea procesului și calitatea produsului. Controalele pot include parametri și atribute referitoare la substanța activă, materialele și componentele produsului, facilități și condițiile de operare a echipamentelor, controale în proces, specificații ale produsului finit și metodele asociate, precum și frecvența de monitorizare și control (ICH Q10)

Validarea concurentă: Validarea realizată în circumstanțe excepționale, justificată pe baza unor beneficii semnificative ale pacientului, atunci când protocolul de validare este executat concurent cu comercializarea seriilor de validare.

Validarea curățării: Dovada, pe bază de documente, a faptului că o procedură de curățenie aprobată va îndepărta de fiecare dată produsul anterior sau agenții de curățare utilizați pentru echipament, sub o limită stabilită științific pentru nivelul maxim de reziduu admis.

Validarea procesului: Evidența, pe bază de documente care atestă că procesul, condus la parametri stabiliți, se desfășoară eficient și reproductibil pentru a fabrica medicamente care să se încadreze în specificațiile și atributele de calitate prestabilite.

Validarea prospectivă: Validarea desfășurată înaintea începerii activității de fabricație de rutină a produselor care se intenționează a fi comercializate.

Verificarea continuă a procesului: O abordare alternativă a validării de proces prin care performanța procesului de fabricație este continuu monitorizată și evaluată. (ICHQ8)

Verificarea pe parcursul procesului (cunoscută ca verificarea continuată a procesului): Dovezi documentate că procesul rămâne într-o stare de control pe parcursul fabricației comerciale.

Verificarea curățării: Culegerea de dovezi prin analiză chimică după fiecare serie/campanie pentru a arăta că reziduurile de produs anterior sau de agenți de curățare utilizați pentru echipament au fost reduse sub o limită stabilită științific pentru nivelul maxim de reziduu.

ANEXA 16

CERTIFICAREA DE CĂTRE O PERSOANĂ CALIFICATĂ ȘI ELIBERAREA SERIEI

Domeniu

Prezenta anexă la Ghidul BPF pentru medicamente oferă îndrumări privind certificarea de către o Persoană Calificată (PC) și eliberarea seriei în cadrul Uniunii Europene (UE) a medicamentelor care dețin o autorizație de punere pe piață sau sunt fabricate pentru export. Principiile acestor îndrumări se aplică și medicamentelor de uz uman pentru investigație clinică (MIC), pentru care pot exista prevederi legale diferite și mai multe îndrumări specifice publicate de către Comisia Europeană.

Cerințele legislative relevante sunt incluse în art. 769 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, Titlul XVIII - Medicamentul. Se au în vedere situațiile la care se face referire în art. 769 alin. (2) din Legea nr. 95/2006, republicată (de ex. Acorduri de Recunoaștere Mutuală ARM).

Prezenta anexă nu se referă la „eliberarea oficială a seriei de către autoritatea competentă” care poate fi specificată pentru anumite produse din sânge și imunologice, în acord cu art. 855 și 856 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, Titlul XVIII - Medicamentul. Totuși, această anexă se aplică la certificarea seriei de către PC și la eliberarea ulterioară a respectivelor serii.

Prevederile de bază referitoare la eliberarea seriei unui produs sunt definite de către autorizația sa de punere pe piață. Acele prevederi nu pot fi substituite de prezenta anexă.

Principii generale

Responsabilitatea finală pentru performanța unui medicament, de-a lungul duratei sale de viață, pentru siguranța, calitatea și eficacitatea sa, aparține deținătorului autorizației de punere pe piață (DAPP).

Totuși, PC este responsabilă cu asigurarea faptului că fiecare serie a fost fabricată și verificată în acord cu legile în vigoare în statul

Anexa 16 – Certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei

membru în care se face certificarea, în conformitate cu cerințele autorizației sale de punere pe piață și cu buna practică de fabricație (BPF) valabilă în Uniunea Europeană.

Procesul de eliberare a seriei constă în:

- i. verificarea fabricației și testării seriei, în acord cu procedurile de eliberare definite.
- ii. certificarea seriei de produs finit, efectuată de o PC, care înseamnă că seria este în conformitate cu BPF din UE și cu cerințele autorizației sale de punere pe piață. Aceasta reprezintă eliberarea unei serii, din punct de vedere al calității.
- iii. transferul în stocul vandabil și/sau exportul seriei finalizate de produs, care trebuie să țină cont de certificarea efectuată de către PC. Dacă acest transfer se face într-un alt loc decât cel unde s-a făcut certificarea, trebuie să fie documentat într-un acord scris între locurile respective.

Scopul controlării modului de eliberare a seriei este, în principal:

- i. de a asigura că seria a fost fabricată și verificată în acord cu cerințele autorizației sale de punere pe piață
- ii. de a asigura că seria a fost fabricată și verificată în acord cu principiile și liniile directoare ale BPF din Uniunea Europeană
- iii. de a asigura că sunt avute în vedere orice alte cerințe legale
- iv. în cazul în care o neconformitate de calitate, conform prevederilor capitolului 8, trebuie să fie investigată sau dacă o serie trebuie să fie retrasă, de a asigura că orice persoane calificate implicate în certificarea seriei/confirmare⁵⁶ și orice înregistrări relevante sunt ușor de identificat.

1. Procesul de certificare

1.1 Fiecare serie de produs finit trebuie să fie certificată⁵⁷ de o PC înainte de a fi eliberată spre vânzare sau livrare în UE sau pentru export. Certificarea poate fi efectuată numai de către o persoană calificată a

⁵⁶ Informațiile necesare pentru confirmare, atunci când responsabilitățile PC privind o serie sunt transferate către alte locuri de fabricație, sunt prezentate în finalul acestei anexe.

⁵⁷ Conținutul certificatului seriei pentru medicamente este prezentat în Anexa II la această Anexă.

Anexa 16 – Certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei

unui fabricant și/sau importator care este înregistrat în autorizația de punere pe piață.

- 1.2 Orice PC implicată în certificarea sau confirmarea unei serii trebuie să aibă cunoștințe detaliate privind etapele pentru care își asumă responsabilitatea. Persoanele calificate trebuie să fie capabile să demonstreze instruirea lor continuă în ceea ce privește tipul produsului, procesele de producție, progresele tehnice și modificările în domeniul BPF.
- 1.3 Pot fi mai multe locuri implicate în diferitele etape de fabricație, import, testare și depozitare a unei serii, înainte de certificarea acesteia. Indiferent de numărul de locuri implicate, persoana calificată care certifică seria de produs finit trebuie să asigure că toate etapele necesare au fost finalizate, în cadrul unui sistem de management al calității agreat, pentru a asigura conformitatea seriei cu BPF, autorizația de punere pe piață (APP) și cu orice alte cerințe legale ale statului membru în care are loc certificarea.
- 1.4 Pentru etapele de fabricație realizate, fiecare loc de fabricație din UE trebuie să aibă cel puțin o persoană calificată.
 - 1.4.1. Atunci când într-un loc se efectuează numai operații de fabricație parțială pentru o serie, o PC de la acel loc trebuie să confirme, cel puțin, că operațiile efectuate la acel loc s-au efectuat în conformitate cu BPF și cu termenii contractului scris, care descriu în detaliu operațiile pentru care este responsabil locul respectiv. Dacă PC are responsabilitatea confirmării conformității acestor operații cu APP relevantă, atunci PC trebuie să aibă acces la detaliile necesare ale APP.
 - 1.4.2 Persoana calificată care certifică o serie de produs finit își poate asuma întreaga responsabilitate, pentru toate etapele de fabricație ale seriei sau poate împărți responsabilitatea cu alte PC care au furnizat confirmarea privind anumite etape din fabricația sau controlul unei serii. Acestea pot fi alte PC care lucrează pentru același deținător al autorizației de fabricație sau PC care lucrează pentru deținători de autorizație de fabricație diferiți.
 - 1.4.3 Orice împărțire a responsabilității între PC, în privința conformității unei serii trebuie să fie definită într-un document agreat oficial de către toate părțile. Acest document trebuie să

Anexa 16 – Certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei

precizeze în detaliu responsabilitatea privind evaluarea impactului pe care îl are orice deviație, asupra conformității seriei cu BPF și cu APP.

1.5. Pentru medicamentele fabricate în afara UE, importul fizic și certificarea sunt etapele finale ale fabricației, care preced transferul unei serii în stocul vandabil.

1.5.1 Procesul de certificare descris în secțiunea 1 a acestei Anexe se aplică tuturor medicamentelor destinate eliberării pentru piețele UE sau exportului, indiferent de complexitatea lanțului de distribuție sau de locațiile globale ale locurilor de fabricație implicate.

1.5.2 În conformitate cu principiile descrise în secțiunea 1.4 a acestei anexe, PC care certifică seria de medicament finit poate să împartă responsabilități definite cu alte PC – și să țină cont de confirmarea acestora - în legătură cu orice operații de fabricație sau import efectuate la alte locuri de fabricație din UE și de către alți deținători de autorizație de fabricație, care sunt definiți în APP relevantă.

1.5.3 Condițiile de depozitare și transport al seriei și probei, dacă acestea sunt trimise separat, trebuie avute în vedere de către PC înaintea certificării unei serii.

1.5.4. Persoana calificată care certifică produsul finit este responsabilă cu asigurarea faptului că fiecare serie de produs finit a fost fabricată în acord cu BPF și APP. De asemenea, dacă nu există un Acord de Recunoaștere Mutuală sau un acord similar între UE și țara exportatoare, PC este responsabilă să asigure că fiecare serie de produs a fost supusă într-un stat membru unei analize calitative complete, unei analize cantitative cel puțin a tuturor substanțelor active și oricăror altor teste sau verificări necesare pentru asigurarea calității medicamentelor conform cerințelor autorizației de punere pe piață.

1.5.5. Probele trebuie să fie reprezentative pentru serie. Prelevarea poate fi făcută fie după sosirea în UE, fie la locul de fabricație din țara terță, în acord cu strategia justificată din punct de vedere tehnic, care este documentată în sistemul calității companiei. Responsabilitățile privind prelevarea trebuie

Anexa 16 – Certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei

definite într-un acord scris între locurile de fabricație. Orice probe prelevate în afara UE trebuie transportate în condiții echivalente cu ale seriei pe care o reprezintă.

1.5.6. Atunci când probele se prelevează la locul de fabricație din țara terță, justificarea din punct de vedere tehnic trebuie să includă procesul oficial de management al riscului în domeniul calității, pentru a identifica și trata orice riscuri asociate cu această abordare. Aceasta trebuie să fie documentată integrală și să includă cel puțin următoarele elemente:

- i. auditarea activității de fabricație, inclusiv a oricărei activități de prelevare, la locul de fabricație din țara terță și evaluarea etapelor de transport ulterioare atât al seriei, cât și al probelor, pentru a asigura că probele sunt reprezentative pentru seria importată.
- ii. un studiu științific complet, incluzând date care să susțină orice concluzii privind faptul că probele prelevate în țara terță sunt reprezentative pentru serie, după import. Acest studiu trebuie să includă, cel puțin:
 - descrierea procesului de prelevare în țara terță
 - descrierea condițiilor de transport pentru probă și pentru seria importată. Orice diferențe trebuie justificate.
 - analiza comparativă a probelor prelevate în țara terță și a probelor prelevate după import.
 - precizarea intervalului de timp dintre prelevare și importul seriei și furnizarea datelor care să susțină limitele stabilite relevante.
- iii. prevederi pentru analiza periodică, prin sondaj, a probelor prelevate după import, pentru a justifica încrederea pe termen lung în probele prelevate în țări terțe.
- iv. o analiză a oricăror rezultate în afara specificației, neașteptate sau confirmate. Acestea pot avea consecințe asupra încrederii în prelevarea efectuată la locul de fabricație din țara terță și trebuie notificate Autorității de Supraveghere pentru locul unde are loc certificarea. O astfel de întâmplare trebuie privită ca o potențială neconformitate de calitate și investigată conform prevederilor cap. 8 din Ghidul BPF.

1.5.7 Serii diferite importate ale unui produs finit pot proveni din aceeași serie de produs vrac. Persoanele calificate care certifică diferitele serii de produs finit pot lua decizia pe baza testelor de

Anexa 16 – Certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei

control al calității efectuate pe prima serie de produs finit, cu condiția justificării documentate, pe baza principiilor de management al riscului în domeniul calității. În acest caz, trebuie să se țină cont de prevederile paragrafului 1.5.6, privind încrederea în probele prelevate în țări terțe. Trebuie să existe evidențe pentru a asigura faptul că s-au stabilit integritatea și identitatea seriei importate de produs finit, prin verificarea documentată a cel puțin următoarelor elemente:

- i. au fost îndeplinite cerințele relevante privind păstrarea produsului vrac, înainte de ambalare;
- ii. seria de produs finit a fost păstrată și transportată în condițiile prevăzute;
- iii. containerul a rămas intact și nu există evidențe privind violarea sigiliului în timpul păstrării sau transportului;
- iv. s-a stabilit identitatea corectă a produsului;
- v. proba/probele testată(e) sunt reprezentative pentru toate seriile de produs finit provenite din seria de vrac.

1.6. Persoana calificată trebuie să se asigure personal că următoarele responsabilități operaționale sunt îndeplinite înainte de certificarea unei serii pentru eliberarea pe piață sau pentru export:

- i. se poate efectua certificarea, în acord cu termenii autorizației de fabricație;
- ii. orice sarcini și cerințe suplimentare din legislația națională sunt respectate;
- iii. certificarea este înregistrată într-un registru sau alt document echivalent.

1.7. Suplimentar, PC are responsabilitatea de a asigura că prevederile punctelor 1.7.1 – 1.7.21 sunt îndeplinite. Aceste sarcini pot fi delegate către personal instruit adecvat sau către terțe părți. Este recunoscut faptul că PC va trebui să se bazeze pe sistemul calității în domeniul farmaceutic și că PC trebuie să se asigure în mod continuu că această încredere este fundamentată.

1.7.1 Toate activitățile în legătură cu fabricația și testarea medicamentelor au fost efectuate în acord cu principiile și ghidurile BPF.

1.7.2. Întregul lanț de aprovizionare al substanței active și medicamentului, până la etapa certificării, este documentat și la dispoziția persoanei calificate. Acesta trebuie să includă locurile de fabricație a materiilor prime și materialelor de ambalare

Anexa 16 – Certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei

pentru medicamente, precum și a altor materiale considerate critice, prin evaluarea riscului procesului de fabricație. Documentul trebuie să fie sub forma unei diagrame complete, în care fiecare parte este inclusă, inclusiv sub-contractorii etapelor critice, cum este sterilizarea componentelor și echipamentelor pentru procesarea aseptică.

- 1.7.3. Au fost efectuate toate auditurile la locurile implicate în fabricația sau testarea medicamentelor sau în fabricația substanțelor active, iar rapoartele de audit sunt la dispoziția persoanei calificate care realizează certificarea.
- 1.7.4. Toate locurile de fabricație, testare și certificare respectă termenii APP din țara de destinație.
- 1.7.5. Toate activitățile de fabricație și de testare respectă prevederile autorizației de fabricație.
- 1.7.6. Pentru materiile prime și materiile de ambalare utilizate la o serie, sursa și specificațiile respectă prevederile APP. Există sistemele de management al calității privind furnizorii, care asigură că au fost furnizate numai materiale de calitate cerută.
- 1.7.7. Pentru medicamentele care sunt reglementate de Legea nr. 95/2006, republicată, Titlul XVIII, substanțele active au fost fabricate în conformitate cu ghidul BPF și, când este cazul, distribuite conform ghidului BPD pentru substanțe active.
- 1.7.8. Importul substanțelor active folosite în fabricația medicamentelor de uz uman respectă prevederile art. 761 lit. f) din Legea nr. 95/2006, republicată.
- 1.7.9. Pentru medicamentele care sunt reglementate de Legea nr. 95/2006, republicată, Titlul XVIII, excipienții au fost fabricați conform bunei practici de fabricație stabilită, la care se referă art. 761 lit. f) din Legea nr. 95/2006, republicată.
- 1.7.10. Când este relevant, statutul tuturor materialelor folosite la fabricația seriei respectă termenii APP în ceea ce privește riscul de encefalopatie spongiformă transmisibilă.

Anexa 16 – Certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei

- 1.7.11. Toate înregistrările sunt complete și aprobate de persoanele corespunzătoare. S-au efectuat toate controalele în proces și toate verificările necesare.
 - 1.7.12. Toate procesele de fabricație și de testare rămân validate. Personalul este instruit și calificat corespunzător.
 - 1.7.13 Datele de testare de la controlul calității produsului finit sunt conforme cu Specificația produsului finit, descrisă în dosarul pentru Autorizația de punere pe piață sau cu programul de Testare pentru Eliberare în Timp Real, când acesta este autorizat.
 - 1.7.14. S-au rezolvat orice angajamente post-autorizarea de punere pe piață, privind fabricația sau testarea produsului. Datele de stabilitate pe termen lung continuă să susțină certificarea.
 - 1.7.15 S-a evaluat impactul oricărei schimbări asupra fabricației sau testării produsului și s-au încheiat orice verificări și testări suplimentare.
 - 1.7.16. Toate investigațiile privind seria care se certifică (inclusiv investigarea rezultatelor în afara specificațiilor și a rezultatelor în afara tendințelor) au fost finalizate până la un nivel suficient pentru a susține certificarea.
 - 1.7.17. Condițiile de certificare a seriei în cauză nu sunt afectate de nicio reclamație, investigație sau retragere în curs de desfășurare.
 - 1.7.18 Există acordurile tehnice necesare.
 - 1.7.19 Programul de autoinspecții este funcțional și actual.
 - 1.7.20 Există acorduri corespunzătoare pentru distribuție și transport.
 - 1.7.21 În cazul medicamentelor de uz uman care se intenționează a fi puse pe piață în Uniunea Europeană, elementele de siguranță la care se referă art. 774 lit. o) din Legea nr. 95/2006, republicată, apar pe ambalaj, dacă este necesar.
- 1.8 Pentru anumite produse se pot aplica îndrumări speciale, cum sunt Anexa 2 a Ghidului BPF: Fabricația substanțelor active biologice și a

Anexa 16 – Certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei

medicamentelor biologice de uz uman și Anexa 3: Fabricația medicamentelor radiofarmaceutice.

1.9 În cazul importului paralel și al distribuției paralele, orice operație de reambalare realizată asupra unei serii care a fost deja eliberată trebuie aprobată de către autoritatea competentă a pieței de destinație.

1.9.1. Înainte de certificarea unei serii reambalate, PC trebuie să confirme respectarea cerințelor naționale privind importul paralel și a regulilor UE privind distribuția paralelă.

1.9.2 PC a deținătorului autorizației de fabricație, care este desemnată responsabilă pentru certificarea seriei în APP a produsului finit reambalat, certifică faptul că reambalarea s-a efectuat conform autorizației corespunzătoare a produsului reambalat și conform Ghidului BPF.

1.10 Înregistrarea certificării efectuată de către PC

1.10.1 Certificarea unui medicament este înregistrată de către PC într-un registru sau document echivalent stabilit în acest scop. Înregistrarea trebuie să arate că fiecare serie de fabricație îndeplinește prevederile art. 769 din Legea nr. 95/2006, republicată. Înregistrarea trebuie actualizată pe măsură ce se desfășoară operațiile și trebuie să rămână la dispoziția inspectorilor autorității competente pe perioada specificată în prevederile respectivului Stat Membru, dar în orice caz cel puțin 5 ani.

1.10.2 Raportul de control la care se face referire în art. 769 din Legea nr. 95/2006, republicată sau altă dovadă privind eliberarea pe piața respectivă, pe baza unui sistem echivalent, trebuie să fie disponibil(ă) pentru ca seria să fie exceptată de la controale ulterioare, când este introdusă într-un alt Stat Membru.

2. *Încrederea în evaluarea BPF efectuată de părți terțe (de ex. audituri)*

În unele cazuri, PC se va baza pe funcționarea corectă a sistemului de calitate în domeniul farmaceutic al locurilor implicate în fabricația produsului și această concluzie își poate avea originea în auditurile efectuate de părți terțe.

- 2.1 Încrederea în evaluarea efectuată de părți terțe (de ex. audituri) trebuie să respecte Capitolul 7 al Ghidului BPF, pentru a defini, agreea și controla în mod corect orice activitate externalizată.
- 2.2 O atenție specială trebuie acordată aprobării rapoartelor de audit:
- i. raportul de audit trebuie să trateze cerințele BPF generale, cum sunt, de ex., sistemul calității în domeniul farmaceutic, toate procedurile relevante privind producția și controlul calității produsului furnizat – fabricația substanței active, testarea pentru controlul calității, ambalarea primară etc. Toate zonele auditate trebuie să fie descrise cu exactitate, pentru a se obține un raport de audit detaliat.
 - ii. trebuie să se stabilească dacă fabricația și controlul calității pentru substanța activă și medicament respectă BPF sau, în cazul fabricației în țări terțe, BPF echivalentă, cel puțin, cu cea la care se face referire în art. 761 din Legea nr. 95/2006, republicată.
 - iii. în cazul activităților externalizate, trebuie verificată respectarea APP.
 - iv. PC trebuie să asigure că s-a efectuat evaluarea și aprobarea finală, în scris, a rapoartelor de audit de terță parte. PC trebuie să aibă acces la toate documentele care facilitează analiza rezultatului auditului și încrederea în activitatea externalizată.
 - v. activitățile externalizate care au impact critic asupra calității produsului trebuie definite, în conformitate cu principiile de management al riscului în domeniul calității, așa cum sunt descrise în Partea a III-a a Ghidului BPF. Conform acestora, înainte de certificarea seriilor, PC trebuie să fie conștientă de rezultatul unui audit cu impact critic asupra calității produsului.
 - vi. trebuie efectuate audituri repetate, în conformitate cu principiile de management al riscului în domeniul calității.

3. Tratarea deviațiilor neașteptate

PC poate lua în considerare confirmarea conformității sau certificarea unei serii la care a apărut o deviație neașteptată privind procesul de fabricație și/sau metodele de control analitic, față de detaliile din APP și/sau BPF, cu condiția ca materiile prime, excipienții, materialele de ambalare și medicamentele să fie în conformitate cu specificațiile înregistrate.

- 3.1. Impactul deviației trebuie evaluat în conformitate cu procesul de management al riscului în domeniul calității, folosind o abordare

Anexa 16 – Certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei

corespunzătoare, așa cum se descrie în Partea a III-a a Ghidului BPF. Procesul de management al riscului în domeniul calității trebuie să includă următoarele:

- i. evaluarea potențialului impact pe care deviația îl poate avea asupra calității, siguranței sau eficacității seriei/seriilor respective și concluzia că impactul este neglijabil
- ii. luarea în considerare a necesității de a include seriile afectate în programul de stabilitate pe termen lung.
- iii. în cazul medicamentelor biologice, luarea în considerare a faptului că orice deviație de la procesul aprobat poate avea un impact neașteptat asupra siguranței și eficacității.

Având în vedere că responsabilitățile pot fi împărțite între mai multe PC implicate în fabricația și controlul unei serii, PC care efectuează certificarea unei serii de medicament trebuie să fie informată și să ia în considerare orice deviație cu potențial de impact asupra conformității cu BPF și/sau cu APP.

4. Eliberarea unei serii

- 4.1. Seriile de medicamente trebuie eliberate spre vânzare sau furnizare pe piață numai după certificarea de către PC, conform celor de mai sus. Până la certificare, seria trebuie să rămână la locul de fabricație sau să fie transportată în carantină la un alt loc de fabricație care a fost aprobat în acest scop de către autoritatea competentă relevantă.
- 4.2. Pentru a asigura că seriile necertificate nu sunt transferate în stocul vandabil, trebuie luate măsuri de siguranță, care pot fi de tip fizic – de ex. utilizarea segregării sau etichetării – sau electronic – de ex. utilizarea sistemelor computerizate validate. Atunci când seriile necertificate sunt mutate de la loc autorizat la altul, trebuie să se mențină măsurile de siguranță care previn eliberarea prematură.
- 4.3 Etapele necesare care trebuie parcurse pentru a informa locul de fabricație unde are loc transferul în stocul vandabil, despre certificarea seriei de către PC, trebuie definite într-un acord tehnic. Astfel de informări din partea PC către locul de fabricație trebuie să fie oficiale, lipsite de ambiguitate și să respecte cerințele din Capitolul 4 al Ghidului BPF.

5. Glosar

Anumite cuvinte sau expresii din prezenta anexă sunt folosite cu un anumit înțeles, definit mai jos. De asemenea, trebuie să se facă referire și la glosarul din partea generală a ghidului.

Certificarea unei serii de produs finit: Certificarea într-un registru sau un document echivalent de către o persoană calificată, așa cum este definită în art. 766 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, Titlul XVIII – Medicamentul. Reprezintă eliberarea unei serii, din punct de vedere al calității, înainte ca seria să fie eliberată pentru vânzare sau distribuție.

Confirmare: O declarație scrisă, din partea PC, care atestă că un proces sau o testare au fost efectuate în acord cu BPF și cu autorizația de punere pe piață relevantă sau cu autorizația relevantă a studiului clinic, specificațiile medicamentului și/sau acordul tehnic, după caz, așa cum se menționează în acordul scris cu persoana calificată responsabilă cu certificarea seriei de produs finit înainte de eliberare. PC care furnizează o confirmare este responsabilă pentru toate activitățile care fac obiectul confirmării.

Importator: Deținătorul autorizației definite în art. 755 alin. (3) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, Titlul XVIII - Medicamentul pentru importul medicamentelor din țări terțe.

Persoană Calificată (PC): Persoana definită conform art. 766 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, Titlul XVIII - Medicamentul.

Serie de produs finit: O serie de medicament produs finit este definită la punctul 3.2.2.5 din Partea I a Anexei la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/2006. În contextul prezentei anexe, termenul definește, în particular, seria de produs în ambalajul său final pentru eliberarea pe piață.

Anexa I

Conținutul confirmării privind fabricația parțială a unui medicament

[ANTETUL FABRICANTULUI CARE A EFECTUAT ACTIVITATEA DE FABRICAȚIE]

1. Denumirea produsului și descrierea etapei de fabricație (de ex. paracetamol 500 mg comprimate, ambalate primar în blistere).
2. Numărul de serie.
3. Numele și adresa locului de fabricație care a efectuat fabricația parțială.
4. Referința la Contractul Tehnic de Calitate (conform cap. 7 al Ghidului).
5. Declarația privind confirmarea.

Prin prezentul, confirm faptul că etapele de fabricație menționate în Contractul Tehnic de Calitate au fost efectuate cu respectarea integrală a cerințelor BPF din UE și a termenilor prevăzuți de Contract pentru a asigura conformitatea cu cerințele Autorizației/Autorizațiilor de punere pe piață, care au fost furnizate de [furnizorul de contract/fabricantul care certifică și eliberează seria].

6. Numele Persoanei Calificate care confirmă fabricația parțială.
7. Semnătura Persoanei Calificate care confirmă fabricația parțială.
8. Data semnării.

Conținutul Certificatului Seriei pentru medicamente

[ANTETUL FABRICANTULUI CARE EFECTUEZĂ CERTIFICAREA ȘI ELIBERAREA SERIEI]

1. Denumirea, doza, forma farmaceutică și mărimea ambalajului (text identic cu cel inscripționat pe ambalajul produsului finit)
2. Numărul de serie al produsului finit.
3. Denumirea țării/țărilor de destinație a seriei, cel puțin când aceasta/acestea se află în UE.
4. Declarație privind certificarea.

Prin prezentul, certific faptul că toate etapele de fabricație al acestei serii de produs finit au fost efectuate respectarea integrală a cerințelor BPF din UE și cu cerințele Autorizației/Autorizațiilor de punere pe piață din țara/țările de destinație [când aceasta/acestea se află în UE].

5. Numele Persoanei Calificate care certifică seria.
6. Semnătura Persoanei Calificate care certifică seria.
7. Data semnării.

ANEXA 17

ELIBERAREA PARAMETRICĂ

1. Principiu

- 1.1 Definiția eliberării parametrice utilizată în prezenta anexă, se bazează pe cea propusă de Organizația Europeană pentru Calitate: „Un sistem de eliberare care conferă siguranța că produsul este de calitatea intenționată, pe baza informațiilor colectate pe parcursul procesului de fabricație și a conformității cu cerințele BPF specifice referitoare la eliberarea parametrică ”.
- 1.2 Eliberarea parametrică trebuie să se conformeze cerințelor de bază ale BPF, anexelor aplicabile și următoarelor linii directoare.

2. Eliberarea parametrică

- 2.1 Este recunoscut faptul că un set cuprinzător de teste și controale în proces poate furniza o siguranță mai mare că produsul finit îndeplinește specificația, decât testarea produsului finit.
- 2.2 Eliberarea parametrică poate fi autorizată pentru anumiți 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 și inspectorii BPF.

3. Eliberarea parametrică pentru medicamente sterile

- 3.1 Această secțiune 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 condiții de sterilizare predeterminate, validate.
- 3.2 Un test de sterilitate oferă numai prilejul detectării unui eșec major al sistemului de asigurare a sterilității provocat de limitările statistice ale metodei.
- 3.3 Eliberarea parametrică poate fi autorizată dacă datele care demonstrează procesarea corectă a seriei furnizează suficientă

siguranță prin ele însele că procesul proiectat și validat să asigure sterilitatea produsului a fost realizat.

- 3.4 În prezent, eliberarea parametrică poate fi aprobată numai pentru produse sterilizate în recipientul final.
- 3.5 Metodele de sterilizare care utilizează abur, căldură uscată și radiații ionizante, în acord cu cerințele Farmacopeii Europene, pot fi luate în considerare pentru eliberarea parametrică.
- 3.6 Este puțin 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 variație minoră, din punct de vedere al asigurării sterilității și pot fi considerate ca relevante date existente ale testului de sterilitate pentru alte produse.
- 3.7 Trebuie realizată o analiză a riscului sistemului de asigurare a sterilității, orientată pe o evaluare a eliberării produselor nesterilizate.
- 3.8 Fabricantul trebuie să aibă un istoric al conformității cu BPF.
- 3.9 Istoria non-sterilității produselor și al rezultatelor testelor de sterilitate realizate pe produsul în cauză, împreună cu produse procesate prin același sistem de asigurare a sterilității sau unul similar trebuie luate în considerare când se evaluează conformitatea cu BPF.
- 3.10 Un inginer calificat, cu experiență în asigurarea sterilității și un microbiolog calificat trebuie în mod normal să fie prezenți în locul de producție și sterilizare.
- 3.11 Proiectarea și validarea inițială a produsului trebuie să asigure că integritatea poate fi menținută în toate condițiile relevante.
- 3.12 Sistemul de control al schimbării trebuie să ceară analiza schimbării, de către personalul de asigurare a sterilizării.
- 3.13 Trebuie să existe un sistem pentru a controla contaminarea microbiologică a produsului înainte de sterilizare.

- 3.14 Nu trebuie să existe nici o posibilitate de amestecări între produsele sterilizate și cele nesterilizate. Bariere fizice sau sisteme electronice validate pot furniza o astfel de siguranță.
- 3.15 Înregistrările sterilizării trebuie verificate în ceea ce privește conformitatea cu specificația, de către cel puțin două sisteme independente. Aceste sisteme pot fi constituite din două persoane sau dintr-un sistem computerizat validat și o persoană.
- 3.16 Următoarele aspecte adiționale trebuie confirmate înainte de eliberarea fiecărei serii de produs:
- Toate întreținerea planificate și verificările de rutină au fost finalizate în sterilizatorul utilizat.
 - Toate reparațiile și modificările au fost aprobate de către inginerul de asigurare a sterilității și de către microbiolog.
 - Toate instrumentele au fost calibrate.
 - Sterilizatorul are o validare la zi pentru încărcătura de produs procesată.
- 3.17. După ce eliberarea parametrică a fost acordată, deciziile de eliberare sau respingere a unei serii trebuie să se bazeze pe specificații aprobate. Neconformitatea cu specificația pentru eliberarea parametrică nu poate fi anulată de un test de sterilitate acceptabil.

4. **Glosar**

Eliberare parametrică: Un sistem de eliberare care oferă siguranța că produsul este de calitate intenționată, pe baza informațiilor colectate pe parcursul procesului de fabricație și a conformității cu cerințele BPF specifice referitoare la eliberarea parametrică.

Sistem de asigurare a sterilității: Suma totală a măsurilor luate pentru a asigura sterilitatea produselor. Pentru produsele sterilizate în recipient final acestea includ în general următoarele etape:

- a) proiectarea produsului;
- b) cunoașterea și, dacă este posibil, controlul contaminării microbiologice a materiilor prime și a adjuvanților (de exemplu gaze și lubrifianți);
- c) controlul contaminării procesului de fabricație pentru a evita pătrunderea și multiplicarea microorganismelor în produs. Aceasta

se realizează de obicei prin curățarea și igienizarea suprafețelor de contact cu produsul, prin prevenirea contaminării purtate de aer prin manipulare în camere curate, prin includerea limitelor de timp pentru controlul procesului și, dacă este aplicabil, prin etape de filtrare;

d) prevenirea intersectării dintre fluxurile de produse sterile și ne-sterile;

e) menținerea integrității produsului;

f) procesul de sterilizare;

g) ansamblul sistemului calității care conține sistemul de asigurare a sterilității, de exemplu controlul schimbării, instruire, proceduri scrise, verificări ale eliberării, întreținere preventivă planificată, modul de analiză a eșecului, prevenirea erorii umane, validarea, calibrarea etc.

ANEXA 19

PROBE DE REFERINȚĂ ȘI CONTRAPROBE

1. Scop

- 1.1 Prezenta anexă la ghidul BPF pentru medicamente oferă îndrumări privind luarea și păstrarea probelor de referință de materii prime, materiale de ambalare sau produse finite și de contraprobe de produs finit.
- 1.2 Cerințe specifice pentru medicamentele pentru investigație clinică sunt prevăzute în Anexa 13 a ghidului.

2. Principiu

- 2.1 Probele se păstrează în două scopuri: în primul rând, pentru a furniza o probă pentru testarea analitică și, în al doilea rând, pentru a furniza o mostră din produsul finit. Probele se pot încadra astfel în 2 categorii:

Probă de referință: o probă dintr-o serie de materie primă, material de ambalare sau produs finit, care este păstrată cu scopul de a fi analizată în cazul în care această necesitate apare în timpul perioadei de valabilitate a seriei respective. În cazul în care stabilitatea permite, trebuie păstrate probe de referință din etapele intermediare critice (de ex. cele care necesită testare analitică și eliberare) sau din produsul intermediar care este transportat în exterior, ieșind de sub controlul fabricantului.

Contraprobă: o probă constând într-o unitate complet ambalată dintr-o serie de produs finit. Este păstrată în scopuri de identificare. De exemplu, modul de prezentare, ambalare, etichetare, prospectul cu informații pentru pacient, numărul seriei, data de expirare dacă această necesitate apare în perioada de valabilitate a seriei respective. Pot exista circumstanțe excepționale, când această cerință poate fi îndeplinită fără păstrarea de probe duble, de exemplu atunci când cantități mici dintr-o serie sunt ambalate pentru piețe diferite sau când se fabrică medicamente foarte scumpe.

Pentru produsele finite, în multe cazuri probele de referință și contraprobele vor fi prezentate în mod identic cu unitatea ambalată complet. În asemenea situații, probele de referință și contraprobele pot fi considerate a fi interschimbabile.

- 2.2 Este necesar ca fabricantul, importatorul sau locul de eliberare a seriei, așa cum se precizează în secțiunile 7 și 8, să păstreze probe de referință și/sau contraprobe din fiecare serie de produs finit și fabricantul să păstreze o probă de referință dintr-o serie de materie primă (cu unele excepții – de văzut punctul 3.2 de mai jos) și/sau de produs intermediar. Fiecare loc de ambalare trebuie să păstreze probe de referință din fiecare serie de materiale de ambalare primară și materiale de ambalare inscripționate. Materialele inscripționate care sunt disponibile ca parte componentă a contraprobei și/sau probei de referință a produsului finit pot fi acceptate.
- 2.3 Probele de referință și/sau contraprobele servesc ca înregistrare a seriei de produs finit sau materie primă și pot fi evaluate în cazul, de exemplu, al unei reclamații privind calitatea unei forme dozate, al unei probleme referitoare la conformitatea cu autorizația de punere pe piață, al unei probleme privind etichetarea/ambalarea sau al unui raport de farmacovigilență.
- 2.4 Înregistrări privind trasabilitatea probelor trebuie păstrate și puse la dispoziția autorității competente pentru verificare.

3. Durata de păstrare

- 3.1 Probele de referință și contraprobele din fiecare serie de produs finit trebuie păstrate cel puțin un an după data de expirare. Proba de referință trebuie păstrată în ambalajul său primar sau în ambalaj compus din același material ca recipientul primar în care produsul este pus pe piață.
- 3.2 Probele de materii prime (altele decât solvenții, gazele sau apa folosită în procesul de fabricație) trebuie păstrate cel puțin doi ani după data de eliberare a produsului. Această perioadă poate fi scurtată dacă perioada de stabilitate a materialului, așa cum este indicată în specificația relevantă, este mai scurtă. Materialele de ambalare trebuie păstrate pe perioada de valabilitate a produsului finit respectiv.

4. Cantitatea probelor de referință și a contraprobelor

- 4.1 Probele de referință trebuie să fie în cantitate suficientă pentru a permite efectuarea, în cel puțin două ocazii, a controalelor analitice complete ale seriei, în conformitate cu dosarul de autorizare de punere pe piață care a fost evaluat și aprobat de către autoritatea/autoritățile competente relevante. În cazul în care acest lucru este necesar, trebuie folosite ambalaje nedeschise atunci când se efectuează fiecare set de controale analitice. Orice excepție propusă de la aceasta trebuie justificată și agreată de autoritatea competentă relevantă.
- 4.2 Dacă este cazul, trebuie urmate cerințele naționale referitoare la mărimea probelor de referință și dacă este necesar, a contraprobelor.
- 4.3 Probele de referință trebuie să fie reprezentative pentru seria de materie primă, produs intermediar sau produs finit din care sunt luate. Alte probe pot fi luate, de asemenea, pentru a monitoriza cea mai dificilă parte a unui proces (de ex. începutul sau sfârșitul unui proces). În cazul în care o serie este ambalată în două sau mai multe operații de ambalare distincte, cel puțin o contraprobă trebuie luată din fiecare operație de ambalare individuală. Orice excepție propusă de la aceasta trebuie justificată și agreată de autoritatea competentă relevantă.
- 4.4 Trebuie să se asigure că toate materialele și echipamentele analitice necesare sunt încă disponibile, sau pot fi ușor obținute, pentru a efectua toate testele din specificație un an după data de expirare a ultimei serii fabricate.

5. Condiții de depozitare

- 5.1 Depozitarea probelor de referință ale produselor finite și ale substanțelor active trebuie făcută în acord cu Ghidul privind Declarația condițiilor de depozitare a medicamentelor și substanțelor active.
- 5.2 Condițiile de depozitare trebuie să fie în acord cu autorizația de punere pe piață (de ex. depozitare în frigider când este relevant).

6. Acorduri scrise

- 6.1 Atunci când deținătorul autorizației de punere pe piață nu este aceeași entitate legală cu locul/locurile responsabil/responsabile de eliberarea seriei în cadrul SEE, responsabilitatea pentru luarea și păstrarea probelor de referință/contraprobelor trebuie definită într-un acord scris între cele 2 părți, în conformitate cu prevederile Capitolului 7 al ghidului de Bună Practică de Fabricație. Aceasta se aplică, de asemenea, atunci când orice activitate de fabricație sau eliberare a seriei se efectuează într-un alt loc față de cel care are întreaga responsabilitate a seriei pe piața din SEE, iar înțelegerile dintre diferitele locuri pentru luarea și păstrarea de probe de referință și contraprobe trebuie definite într-un acord scris.
- 6.2 Persoana calificată care certifică o serie în vederea comercializării trebuie să se asigure că toate probele de referință și contraprobele relevante sunt disponibile în orice moment. Când este necesar, prevederile pentru un astfel de acces trebuie definite într-un acord scris.
- 6.3 Atunci când mai mult de un loc de fabricație este implicat în fabricația produsului finit, existența acordurilor scrise este esențială pentru a controla luarea și localizarea probelor de referință și contraprobelor.

7. Probe de referință – aspecte generale

- 7.1 Probele de referință sunt destinate analizelor și, deci, trebuie să fie în mod convenabil disponibile pentru un laborator cu metodologie validată. Pentru materiile prime folosite la fabricația medicamentelor în SEE, acesta este locul original de fabricație a produsului finit. Pentru produsele finite fabricate în SEE, acesta este locul original de fabricație.
- 7.2 Pentru produsele finite fabricate de un fabricant dintr-o țară din afara SEE:
- 7.2.1 Atunci când există un ARM operațional, probele de referință pot fi luate și depozitate la locul de fabricație. Acest lucru trebuie inclus într-un acord scris (așa cum se face referire în secțiunea 6 de mai

sus) între importator/locul de eliberare a seriei și fabricantul situat în afara SEE.

7.2.2 Atunci când nu există un ARM operațional, probele de referință de medicament finit trebuie luate și depozitate la un fabricant autorizat localizat în SEE. Aceste probe trebuie luate în conformitate cu un acord scris între toate părțile implicate. Probele trebuie, de preferat, să fie depozitate în locația unde s-a efectuat testarea importului.

7.2.3 Probe de referință pentru materii prime și materiale de ambalare trebuie păstrate la locul de fabricație original unde au fost folosite la fabricarea medicamentului.

8. Contraprobe – aspecte generale

8.1 O contraprobă trebuie să reprezinte o serie de produs finit așa cum este distribuită în SEE și poate fi necesar să fie examinată pentru a confirma caracteristici ne-tehnice privind conformitatea cu autorizația de punere pe piață sau cu legislația UE. În consecință, contraprobele trebuie în toate situațiile să se găsească în SEE. Este de preferat ca acestea să fie depozitate la locul unde persoana calificată care a certificat seria de produs finit este situată.

8.2 În acord cu punctul 8.1 de mai sus, atunci când există un ARM operațional și probele de referință sunt păstrate la un fabricant dintr-o țară din afara SEE (punctul 7.2.2 de mai sus), contraprobe separate trebuie păstrate în SEE.

8.3 Contraprobele trebuie depozitate în localurile unui fabricant autorizat pentru a fi ușor accesibile autorității competente.

8.4 Atunci când mai mult de un loc de fabricație din SEE este implicat în fabricația/importul/ambalarea/testarea/eliberarea seriei, responsabilitatea pentru luarea și depozitarea contraprobelor trebuie definită într-un acord scris între părțile implicate, în funcție de fiecare produs.

9. Probe de referință și contraprobe pentru produsele importate/distribuite paralel

- 9.1 Atunci când ambalajul secundar nu este deschis, numai materialul de ambalare folosit trebuie păstrat, deoarece riscul de amestecare a produselor nu există sau este foarte mic.
- 9.2 Atunci când ambalajul secundar este deschis, de exemplu pentru a înlocui cutia sau prospectul cu informații pentru pacient, trebuie luată o contraprobă de produs pentru fiecare operație de ambalare, deoarece există un risc de amestecare a produsului în timpul procesului respectiv. Este important să se poată identifica ușor responsabilul în cazul unei amestecări (fabricantul original sau ambalatorul importului paralel), deoarece acest lucru va influența extinderea oricărei retrageri ulterioare.

10. Probe de referință și contraprobe în cazul închiderii fabricantului

- 10.1 Atunci când un fabricant se închide și autorizația sa este returnată, revocată, sau când încetează să mai existe, este posibil ca multe serii neexpirate de medicamente fabricate de acel fabricant să rămână pe piață. Pentru ca aceste serii să rămână pe piață, fabricantul trebuie să aibă acorduri detaliate pentru transferul probelor de referință și al contraprobelor (și a documentației BPF relevante) către un loc de depozitare autorizat. Fabricantul trebuie să dovedească autorității competente că acordurile privind depozitarea sunt mulțumitoare și că probele pot, dacă este cazul, să fie ușor accesibile și analizate.
- 10.2 Dacă nu poate să facă toate acordurile necesare, fabricantul poate delega aceasta unui alt fabricant. Deținătorul autorizației de punere pe piață este responsabil de această delegare și de furnizarea tuturor informațiilor necesare autorității competente. În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie, în conexiune cu conformitatea acordurilor propuse pentru depozitarea probelor de referință și a contraprobelor, să se consulte cu autoritatea competentă din fiecare Stat Membru al UE în care orice serie încă neexpirată a fost pusă pe piață.

Aceste cerințe se aplică, de asemenea, și în eventualitatea închiderii unui fabricant localizat în afara SEE. În asemenea situații,

Anexa 19 – Probe de referință și contraprobe

importatorul are, în particular, responsabilitatea să se asigure că există acorduri mulțumitoare și că autoritatea/autoritățile competente este/sunt consultată/consultate.

GLOSAR

În înțelesul prezentului ghid, termenii și noțiunile folosite au semnificațiile de mai jos. În alt context ei pot avea semnificații diferite.

Agenți biologici: Microorganisme, inclusiv cele obținute prin inginerie genetică, culturi de celule și endoparaziți, patogene sau nepatogene.

Ambalare: Toate operațiile, incluzând umplerea și etichetarea, pe care le suportă un produs vrac pentru a deveni un produs finit.

Notă: Umplerea sterilă nu trebuie privită în mod normal ca parte a ambalării, produsul vrac fiind umplut în recipiente primare, dar nu în ambalaj final.

Bancă de celule:

Sistem de bancă de celule: Un sistem prin care loturi succesive dintr-un produs sunt fabricate prin cultivare în celule derivate din aceeași bancă de celule „mamă”. Pentru obținerea unei bănci de celule „de lucru” se folosește un număr de flacoane cu celule din banca de celule „mamă”. Sistemul de bancă de celule este validat pentru un nivel de trecere sau ca număr de dublări de populație superior celui obținut în timpul producției curente.

Banca de celule „mamă”: O cultură de celule (caracterizată complet) divizată în flacoane în cursul unei singure operații, procesate împreună astfel încât să se asigure omogenitatea și păstrate în condiții care să garanteze stabilitatea. De obicei, o bancă de celule „mamă” se păstrează la temperatura de - 70°C sau mai scăzută.

Banca de celule „de lucru”: O cultură de celule obținută din banca de celule „mamă” și destinată pregătirii producției de culturi de celule. De obicei, banca de celule „de lucru” se păstrează la temperatura de - 70°C sau mai scăzută.

Biogenerator: Un sistem închis, cum ar fi un fermentator, în care se introduc agenți biologici împreună cu alte materiale pentru a permite multiplicarea sau producerea de alte substanțe, prin reacție cu alte materiale. Biogeneratoarele au în general sisteme de reglare, control, conectare, adăugare și îndepărtare de materiale.

Calibrare: Set de operații care stabilește, în condiții specifice, relația dintre valorile indicate de către un instrument sau sistem de măsură sau valorile reprezentate printr-o măsură materială și valorile corespunzătoare cunoscute ale unui standard de referință.

Calificare: Acțiunea prin care se demonstrează că orice echipament funcționează corect și conduce în mod real la rezultatele așteptate. Conceptul de validare este uneori extins pentru a cuprinde și conceptul de calificare.

Carantină: Statutul materiilor prime sau materialelor de ambalare, produselor intermediare, vrac sau finite, separate fizic sau prin alte mijloace eficiente, în așteptarea unei decizii asupra eliberării sau respingerii lor.

Contaminare încrucișată: Contaminarea unui material sau produs cu un alt material sau un alt produs.

Control al calității: De văzut Capitolul 1.

Control în proces: Verificări efectuate în timpul fabricației în vederea monitorizării și, dacă este necesar, a adaptării procesului, pentru a se asigura că produsul este conform specificațiilor sale. Controlul mediului sau echipamentului poate fi considerat, de asemenea, un element al controlului în proces.

Cultură de celule: Rezultă din creșterea „*in vitro*” a celulelor izolate din organisme pluricelulare.

Fabricant: Posesorul unei autorizații de fabricație așa cum este descris în Art. 755 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVIII - Medicamentul.

Fabricație: Toate operațiile privind achiziționarea de materiale și produse, producția, controlul calității, eliberarea, depozitarea, distribuția medicamentelor, precum și controalele asociate

Infectat: Contaminat cu agenți biologici externi și deci, capabil să răspândească o infecție.

Izolare: Acțiunea de izolare a unui agent biologic sau a altei entități într-un spațiu definit.

Izolare primară: Un sistem de izolare care previne trecerea unui agent biologic în mediul imediat învecinat lucrului. Aceasta presupune folosirea unor recipiente închise sau camere biologice sigure împreună cu proceduri de operare sigure.

Izolare secundară: Sistem de izolare care previne trecerea unui agent biologic în mediul extern sau în alte zone de lucru. Aceasta presupune folosirea unor încăperi cu sisteme de tratare a aerului proiectate special, existența de sas-uri și/sau sterilizatoare pentru scoaterea materialelor și proceduri de operare sigure. În multe situații acest sistem poate contribui la creșterea eficienței izolării primare.

Înregistrare: De văzut Capitolul 4.

Lot de sămânță:

Sistem de lot de sămânță: Un sistem prin care serii succesive de produs derivă din același lot de sămânță „mamă”, aflat la un anumit nivel de pasaj. În producția curentă, lotul de sămânță „de lucru” se prepară din lotul de sămânță „mamă”. Produsul final este provenit din lotul de sămânță „de lucru” și nu a trecut printr-un număr mai mare de pasaje din lotul de sămânță „mamă” decât vaccinul care, în studiile clinice, s-a dovedit satisfăcător din punct de vedere al eficacității și al siguranței. Originea și istoricul pasajului lotului de sămânță „mamă” și al lotului de sămânță „de lucru” sunt înregistrate.

Lot de sămânță „mamă”: O cultură de microorganisme distribuită dintr-un singur vrac în recipiente, în cadrul unei singure operațiuni, astfel încât să se asigure uniformitatea, să se prevină contaminarea și să se asigure stabilitatea. Un lot de sămânță „mamă” în formă lichidă este păstrat de obicei la temperaturi de -70°C sau mai scăzute. Lotul de sămânță „mamă” liofilizat se păstrează la temperatura cunoscută care să-i asigure stabilitatea.

Lot de sămânță „de lucru”: O cultură de microorganisme obținută din lotul de sămânță „mamă” destinată utilizării în producție. Loturile de sămânță „de lucru” sunt divizate în recipiente și păstrate așa cum s-a descris mai sus, la loturile de sămânță „mamă”.

Material de ambalare

Orice material utilizat la ambalarea unui medicament, excluzând ambalajul exterior destinat transportului sau expediției. Materialele de ambalare sunt primare sau secundare după cum intră sau nu în contact direct cu medicamentul.

Materie primă: Orice substanță utilizată la fabricația unui medicament, excluzând materialele de ambalare.

Materie primă vegetală: Plantă medicinală proaspătă sau uscată sau părți din aceasta.

Medicament: Orice substanță sau combinație de substanțe prezentate ca având proprietăți pentru tratarea sau prevenirea bolilor la om.

Orice substanță sau combinație de substanțe care poate fi folosită sau administrată la om, fie pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, fie pentru stabilirea unui diagnostic medical (art. 699, pct. 1 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVIII – Medicamentul).

Medicament de origine vegetală: Un medicament care conține ca ingrediente active material exclusiv vegetal și/ sau preparate vegetale.

Medicament radiofarmaceutic: Orice medicament care, atunci când este gata de folosire, conține încorporați, în scopuri medicale unul sau mai mulți radionuclizi (izotopi radioactivi) - art. 699 pct. (5) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVIII - Medicamentul.

Număr de serie (lot): O combinație caracteristică de cifre și/sau litere care identifică în mod specific o serie.

Organism exotic: Un agent biologic generator al unei boli inexistente într-o țară sau zonă geografică sau al unei boli pentru care s-au inițiat măsuri profilactice sau un program de eradicare în acea țară sau zonă geografică.

Plantă medicinală: Plantă întregă sau părți ale acesteia care sunt utilizate în scopuri farmaceutice.

Proceduri: Descrierea operațiilor care trebuie efectuate, a precauțiilor care trebuie luate și a măsurilor care trebuie aplicate și care sunt direct sau indirect legate de fabricația unui medicament.

Producție: Toate operațiile implicate în prepararea unui medicament de la recepția materialelor trecând prin procesare și ambalare până la obținerea produsului finit.

Produs finit: Un medicament care a trecut prin toate etapele de producție incluzând ambalarea în recipientul său final.

Produs intermediar: Un material parțial procesat care trebuie să treacă prin alte etape de fabricație înainte de a deveni un produs vrac.

Produs vrac: Orice produs care a trecut prin toate etapele de fabricație cu excepția ambalării finale.

Reconciliere: O comparație făcută, ținând cont de variațiile normale, între cantitatea de produs sau materiale teoretică și cea produsă sau utilizată în mod real.

Recuperare: Introducerea, într-o altă serie și la un stadiu definit al fabricației, a unei serii precedente, în totalitate sau în parte, de calitate cerută.

Reprocesare: Reprocesarea unei serii de produs întreagă sau parțială, de o calitate necorespunzătoare de la o anumită etapă de producție, prin una sau mai multe operații suplimentare, astfel încât calitatea sa să poată fi considerată corespunzătoare.

Returnare: Înapoierea la producător sau distribuitor a unui medicament, care poate prezenta sau nu o neconformitate de calitate.

Sas: Un spațiu închis, cu două sau mai multe uși, care este interpus între două sau mai multe camere, de exemplu de diferite clase de curățenie, cu scopul de a controla fluxul de aer între acele camere când trebuie să se intre.

Un sas este proiectat și utilizat fie pentru personal, fie pentru produse.

Serie (sau lot): O cantitate definită dintr-o materie primă, material de ambalare sau produs procesat într-un singur proces sau serie de procese, astfel încât să poată fi considerată omogenă.

Notă: Pentru realizarea anumitor etape de fabricație, poate fi necesară divizarea unei serii într-un număr de subserii, care ulterior sunt reunite, pentru a forma o serie finală omogenă. În cazul unei fabricații continue, seria trebuie să corespundă unei fracțiuni definite din producție, caracterizată prin omogenitatea ei scontată.

Serie în contextul controlului medicamentului finit: o entitate care cuprinde toate unitățile unei forme farmaceutice, care sunt fabricate din aceeași cantitate inițială de material și care au suferit aceleași serii de operații de fabricație și/sau sterilizare sau, în cazul unui proces de fabricație continuu, toate unitățile fabricate într-o perioadă de timp dată (pct. 3.2.2.5 din Ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/2006 privind Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, care transpune prevederile Directivei 2003/63/CE, care modifică Directiva 2001/83/CE).

Sistem: Un model reglementat de activități și tehnici care interacționează și care sunt unite pentru a forma un întreg organizat.

Sistem computerizat: Un sistem care include introducerea de date, procesarea electronică și furnizarea informației destinată a fi utilizată fie pentru raportare, fie pentru control automat.

Specificație: De văzut Capitolul 4.

Sterilitate: Stare caracterizată prin absența organismelor vii. Condițiile testului de sterilitate sunt prevăzute în Farmacopeea europeană.

Validare: Acțiunea prin care se dovedește, în concordanță cu principiile de Bună practică de fabricație, că orice procedură, proces, echipament, material, activitate sau sistem conduce în mod real la rezultatele așteptate (de văzut, de asemenea, calificarea).

Zonă controlată: O zonă construită și utilizată astfel încât să permită controlul introducerii unei posibile contaminări (poate fi adecvată o alimentare cu aer din clasă aproximativ D), și al consecințelor unei eliberări accidentale a unor organisme vii. Nivelul controlului exercitat trebuie să reflecte natura organismului utilizat în proces. O condiție minimă este că o astfel de zonă trebuie să fie menținută la o presiune negativă față de cea a mediului extern imediat și să permită o îndepărtare eficientă a cantităților mici de contaminanți purtați de aer.

Zonă curate: O zonă cu control definit al mediului sub aspectul numărului de particule și al contaminării microbiene, construită și utilizată astfel încât să reducă introducerea, generarea și reținerea contaminanților în interiorul zonei.

Notă: Gradele diferite de control al mediului sunt definite în Anexa privind fabricația medicamentelor sterile.

Zonă curată/ izolată: O zonă construită și utilizată astfel încât să îndeplinească, în același timp, condițiile de zonă curată și izolată.

Zonă izolată: O zonă construită și utilizată astfel încât (echipată cu sistem adecvat de tratare și filtrare a aerului) să prevină contaminarea mediului extern cu agenți biologici din interiorul zonei.

HOTĂRÂREA

Nr. 3/26.06.2017

de modificare a HCS nr. 19/12.08.2013 de aprobare a Ghidului referitor la detaliile privind diferitele tipuri de variații la termenii autorizațiilor de punere pe piață și la modalitatea de gestionare a acestora de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în cadrul procedurii pur naționale de autorizare a medicamentelor de uz uman, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei, modificat prin Regulamentul (UE) nr. 712/2012

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 26.06.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se anulează Anexa nr. 2 a Hotărârii Consiliului științific (HCS) al ANMDM nr. 19/12.08.2013 de aprobare a Ghidului referitor la detaliile privind diferitele tipuri de variații la termenii autorizațiilor de punere pe piață și la modalitatea de gestionare a acestora de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în cadrul procedurii pur naționale de autorizare a medicamentelor de uz uman, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei, modificat prin Regulamentul (UE) nr. 712/2012.

Art. 2. – La art. 14 din Anexa la HCS al ANMDM nr. 19/12.08.2013, în loc de:

„Formularul european de cerere de variație la termenii unei autorizații de punere pe piață pentru medicamentele de uz uman și veterinar tradus în limba română (anexa nr. 2) este disponibil pe website-ul ANMDM la rubrica „Formulare și tarife”.”

se scrie:

„Formularul european de cerere de variație la termenii unei autorizații de punere pe piață pentru medicamentele de uz uman și veterinar este disponibil în EudraLex Volume 2 B – Presentation and content of the dossier eSubmission: EU Electronic Application Forms (Module 1.2 application, variation and renewal form: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en .„

**PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,**

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II 2017

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutica	Conc.	DCI	Producator/DAPP	Serie	Motivul retragerii	Actiune propusa	Data retragerii
1	ALUPIRIN 75 mg	cpr gastrorezistente	75 mg	acid acetilsalicilic	Labormed Pharma SA	5040080401, 5040090402 , 5050110480, 6010010095, 6010020096, 6060050729, 6060060730, 6080080960, 6080100961, 6080110983, 6080120984, 5050100479, 6040030419, 6040040420, 6080070957	produs pt care în timpul efectuării studiilor de stabilitate pe termen lung s-a obținut un rezultat în afara specificațiilor la parametrul "dizolvare"	Retragere voluntara si distrugere	05.04.2017
2	LEVALOX 250 mg	cpr filmate	250 mg	levofloxacin	Pharmathen SA Grecia/ KRKA DD Novo Mesto Slovenia	J66469	produs pt care în timpul efectuării studiilor de stabilitate în condiții accelerate s-a obținut un rezultat în afara specificației la parametrul "dizolvare"	Retragere voluntara si distrugere	13.04.2017
3	THERAFLU EXTRA RACEALA SI GRIPA	pulbere pt. sol. orala	650 mg/ 20mg/ 10mg	combinatii	Famar, Franta/GSK Consumer Healthcare SRL, Romania	H4706, H4775, H4776, H4777, H4778, H5435, H5821, H5927, H5928, H5929, H5930, H5996, H6444, H6446, H6447, J0088, J0141	produs pentru care a expirat termenul de un an de la aprobarea transferului de APP de la Novartis Consumer Health GmbH catre GSK Consumer Healthcare SRL conform OMS 1810/2006	Retragere voluntara si distrugere	13.04.2017

4	THERAFLU SINUS RACEALA SI GRIPA	pulbere pt. sol. orala	650 mg/ 10mg	combinatii (paracetamol + fenilefrina)	Famar, Franta/GSK Consumer Healthcare SRL, Romania	H4547, H4774, H5720, H5721, H6062, H6063, H6085, H6086, H6065, H6087, H6204, H6205, H6209, H6502, H6504, H3988	produs pentru care a expirat termenul de un an de la aprobarea transferului de APP de la Novartis Consumer Health GmbH catre GSK Consumer Healthcare SRL conform OMS 1810/2006	Retragere voluntara si distrugere	13.04.2017
5	VENORUTON 300 mg	cps.	300 mg	troxerutin	Kemwell AB Suedia/GSK Consumer Healthcare SRL, Romania	VCA14015A	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa aprobarea de catre ANMDM a modificarilor la APP din 21.01.2013 si 17.04.2014	Retragere si distrugere	13.04.2017
6	VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g	gel	1,6 mg/g	diclofenac	Novartis Consumer Health GmbH, Germania/GSK Consumer Healthcare SRL Romania	W7392, W7393, W7394, W7395, W7396, W7397, W7398, W7399, W7400, W7401, W7402, W7403, W7404, W7405, W7406, W7407, W7408, W7409, W7410, W7411, W7412, W7413, WC368, WC369, WC370, WC671, WC672, WC673, W0036, W0037, W0038, W0039, W0040, W0041, W0042, W0043, W0044, W0045, W0046, W0047, W0048, W0049, W0050, WC363, WC364, WC365, WC366,	produs pentru care a expirat termenul de un an de la aprobarea transferului de APP de la Novartis Consumer Health GmbH catre GSK Consumer Healthcare SRL conform OMS 1810/2006	Retragere voluntara si distrugere	13.04.2017
7	VOLTAREN FORTE 23,2 mg/g	gel	23,2 mg/g	diclofenac	Novartis Consumer Health GmbH, Germania/GSK Consumer Healthcare SRL Romania	R02294B, R02295A,, R03222A, R03223A, R03982A, R04295A, R04899B, R04911A, R05477B, T00001A, T00002A, T00003A, T00741A, T00742A, T00743A, T00744A,	produs pentru care a expirat termenul de un an de la aprobarea transferului de APP de la Novartis Consumer Health GmbH catre GSK Consumer Healthcare SRL conform OMS 1810/2006	Retragere voluntara si distrugere	13.04.2017

						T01491A, T01492A, T01493A, T01494A, T01495A			
8	PANADOL EXTRA	cpr. filmate	500mg/ 65mg	combinatii	GSK Dungarvan Ltd. Irlanda/GSK Consumer Healthcare Marea Britanie	KW9H	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa aprobarea de catre ANMDM (în data de 03.05.2015) a modificarilor la APP nr. 5550/2005/01-08	Retragere voluntara si distrugere	18.04.2017
9	COLDREX MAXGRIP LEMON	pulbere pt. susp. orala		combinatii	Smithkline Beecham SA Spania/Hipocrate 2000 SRL Romania	4609, 4613, 4614, 4620, 4626, 4627, 4628, 4631, 4654, 4656, 4657, 4658, 4660, 4662, 4661, 4663, 4664, 4665, 4666, 4667, 4669, 4670, 4671, 4673, 4674, 4675, 4802, 4803, 4804, 4805, 4814, 4815, 4818, 4819, 5016, 5017, 5018, 5019, 5027, 5028, 5029, 5030, 5031, 5032, 5033, 5034, 5005, 5036, 5038,5039, 5006, 5047, 5001, 5002, 5048, 5301, 5302, 5049, 5051, 5050, 5318, 5319, 5320, 5327, 5328, 5329, 5335, 5337, 5058, 5338, 5059, 5336, 6203, 6204, 6208, 6209, 6211	produs pentru care a expirat termenul de un an de la aprobarea transferului de APP de la GSK Consumer Healthcare - Marea Britanie la Hipocrate 2000 SRL conform OMS 1810/2006	Retragere voluntara si distrugere	09.05.2017

10	COLDREX LEMON	pulbere pt. susp. orala		combinatii	Smithkline Beecham SA Spania/Hipocrate 2000 SRL Romania	4007, 4601, 4605, 4606, 4607, 4613, 4614, 4615, 4618, 4624, 4501, 4504, 4505, 4652, 4653, 4655, 4658, 4659, 4660, 4801, 4803, 4804, 5002, 5005, 5006, 5011, 5016, 5017, 5022, 5005, 5006, 5011, 5016, 5017, 5027, 5039, 5057, 6201, 6202	produs pentru care a expirat termenul de un an de la aprobarea transferului de APP de la GSK Consumer Healthcare - Marea Britanie la Hipocrate 2000 SRL conform OMS 1810/2006	Retragere voluntara si distrugere	09.05.2017
11	COLDREX HONEY & LEMON	pulbere pt. susp. orala	750mg/ 60mg/ 10mg	combinatii	Smithkline Beecham SA Spania/Hipocrate 2000 SRL Romania	5002, 5006, 5009, 5024, 5025	produs pentru care a expirat termenul de un an de la aprobarea transferului de APP de la GSK Consumer Healthcare - Marea Britanie la Hipocrate 2000 SRL conform OMS 1810/2006	Retragere voluntara si distrugere	09.05.2017
12	COLDREX JUNIOR 250mg/100mg /5mg	cpr. filmate	250mg/ 100mg/ 5mg	combinatii	Famar SA Grecia/Hipocrate 2000 SRL Romania	4004, 4613, 4635, 4657, 4683, 5820, 5827, 5830, 5901, 5914, 5921, 6212	produs pentru care a expirat termenul de un an de la aprobarea transferului de APP de la GSK Consumer Healthcare - Marea Britanie la Hipocrate 2000 SRL conform OMS 1810/2006	Retragere voluntara si distrugere	09,05,2017
13	COLDREX JUNIOR HOT REM 300mg/ 20mg/5mg	pulbere pt. susp. orala	300mg/ 20mg/ 5mg	combinatii	Smithkline Beecham SA Spania/Hipocrate 2000 SRL Romania	4802, 4804, 4805, 4807, 4810, 4701, 5001, 5002, 5004, 5007, 5010, 5013, 6202, 6201	produs pentru care a expirat termenul de un an de la aprobarea transferului de APP de la GSK Consumer Healthcare - Marea Britanie la Hipocrate 2000 SRL conform OMS 1810/2006	Retragere voluntara si distrugere	09,05,2017

14	BLEOMYCIN MYLAN 15000UI	pulb si solv pt sol inj	15000 UI	bleomicina	Parasfarma SL Spania (solvent), Nilppon Kayaku Co.Ltd.Japonia (fl cu bleomicin)/Mylan Pharmaceuticals SL	J8J4	produs pt care s-a semnalat prezenta de particule de sticla in pulbere	Retragere	09.05.2017
15	ALBIOMIN 50g/l, 200g/l	sol perfuzabila	50g/l, 200g/l	albumina umana	Biotest Pharma GmbH Germania	1133044	produs posibil contaminat cu etilenglicol	Retragere	09.05.2017
16	SEVO- ANESTERAN	lichid pt vapori de inhalat		sevofluran	Rompharm Company SRL	1617101	unele flacoane au inelul de conexiune cu valva montat invers pe gatul flaconului astfel incat pinii valvei nu se potrivesc cu inelul. Ca urmare, flacoanele respective nu pot fi conectate la dispozitivul medical in vederea administrarii	Retragere si verificare a tuturor flacoanelor si punerea pe piata doar a flacoanelor corespunza toare	15.05.2017
17	SINECOD 7,5mg/5ml	sirop	7,5mg/ 5ml	butamirat	Novartis Consumer Health GmbH, Germania/GSK Consumer Healthcare SRL Romania	M02647A, M03693A, N03483A, N05151A, P01933A, P02959B, P04920A, P05753A, R02075A, R03174A	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa aprobarea de catre ANMDM (in data de 04.05.2015) a modificarilor la APP nr. 5314/2005/01	Retragere voluntara si distrugere	17.05.2017
18	DERMODRIN	unguent	20 mg/ g	difenhidra- mina	Pharmazeutische Fabrik Montavit GES. M.B.H., Austria	1097, 1103, 1108	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa reautorizare (in data de 08.05.2015)	Retragere voluntara si distrugere	17.05.2017

19	OTOCALM	pic. auriculare	6,25g/ 1,5g/ 100 ml	combinatii	Pharco Egipt/Pharco Impex 93 SRL	toate seriile	produs pentru care a incetat valabilitatea APP, incepand cu 28.03.2016	Retragere voluntara si distrugere	22.05.2017
20	REUPROFEN 400 mg	cpr. filmate	400 mg	ibuprofen	AC Helcor SRL	2480115	rezultate in afara specificatiei obtinute la parametrul „Subst inrudite chimic, g% alte impuritati, individual si total”	Retragere si distrugere	24.05.2017
21	INKONTAN 15 mg	cpr. filmate	15 mg	trospium	Pharmazeutische Fabrik Montavit GES. M.B.H., Austria	61781, 62137, 63238, 63674, 64299, 64715, 65685, 66753, 66754,	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa reautorizare (în data de 25.05.2015)	Retragere voluntara si distrugere	06.06.2017
22	INKONTAN 30 mg	cpr. filmate	30 mg	trospium	Pharmazeutische Fabrik Montavit GES. M.B.H., Austria	61602, 62143, 63250, 63618, 65358, 66994, 66994a	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa reautorizare (în data de 25.05.2015)	Retragere voluntara si distrugere	06.06.2017
23	HYCAMTIN 1 mg	cps.	1 mg	topotecam	GSK Manufacturing SPA Italia/ Novartis Europharm Ltd Marea Britanie	5501, 4504B, 5503, 5503A, 5505, 5506A, 5506, 5506B	produs pentru care a incetat valabilitatea codului CIM W531777001 incepand cu 01.05.2017	Retragere voluntara si distrugere	12.06.2017
24	REVOLADE 25mg	cpr filmate	25 mg	eltrombopag	Glaxo Operations UK Ltd/ Novartis Europharm Ltd Marea Britanie	F48V, YR2X, LU9K, RR4B	produs pentru care a incetat valabilitatea codului CIM W55492002 incepand cu 01.05.2017	Retragere voluntara si distrugere	12.06.2017

25	REVOLADE 50mg	cpr filmate	50mg	eltrombopag	Glaxo Operations UK Ltd/ Novartis Europharm Ltd Marea Britanie	RB4F, FT9S, J56F, UD6Y	produs pentru care a incetat valabilitatea codului CIM W55493002 incepand cu 01.05.2017	Retragere voluntara si distrugere	12.06.2017
26	TAFINLAR 50mg	cps.	50 mg	dabrafenib	Glaxo Wellcome SA Spania/ Novartis Europharm Ltd Marea Britanie	YM9P	produs pentru care a incetat valabilitatea codului CIM W60246002 incepand cu 01.05.2017	Retragere voluntara si distrugere	12.06.2017
27	TAFINLAR 75 mg	cps.	75 mg	dabrafenib	Glaxo Wellcome SA Spania/ Novartis Europharm Ltd Marea Britanie	M83U, RD6N, U94S, U94T, WP5B	produs pentru care a incetat valabilitatea codului CIM W60247002 incepand cu 01.05.2017	Retragere voluntara si distrugere	12.06.2017
28	VOTRIENT 400 mg	cpr filmate	400 mg	pazopanib	Glaxo Operations UK Ltd/ Novartis Europharm Ltd Marea Britanie	MY2A, P64U, TL7M, TA5T, VN2D	produs pentru care a incetat valabilitatea codului CIM W55765002 incepand cu 01.05.2017	Retragere voluntara si distrugere	12.06.2017
29	OMERAN 20 mg	cps gastrore- zistente	20 mg	omeprazol	Laboratorios Linconsa SA Spania/ GSK SRL Romania	LC21804, LC21812, LC24320, LC24336, LC25065, LC24986, LC25394, LC25393, LC25202, LC5054	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa aprobarea de catre ANMDM (în data de 28.04.2015) a modificarilor la APP nr. 7785/2006/02	Retragere voluntara si distrugere	12.06.2017
30	OROFAR 1 mg/ 1 mg	cpr de supt	1 mg/ 1mg	combinatii	Kemwell AB Suedia/GSK Consumer Healthcare SRL, Romania	ORA15011, ORA15012, ORA15048, ORA15049, ORA15072, ORA15073, ORA15074	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa reautorizare (în data de 28.05.2015)	Retragere voluntara si distrugere	15.06.2017

31	PROPRA- NOLOL 40 mg	cpr	40 mg	propranolol	Sintofarm SA	W0317008	lipsa a 2 blistere din ambalajul secundar in 7 unitati comerciale	Retragere voluntara si reambalare	15.06.2017
32	MAALOX 35mg/40mg/ ml	susp orala	35mg/ 40mg/ ml	combinatii	TAKEDA GmbH Germania	267999	produs pentru care s-a obtinut un rezultat în afara specificatei de la eliberare la parametrul "continut de hidroxibenoat-4-metil",	Retragere voluntara si distrugere	15.06.2017
33	MUCOSOLV AN 15 mg	guma orala	15 mg	ambroxol	Boehringer Ingelheim Int GmbH Germania	toate seriile	produs pentru care s-au obtinut rezultate in afara specificatiei in timpul studiilor de stabilitate efectuate pe serii care nu au fost importate in Romania	Retragere voluntara (ca masura de precautie) si distrugere	22.06.2017
34	WARTEC 1,5 mg/g	crema	1,5 mg/g	podofilo- toxina	Stiefel Lab (Ireland)Ltd/ GSK SRL Romania	893R	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa aprobarea de catre ANMDM (29.05.2015) a modificarilor la APP nr. 7372/2006/01-02	Retragere voluntara si distrugere	22.06.2017
35	TEZEO HCT 80mg/25mg	cpr	80mg/ 25mg	combinatii (telmisartan +hidrocloro- tiazida)	Zentiva S.A. Romania/Zentiva K.S. Rep. Ceha	2630216	produs pentru care s-au obtinut rezultate in afara specificatiilor in timpul studiilor de stabilitate efectuate in conditii normale	Retragere voluntara (ca masura de precautie) si distrugere	22.06.2017
36	CATHEJELL cu LIDOCAINA	gel uretral		combinatii	Pharmazeutische Fabrik Montavit GES. M.B.H., Austria	2951	unele ambalaje secundare nu au inscriptionat lotul si data de expirare	Retragere si distrugere	23.06.2017

37	FORTUM 1g	pulb pt sol injectabila	1 g	ceftazidim	Glaxo WellcomeUK Ltd M Britanie	U952, V086, V155, V532	produs pentru care a incetat valabilitatea APP, incepand cu 15.06.2016	Retragere voluntara si distrugere	28.06.2017
38	IRBESAR- TAN HF 150 mg	cpr filmate	150 mg	irbesartan	Stada Arzneimittel AG Germania/ Stada Hemofarm SRL Romania	44420	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa reautorizare	Retragere voluntara si distrugere	29.06.2017
39	IRBESAR- TAN HF 300 mg	cpr filmate	300 mg	irbesartan	Stada Arzneimittel AG Germania/ Stada Hemofarm SRL Romania	44537	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa reautorizare	Retragere voluntara si distrugere	29.06.2017

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. I 2017

În trimestrul I 2017 s-au primit 179 cereri de autorizare de punere pe piață/reînnoire a autorizației pentru medicamente care corespund următoarelor grupe terapeutice:

A02 - MEDICAMENTE IN TRAT. TULBURARILOR PROVOCATE DE HIPERACIDITATE
A05 – TERAPIA FICATULUI SI VEZICII BILIARE
A07 - ANTIDIAREICE ANTIINFLAMATOARE / ANTIINFECTIOASE INTESTINALE
A09 - MEDICAMENTE PENTRU TRACTUL DIGESTIV, INCLUSIV ENZIME
A10 – MEDICAMENTE UTILIZATE IN DIABET
A12 - SUPLIMENTE MINERALE
B01 – ANTICOAGULANTE
B02 – ANTIHEMORAGICE
B03.- ANTIANEMICE
BO6.- SANGE SI ORGANE HEMATOPOETICE
C01 – TERAPIA CORDULUI
C02.- ANTIHIPERTENSIVE
C03.-. DIURETICE
C07 – MEDICAMENTE BETABLOCANTE
C08 – BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU
C09 – MEDICAMENTE ACTIVE PE SISTEMUL RENINA-ANGIOTENSINA
D01 – ANTIFUNGICE DE UZ DERMATOLOGIC
D10 – PRODUSE PT. TRAT. ACNEEI
G03 - HORMONII SEXUALI SI MODULATORII APARATULUI GENITAL
G04 - MEDICATIA APARATULUI URINAR
H01 - HORMONI HIPOFIZARI, HIPOTALAMICI SI ANALOGI
J01 - ANTIBIOTICE DE UZ SISTEMIC
J02 - ANTIMICOTICE DE UZ SISTEMIC
J05 - ANTIVIRALE DE UZ SISTEMIC
J06 – IMUNOSERURI SI IMUNOGLOBULINE
L01 – ANTINEOPLAZICE
L02 – TERAPIE ENDOCRINA
L04- IMUNOSUPRESOARE
M01 - MEDICAMENTE ANTIINFLAMATOARE SI ANTIREUMATICE
M05 - MEDICAMENTE PENTRU TRATAMENTUL AFECTIUNILOR OSOASE
N02 - ANALGEZICE
N03 - ANTIEPILEPTICE
N04 - ANTIPARKINSONIENE
N05 - PSIHOLEPTICE
N06 - PSIHOANALEPTICE
R03 - MEDICAMENTE PT. TRATAMENTUL BOLILOR OBSTRUCTIVE ALE CAILOR

RESPIRATORII
R05 - MEDICAMENTE PENTRU TRATAMENTUL TUSEI
R07 – ALTE MED. PT. TRATAMENTUL APARATULUI RESPIRATOR
S01 – MEDICAMENTE FOLOSITE IN OFTALMOLOGIE
V01 - ALERGENI
V03 - ALTE PREPARATE TERAPEUTICE
XRN - MEDICAMENTE HOMEOPATE

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim I 2017

DCI	Denumire Comerciala	Forma Farm.	Conc.	Firma Detinatoare	Tara Detinatoare	Nr. APP		
ABACAVIRUM+ LAMIVUDINUM	ABACAVIR/ LAMIVUDINA SANDOZ 600 mg/300mg	compr. film.	600mg/ 300mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9615	2017	01
ACID OMEGA-3- ESTERI ETILICI 90	OMACOR 1000 mg	caps. moi	1000mg	PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS	NORVEGIA	9639	2017	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	THROMBO ASS 50 mg	compr. gastrorez.	50mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	9657	2017	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	THROMBO ASS 100 mg	compr. gastrorez.	100mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	9659	2017	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	THROMBO ASS 75 mg	compr. gastrorez.	75mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	9658	2017	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ASPITOR CARDIO 75 mg	compr. gastrorez.	75mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMANIA	9700	2017	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC SANDOZ 75 mg	compr. gastrorez.	75mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9721	2017	01

ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC SANDOZ 100 mg	compr. gastrorez.	100mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9722	2017	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC KRKA 75 mg	compr. gastrorez.	75mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9753	2017	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC KRKA 100 mg	compr. gastrorez.	100mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9754	2017	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC KRKA 160 mg	compr. gastrorez.	160mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9755	2017	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	VASOPIRIN 75 mg	compr. gastrorez.	75mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	9631	2017	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	VASOPIRIN 100 mg	compr. gastrorez.	100mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	9632	2017	01
ACIDUM GADOTERICUM	DOTAGRAF 0,5 mmol/ml	sol inj. in flac. multidoza	0,5mmol/ml	BAYER PHARMA AG	GERMANIA	9788	2017	01
ACIDUM GADOTERICUM	DOTAGRAF 0,5 mmol/ml	sol inj. in flac. unidoza	0,5mmol/ml	BAYER PHARMA AG	GERMANIA	9787	2017	01
ACIDUM IBANDRONICUM	HOLMEVIS 50 mg	compr. film.	50mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	9840	2017	01
ACIDUM IBANDRONICUM	HOLMEVIS 1 mg/1 ml	conc. pt. sol. perf.	1mg/1ml	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	9837	2017	01
ACIDUM IBANDRONICUM	HOLMEVIS 2 mg/2 ml	conc. pt. sol. perf.	2mg/2ml	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	9838	2017	01

ACIDUM IBANDRONICUM	HOLMEVIS 6 mg/6 ml	conc. pt. sol. perf.	6mg/6ml	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	9839	2017	01
ACIDUM MEFENAMICUM	VIDAN 500 mg	compr. film.	500mg	VIANEX S.A.	GRECIA	9616	2017	01
ACITRETINUM	NEOTIGASON 10 mg	caps.	10mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	9699	2017	01
ALPROSTADILUM	ALPROSTADIL "REMEDIA" 500 µg	conc. pt. sol. perf.	500µg	FARMACEUTICA REMEDIA DISTRIBUTION& LOGISTICS S.R.L.	ROMANIA	9608	2017	01
AMBROXOLUM	AMBROXOL-RICHTER 30 mg/5 ml	sirop	30mg/5ml	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	9749	2017	01
AMBROXOLUM	FLAVAMED 60 mg	compr. eff.	60mg	BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)	GERMANIA	9646	2017	01
AMISULPRIDUM	SOLIAN 200 mg	compr.	200mg	SANOFI-AVENTIS FRANCE	FRANTA	9817	2017	01
AMLODIPINUM	AMLOHEXAL 5 mg	compr.	5mg	HEXAL AG	GERMANIA	9758	2017	01
AMLODIPINUM	AMLOHEXAL 10 mg	compr.	10mg	HEXAL AG	GERMANIA	9759	2017	01
AMOXICILLINUM	MOXILEN 500 mg	caps.	500mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	9697	2017	01
AMOXICILLINUM	DUOMOX 250 mg	compr. pt. dispersie orala	250mg	ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	OLANDA	9595	2017	01
AMOXICILLINUM	DUOMOX 500 mg	compr. pt. dispersie orala	500mg	ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	OLANDA	9596	2017	01
AMOXICILLINUM	DUOMOX 750 mg	compr. pt. dispersie orala	750mg	ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	OLANDA	9597	2017	01

AMOXICILLINUM	DUOMOX 1000 mg	compr. pt. dispersie orala	1000mg	ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	OLANDA	9598	2017	01
ATOMOXETINUM	BITINEX 10 mg	caps.	10mg	EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	UNGARIA	9714	2017	01
ATOMOXETINUM	BITINEX 18 mg	caps.	18mg	EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	UNGARIA	9715	2017	01
ATOMOXETINUM	BITINEX 25 mg	caps.	25mg	EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	UNGARIA	9716	2017	01
ATOMOXETINUM	BITINEX 40 mg	caps.	40mg	EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	UNGARIA	9717	2017	01
ATOMOXETINUM	BITINEX 60 mg	caps.	60mg	EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	UNGARIA	9718	2017	01
ATOMOXETINUM	BITINEX 80 mg	caps.	80mg	EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	UNGARIA	9719	2017	01
ATOMOXETINUM	BITINEX 100 mg	caps.	100mg	EGIS PHARMACEUTICALS P.L.C.	UNGARIA	9720	2017	01
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA SANDOZ 10 mg	caps.	10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9670	2017	01
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA SANDOZ 18 mg	caps.	18mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9671	2017	01

ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA SANDOZ 25 mg	caps.	25mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9672	2017	01
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA SANDOZ 40 mg	caps.	40mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9673	2017	01
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA SANDOZ 60 mg	caps.	60mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9674	2017	01
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA SANDOZ 80 mg	caps.	80mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9675	2017	01
BENDAMUSTINUM	BENDAMUSTINA KABI 2,5 mg/ml	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	2,5mg/ml	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC.	MAREA BRITANIE	9853	2017	01
BENZYDAMINUM	TANTUM VERDE CU AROMA DE LAMAIE 3 mg	pastile	3mg	ANGELINI PHARMA ÖSTERREICH GMBH	AUSTRIA	9814	2017	01
BENZYDAMINUM	TANTUM VERDE 1,5 mg/ml	sol. pt. gargarisme	1,5mg/ml	ANGELINI PHARMA ÖSTERREICH GMBH	AUSTRIA	9734	2017	01
BETAHISTINUM	VERTIMED 8 mg	compr.	8mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	9723	2017	01
BETAHISTINUM	VERTIMED 16 mg	compr.	16mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	9724	2017	01
BETAHISTINUM	VERTIMED 24 mg	compr.	24mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	9725	2017	01
BETAMETHASONUM	DIPROPHOS	susp. inj.	7mg/ml	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	9844	2017	01
BISOPROLOLUM	BISOPROLOL FUMARAT AUROBINDO 5 mg	compr. film.	5mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	9601	2017	01
BISOPROLOLUM	BISOPROLOL FUMARAT AUROBINDO 10 mg	compr. film.	10mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	9602	2017	01

BISOPROLOLUM	BISOPROLOL FUMARAT SANDOZ 5 mg	compr. film.	5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9739	2017	01
BISOPROLOLUM	BISOPROLOL FUMARAT SANDOZ 10 mg	compr. film.	10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9740	2017	01
BORTEZOMIBUM	BORTEZOMIB SANDOZ 3,5 mg	pulb. pt. sol. inj.	3,5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9756	2017	01
BORTEZOMIBUM	BORTEZOMIB HETERO 3,5 mg	pulb. pt. sol. inj.	3,5mg	HETERO EUROPE S.L.	SPANIA	9691	2017	01
BORTEZOMIBUM	BORTEZOMIB KOANAA 3,5 mg	pulb. pt. sol. inj.	3,5mg	KOANAA HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9692	2017	01
BRINZOLAMIDUM	BRINZOLAMIDA SANDOZ 10 mg/ml	pic. oft., susp.	10mg/ml	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9708	2017	01
CARBOCISTEINUM	RHINATHIOL 100 mg/5 ml PENTRU COPII	sirop	100 mg/5 ml	SANOFI ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	9827	2017	01
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA MYLAN 50 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	50mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	9741	2017	01
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA MYLAN 70 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	70mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	9742	2017	01
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA ZENTIVA 50 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	50mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	9797	2017	01
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA ZENTIVA 70 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	70mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	9798	2017	01
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA ATB 50 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	50mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	9764	2017	01
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA ATB 70 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	70mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	9765	2017	01

CASPOFUNGINUM	DALVOCANS 50 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	50mg	ALVOGEN MALTA OPERATIONS (ROW) LTD.	MALTA	9689	2017	01
CASPOFUNGINUM	DALVOCANS 70 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	70mg	ALVOGEN MALTA OPERATIONS (ROW) LTD.	MALTA	9690	2017	01
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA RATIOPHARM 50 mg	pulb. pt. conc. pt.sol. perf.	50mg	RATIOPHARM GMBH	GERMANIA	9850	2017	01
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA RATIOPHARM 70 mg	pulb. pt. conc. pt.sol. perf.	70mg	RATIOPHARM GMBH	GERMANIA	9851	2017	01
CEFALEXINUM	OSPEXIN 1000 mg	compr. film.	1000mg	SANDOZ GMBH	AUSTRIA	9816	2017	01
CEFALEXINUM	OSPEXIN 500 mg	compr. film.	500mg	SANDOZ GMBH	AUSTRIA	9815	2017	01
CEFIXIMUM	CEFIXIMA AUROBINDO 200 mg	compr. film.	200mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	9576	2017	01
CEFIXIMUM	CEFIXIMA AUROBINDO 400 mg	compr. film.	400mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	9577	2017	01
CEFUROXIMUM	CEFUROXIMA PANPHARMA 1,5 g	pulb. pt. sol. perf. i.v.	1,5g	PANPHARMA	FRANTA	9663	2017	01
CEFUROXIMUM	CEFUROXIMA PANPHARMA 750 mg	pulb. pt. susp. inj. i.m./sol. inj. i.v.	750mg	PANPHARMA	FRANTA	9662	2017	01
CINACALCETUM	CINACALCET ACCORD 30 mg	compr. film	30mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9676	2017	01
CINACALCETUM	CINACALCET ACCORD 60 mg	compr. film	60mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9677	2017	01
CINACALCETUM	CINACALCET ACCORD 90 mg	compr. film	90mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9678	2017	01

CLARITHROMYCINUM	CLARITROMICINA AUROBINDO 250 mg	compr. film.	250mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	9769	2017	01
CLARITHROMYCINUM	CLARITROMICINA AUROBINDO 500 mg	compr. film.	500mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	9770	2017	01
CLOBETASOLUM	CLOBETAZOL ATB 0,5 mg/g	crema	0,5mg/g	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	9832	2017	01
CLOPIDOGRELUM	CLOPIDIX 75 mg	compr. film.	75mg	STADA HEMOFARM SRL	ROMANIA	9593	2017	01
CLOTRIMAZOLUM	CANESTEN GYN UNO 500 mg	caps. moi vag.	500 mg	BAYER S.R.L.	ROMANIA	9603	2017	01
COMBINATII	MOBILAT	crema		STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	9618	2017	01
COMBINATII	MOBILAT	gel		STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	9617	2017	01
COMBINATII	TOTHEMA	sol. orala		LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL	FRANTA	9694	2017	01
COMBINATII	DALERON COLD3	compr. film.		KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9823	2017	01
COMBINATII	SARIDON	compr.		BAYER S.R.L.	ROMANIA	9813	2017	01
COMBINATII	FERRETAB 50 mg+0,5 mg	caps. elib. prel.	50mg+ 0,5mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	9701	2017	01
COMBINATII	COLDREX JUNIOR 250 mg/100 mg/5 mg	compr. film.	250mg/ 100mg/5mg	HIPOCRATE 2000 S.R.L.	ROMANIA	9709	2017	01

COMBINATII	OROFAR 2 mg/ml+1,5 mg/ml	spray bucofaringian, sol.	2mg/ml+1,5mg/ml	GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE S.R.L.	ROMANIA	9619	2017	01
COMBINATII	VIBROCIL 2,5 mg/0,25 mg/ml	spray naz.,sol.	2,5mg/ 0,25 mg/ml	GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE S.R.L.	ROMANIA	9848	2017	01
COMBINATII	COLDREX JUNIOR HOTREM 300 mg+20 mg+5 mg	pulb. pt. susp. orala	300mg+ 20mg+5mg	HIPOCRATE 2000 S.R.L.	ROMANIA	9664	2017	01
COMBINATII	RINOFLUIMUCIL 10 mg+5 mg/ml	spray naz.,sol.	10mg+ 5mg/ml	ZAMBON S.P.A.	ITALIA	9693	2017	01
COMBINATII	SEPTOLETE	pastile		KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	9635	2017	01
COMBINATII	SEPTOLETE D	pastile		KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	9636	2017	01
COMBINATII	RUBJOVIT	pic. oft.,sol.		SIFI S.P.A.	ITALIA	9696	2017	01
COMBINATII	COLDREX HONEY & LEMON 750 mg+60 mg+10 mg	pulb. pt. susp. orala	750mg+ 60mg+10mg	HIPOCRATE 2000 S.R.L.	ROMANIA	9710	2017	01
COMBINATII	COLDREX 500 mg+25 mg+5 mg	compr. film.	500mg+ 25mg+5mg	HIPOCRATE 2000 S.R.L.	ROMANIA	9665	2017	01
COMBINATII	ZIFEX COMPLEX	ovule		ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	9599	2017	01
COMBINATII	SOLPADEINE EXTRA 500 mg/12,8 mg/30 mg	compr. eff.	500mg/ 12,8mg/ 30mg	HIPOCRATE 2000 S.R.L.	ROMANIA	9796	2017	01
COMBINATII (ETINILESTRADIOLUM + DROSPIRENONUM)	DROSETIL 0,02 mg/3 mg	compr. film.	0,02mg/3mg	EXELTIS MAGYARORSZAG KFT	UNGARIA	9679	2017	01

COMBINATII (ETINILESTRADIOLUM + DROSPIRENONUM)	DROSETIL 0,03 mg/3 mg	compr. film.	0,03mg/3mg	EXELTIS MAGYARORSZAG KFT	UNGARIA	9680	2017	01
COMBINATII (PARACETAMOLUM + ACIDUM ASCORBICUM)	DALERON C 500 mg/20 mg	gran. pt. sol. orala	500mg/ 20mg	KRKA, D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	9822	2017	01
COMBINATII (PARACETAMOLUM+ ACIDUM ASCORBICUM)	DALERON C JUNIOR 120mg/10mg	gran. pt. sol. orala	120mg/ 10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9828	2017	01
COMBINATII (AMLODIPINUM+ VALSARTANUM)	BEVACOMB 5 mg/80mg	compr. film.	5mg/80mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	9726	2017	01
COMBINATII (AMLODIPINUM+ VALSARTANUM)	BEVACOMB 5 mg/160mg	compr. film.	5mg/ 160mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	9727	2017	01
COMBINATII (AMLODIPINUM+ VALSARTANUM)	BEVACOMB 10 mg/160mg	compr. film.	10mg/ 160mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	9728	2017	01
COMBINATII (BISOPROLOLUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	LODOZ 10 mg/6,25mg	compr. film.	10 mg/ 6,25mg	MERCK KGAA	GERMANIA	9843	2017	01
COMBINATII (BISOPROLOLUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	LODOZ 5mg/6,25mg	compr. film.	5mg/ 6,25mg	MERCK KGAA	GERMANIA	9842	2017	01
COMBINATII (BISOPROLOLUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	LODOZ 2,5mg/6,25mg	compr. film.	2,5mg/ 6,25mg	MERCK KGAA	GERMANIA	9841	2017	01
COMBINATII (CANDESARTANUM CILEXETIL+ AMLODIPINUM)	FRAMSYL	caps.	8mg/5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9566	2017	01
COMBINATII (CANDESARTANUM CILEXETIL+ AMLODIPINUM)	FRAMSYL	caps.	16mg/5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9567	2017	01

COMBINATII (CANDESARTANUM CILEXETIL+ AMLODIPINUM)	FRAMSYL	caps.	8mg/10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9568	2017	01
COMBINATII (CANDESARTANUM CILEXETIL+ AMLODIPINUM)	FRAMSYL	caps.	16mg/10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9569	2017	01
COMBINATII (CARVEDILOLUM+ IVABRADINUM)	CARIVALAN 6,25 mg/5 mg	compr. film.	6,25mg/ 5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	9781	2017	01
COMBINATII (CARVEDILOLUM+ IVABRADINUM)	CARIVALAN 6,25 mg/7,5 mg	compr. film.	6,25mg/ 7,5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	9782	2017	01
COMBINATII (CARVEDILOLUM+ IVABRADINUM)	CARIVALAN 12,5 mg/5 mg	compr. film.	12,5mg/ 5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	9783	2017	01
COMBINATII (CARVEDILOLUM+ IVABRADINUM)	CARIVALAN 12,5 mg/7,5 mg	compr. film.	12,5mg/ 7,5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	9784	2017	01
COMBINATII (CARVEDILOLUM+ IVABRADINUM)	CARIVALAN 25 mg/5 mg	compr. film.	25mg/5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	9785	2017	01
COMBINATII (CARVEDILOLUM+ IVABRADINUM)	CARIVALAN 25 mg/7,5 mg	compr. film.	25mg/ 7,5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	9786	2017	01
COMBINATII (DESOGESTRELUM+ ETINILESTRADIOLUM)	NOVYNETTE 0,15 mg+0,02 mg	compr. film.	0,15mg+ 0,02mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	9812	2017	01
COMBINATII (DESOGESTRELUM+ ETINILESTRADIOLUM)	DESORELLE 0,15 mg+0,03 mg	compr. film.	0,15mg+ 0,03mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	9811	2017	01
COMBINATII (DIENOGESTUM+ ETINILESTRADIOLUM)	LISA 2 mg/0,03 mg	compr. film.	2mg/ 0,03mg	LABORATORIOS LEON FARMA, S.A.	SPANIA	9578	2017	01

COMBINATII (ETINILESTRADIOLUM + DROSPIRENONUM)	DROSPIRENONA/ETINILE STRADIOL SANDOZ 0,02mg+3mg	compr. film.	0,02mg+ 3mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9757	2017	01
COMBINATII (FLUOCINOLONUM+ DEXPANTHENOLUM)	FLUOCINOLON D FITERMAN 0,25 mg+50 mg/g	crema	0,25mg+ 50mg/g	FITERMAN PHARMA S.R.L.	ROMANIA	9831	2017	01
COMBINATII (FLUOCINOLONUM+ GENTAMICINUM)	FLUOCINOLON G FITERMAN 0,25 mg/+1 mg/g	crema	0,25mg/+ 1mg/g	FITERMAN PHARMA S.R.L.	ROMANIA	9830	2017	01
COMBINATII (GESTODENUM+ ETINILESTRADIOLUM)	MINELLA 60 micrograme/15micrograme	compr. film.	60micrograme/ 15micrograme	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	9801	2017	01
COMBINATII (LATANOPROSTUM+ TIMOLOLUM)	LATANOPROST/TIMOLOL SANDOZ 50 micrograme/5 mg/ml	pic. oft., sol.	50micrograme/ 5mg/ml	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9600	2017	01
COMBINATII (LEVONORGESTRELUM+ ETINILESTRADIOLUM)	ARIADNE 125 micrograme/30 micrograme	draj.	125micrograme/ 30micrograme	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	9643	2017	01
COMBINATII (OXICODONUM+ NALOXONUM)	TARGIN 60 mg/30 mg	compr. elib. prel.	60mg/ 30mg	MUNDIPHARMA GESELLSCHAFT M.B.H.	AUSTRIA	9735	2017	01
COMBINATII (OXICODONUM+ NALOXONUM)	TARGIN 80 mg/40 mg	compr. elib. prel.	80mg/ 40mg	MUNDIPHARMA GESELLSCHAFT M.B.H.	AUSTRIA	9736	2017	01
COMBINATII (PARACETAMOLUM + CODEINUM)	SOLPADEINE DUO 500 mg/12,8 mg	compr. film.	500mg/ 12,8mg	HIPOCRATE 2000 S.R.L.	ROMANIA	9795	2017	01
COMBINATII (PARACETAMOLUM+ CAFEINUM)	SOLPADEINE PLUSCAF 500 mg/65 mg	compr. eff.	500mg/ 65mg	HIPOCRATE 2000 S.R.L.	ROMANIA	9649	2017	01
COMBINATII (PARACETAMOLUM+ PHENYLEPHRINUM)	THERAFLU SINUS RACEALA SI GRIPA 650 mg/10 mg	pulb. pt. sol. orala	650mg/ 10mg	GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE S.R.L.	ROMANIA	9763	2017	01
COMBINATII (PARACETAMOLUM+ PHENYLEPHRINUM)	TANTUMGRIP CU GUST DE PORTOCALA 600 mg/10 mg	pulb. pt. sol. orala	600mg/ 10mg	ANGELINI PHARMA ÖSTERREICH GMBH	AUSTRIA	9706	2017	01

COMBINATII (PARACETAMOLUM+ PHENYLEPHRINUM)	TANTUMGRIP CU GUST DE LAMAIE SI MIERE 600 mg/10 mg	pulb. pt. sol. orala	600mg/ 10mg	ANGELINI PHARMA ÖSTERREICH GMBH	AUSTRIA	9705	2017	01
COMBINATII (PARACETAMOLUM+ PHENYLEPHRINUM)	TANTUMGRIP CU GUST DE LAMAIE 600 mg/10 mg	pulb. pt. sol. orala	600mg/ 10mg	ANGELINI PHARMA ÖSTERREICH GMBH	AUSTRIA	9704	2017	01
COMBINATII (PERINDOPRILUM+ INDAPAMIDUM)	PERINDOPRIL TOSILAT/INDAPAMIDA TEVA 10 mg/2,5 mg	compr. film.	10mg/ 2,5mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	9743	2017	01
COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	EGIRAMLON 2,5 mg/2,5 mg	caps.	2,5mg/ 2,5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	9580	2017	01
COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	EGIRAMLON 5 mg/5 mg	caps.	5mg/5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	9581	2017	01
COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	EGIRAMLON 5 mg/10mg	caps.	5mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	9582	2017	01
COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	EGIRAMLON 10 mg/5 mg	caps.	10mg/5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	9583	2017	01
COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	EGIRAMLON 10 mg/10 mg	caps.	10mg/ 10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	9584	2017	01
COMBINATII (ROSUVASTATINUM+ VALSARTAMUM)	VALAROX 10 mg/80 mg	compr. film.	10mg/ 80mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9604	2017	01
COMBINATII (ROSUVASTATINUM+ VALSARTAMUM)	VALAROX 20 mg/80 mg	compr. film.	20mg/ 80mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9605	2017	01
COMBINATII (ROSUVASTATINUM+ VALSARTAMUM)	VALAROX 10 mg/160 mg	compr. film.	10mg/ 160mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9606	2017	01
COMBINATII (ROSUVASTATINUM+ VALSARTAMUM)	VALAROX 20 mg/160 mg	compr. film.	20mg/ 160mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9607	2017	01

COMBINATII (TELMISARTANUM+ AMLODIPINUM)	TELASSMO 40 mg/5 mg	compr.	40mg/5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9684	2017	01
COMBINATII (TELMISARTANUM+ AMLODIPINUM)	TELASSMO 40 mg/10 mg	compr.	40mg/ 10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9685	2017	01
COMBINATII (TELMISARTANUM+ AMLODIPINUM)	TELASSMO 80 mg/5 mg	compr.	80mg/5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9686	2017	01
COMBINATII (TELMISARTANUM+ AMLODIPINUM)	TELASSMO 80 mg/10 mg	compr.	80mg/ 10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9687	2017	01
COMBINATII (TRAMADOLUM+ PARACETAMOLUM)	ZALDIAR 37,5 mg/325 mg	compr. film.	37,5mg/ 325mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	9695	2017	01
COMBINATII(ACIDUM ACETYLSALICYLICUM+ ACIDU ASCORBIC	ASPIRIN PLUS C FORTE 800 mg/480 mg	compr. eff.	800mg/ 480mg	BAYER S.R.L.	ROMANIA	9799	2017	01
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR TEVA 400 mg	compr. film.	400mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	9737	2017	01
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR TEVA 600 mg	compr. film.	600mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	9738	2017	01
DESMOPRESSINUM	MINIRIN 0,1 mg	compr.	0,1mg	FERRING GMBH	GERMANIA	9845	2017	01
DESMOPRESSINUM	MINIRIN 0,2 mg	compr.	0,2mg	FERRING GMBH	GERMANIA	9846	2017	01
DICLOFENACUM	ALMIRAL 75mg/3ml	sol. inj.	75mg/3ml	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	9748	2017	01
DICLOFENACUM	DICLOFENAC SODIC 100 mg	supoz.	100mg	MAGISTRA C&C S.R.L.	ROMANIA	9653	2017	01
DOXYCYCLINUM	DOXICICLINA ARENA 100 mg	caps.	100mg	ARENA GROUP S.A.	ROMANIA	9747	2017	01
DUTASTERIDUM	AVATERID 0,5 mg	caps. moi	0,5mg	GALENICUM HEALTH S.L.	SPANIA	9579	2017	01
DUTASTERIDUM	DUTRYS 0,5 mg	caps. moi	0,5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9780	2017	01

ERLOTINIBUM	ERLOTINIB TEVA 25 mg	compr. film.	25mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	9640	2017	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB TEVA 100 mg	compr. film.	100mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	9641	2017	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB TEVA 150 mg	compr. film.	150mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	9642	2017	01
EVEROLIMUS	CERTICAN 0,5 mg	compr.	0,5mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	9626	2017	01
EVEROLIMUS	CERTICAN 0,25 mg	compr.	0,25mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	9625	2017	01
EVEROLIMUS	CERTICAN 0,75 mg	compr.	0,75mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	9627	2017	01
EVEROLIMUS	CERTICAN 1 mg	compr.	1mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	9628	2017	01
EVEROLIMUS	CERTICAN 0,25 mg	compr. pt. disp. orala	0,25mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	9630	2017	01
EVEROLIMUS	CERTICAN 0,1 mg	compr. pt. disp. orala	0,1mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	9629	2017	01
EZETIMIBUM	EZOLETA 10 mg	compr.	10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9633	2017	01
EZETIMIBUM	EZETIMIB TORRENT 10 mg	compr.	10mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMANIA	9634	2017	01
FAMOTIDINUM	FAMODIN 40	compr. film.	40mg	AC HELCOR PHARMA S.R.L.	ROMANIA	9703	2017	01

FAMOTIDINUM	FAMODIN 20	compr. film.	20mg	AC HELCOR PHARMA S.R.L.	ROMANIA	9702	2017	01
FELODIPINUM	SISTAR 5 mg	compr. elib. modif.	5mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	9791	2017	01
FELODIPINUM	SISTAR 10 mg	compr. elib. modif.	10mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	9792	2017	01
FEXOFENADINUM	ALLEGRA 120 mg	compr. film.	120mg	SANOFI ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	9776	2017	01
FINASTERIDUM	PROPECIA 1 mg	compr. film.	1mg	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	9711	2017	01
FLUCONAZOLUM	FUNGOLON 100 mg	caps.	100mg	BALKANPHARMA RAZGRAD AD	BULGARIA	9821	2017	01
FLURBIPROFENUM	DOLIPS CU AROMA DE PORTOCALA 8,75mg	pastile	8,75mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9589	2017	01
FLUTAMIDUM	FLUTASIN 250 mg	compr.	250mg	ACTAVIS S.R.L.	ROMANIA	9819	2017	01
FOSINOPRILUM	MONOPRIL 10 mg	compr.	10mg	PHARMASWISS CESKÁ REPUBLIKA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	9760	2017	01
FOSINOPRILUM	MONOPRIL 20 mg	compr.	20mg	PHARMASWISS CESKÁ REPUBLIKA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	9761	2017	01
GELATINUM	GELASPAN 40 mg/ml	sol. perf.	40mg/ml	B. BRAUN MELSUNGEN AG	GERMANIA	9645	2017	01
GLIQUIDONUM	GLURENORM 30 mg	compr.	30mg	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	GERMANIA	9794	2017	01

HEPARINOIDUM	HIRUDOID 3 mg/g	gel	3mg/g	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	9773	2017	01
HEPARINOIDUM	HIRUDOID 3 mg/g	crema	3mg/g	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	9774	2017	01
HOMEOPATE	ARNIGEL 70 mg/g	gel	70mg/g	BOIRON	FRANTA	9829	2017	01
HOMEOPATE	MASTODYNON	compr.		BIONORICA SE	GERMANIA	9793	2017	01
HOMEOPATE	REMENS	compr. subling.		RICHARD BITTNER AG	AUSTRIA	9647	2017	01
HOMEOPATE	REMENS	pic. orale, sol.		RICHARD BITTNER AG	AUSTRIA	9648	2017	01
IDARUBICINUM	IDARUBICINA ACCORD 5 mg/5 ml	sol. inj.	5mg/5ml	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9744	2017	01
IDARUBICINUM	IDARUBICINA ACCORD 10 mg/10 ml	sol. inj.	10mg/10ml	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9745	2017	01
IDARUBICINUM	IDARUBICINA ACCORD 20 mg/20 ml	sol. inj.	20mg/20ml	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9746	2017	01
IMATINIBUM	IMATINIB KOANAA 100 mg	compr. film.	100mg	KOANAA HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9590	2017	01
IMATINIBUM	IMATINIB KOANAA 400 mg	compr. film.	400mg	KOANAA HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9591	2017	01
INDAPAMIDUM	RAWEL SR 1,5 mg	compr. elib. prel.	1,5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9654	2017	01
INDOMETACINUM	INDOMETACIN MCC 50 mg	supoz.	50mg	MAGISTRA C&C S.R.L.	ROMANIA	9818	2017	01
IVABRADINUM	FELOCORD 5 mg	compr. film.	5mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	9623	2017	01

IVABRADINUM	FELOCORD 7,5 mg	compr. film.	7,5mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	9624	2017	01
IVABRADINUM	RAENOM 5 mg	compr. film.	5mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	9612	2017	01
IVABRADINUM	RAENOM 7,5 mg	compr. film.	7,5mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	9613	2017	01
IVABRADINUM	IVABRADINA SANDOZ 5 mg	compr. film.	5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9681	2017	01
IVABRADINUM	IVABRADINA SANDOZ 7,5 mg	compr. film.	7,5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9682	2017	01
LATANOPROSTUM	MONOPOST 50 micrograme/ml	pic. oft., sol.	50micrograme/ml	LABORATOIRES THEA	FRANTA	9594	2017	01
LERCANIDIPINUM	LERCANIDIPINA TORRENT 10 mg	compr. film.	10mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMANIA	9807	2017	01
LERCANIDIPINUM	LERCANIDIPINA TORRENT 20 mg	compr. film.	20mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMANIA	9807	2017	01
LEVAMISOLUM	DECARIS 150 mg	compr.	150mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	9611	2017	01
LEVAMISOLUM	DECARIS 50 mg	compr.	50mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	9610	2017	01
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM TERAPIA 250 mg	compr. film.	250mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	9650	2017	01
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM TERAPIA 500 mg	compr. film.	500mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	9651	2017	01
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM TERAPIA 1000 mg	compr. film.	1000mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	9652	2017	01
LEVOFLOXACINUM	OFTAQUIX 5 mg/ml	pic. oft., sol.	5mg/ml	SANTEN OY	FINLANDA	9806	2017	01

LEVOMETHADONUM	LEVO-METHASAN 5 mg/ml	conc. pt. sol. orala	5mg/ml	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	9777	2017	01
LINEZOLIDUM	LINEZOLID KRKA 2 mg/ml	sol. perf.	2mg/ml	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	9707	2017	01
LOPERAMIDUM	LOPEDIUM 2 mg	caps.	2mg	HEXAL AG	GERMANIA	9656	2017	01
LOPINAVIRUM+ RITONAVIRUM	LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD 200 mg/50 mg	compr. film.	200mg/ 50mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9800	2017	01
LOSARTANUM	TALOSAN 50 mg	compr. film.	50mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	9637	2017	01
LOSARTANUM	TALOSAN 100 mg	compr. film.	100mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	9638	2017	01
MACROGOLUM	GOLAX 10 mg	pulb. pt. sol. orala in plic	10mg	PHAROS PHARMACEUTICAL ORIENTED SERVICES LTD	GRECIA	9614	2017	01
METAMIZOLUM NATRIUM	ALINDOR 500 mg	compr.	500mg	LAROPHARM S.R.L.	ROMANIA	9847	2017	01
METHOTREXATUM	METORTHTRIT 10 mg/ml	sol inj. in seringa preumpluta	10mg/ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	9688	2017	01
METHYLDOPUM	DOPEGYT 250 mg	compr.	250mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	9698	2017	01
METOPROLOLUM	METOPROLOL VIM SPECTRUM 50 mg	compr.	50mg	VIM SPECTRUM S.R.L.	ROMANIA	9775	2017	01

MIRTAZAPINUM	PHARMATAZ 30 mg	compr. film.	30mg	ACTAVIS GROUP HF.	ISLANDA	9820	2017	01
MYCOPHENOLATUM	ACID MICOFENOLIC SANDOZ 180 mg	compr. gastrorez.	180mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9729	2017	01
MYCOPHENOLATUM	ACID MICOFENOLIC SANDOZ 360 mg	compr. gastrorez.	360mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9730	2017	01
NAPROXENUM	ETRIXENAL 100 mg/g	gel	100mg/g	PROENZI S.R.O.	REPUBLICA CEHA	9789	2017	01
NITRAZEPAMUM	NITRAZEPAM - RICHTER 5 mg	compr.	5mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	9762	2017	01
OMEPRAZOLUM	OMEPRAZOL-RICHTER 20 mg	caps. gastrorez.	20mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	9620	2017	01
OMEPRAZOLUM	OMEPRAZOL SANDOZ 40 mg	pulb. pt. sol. perf.	40mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9622	2017	01
ONDANSETRONUM	ONDANSETRON AUROBINDO 2 mg/ml	sol inj./perf.	2mg/ml	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	9849	2017	01
OXACILLINUM	OXACILINA ATB 500 mg	caps.	500mg	ANTIBIOTICE SA	ROMANIA	9772	2017	01
OXACILLINUM	OXACILINA ATB 250 mg	caps.	250mg	ANTIBIOTICE SA	ROMANIA	9771	2017	01
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL SINTOFARM 250 mg	supoz.	250mg	SINTOFARM S.A.	ROMANIA	9732	2017	01
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL SINTOFARM 125 mg	supoz.	125mg	SINTOFARM S.A.	ROMANIA	9731	2017	01
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL SINTOFARM 500 mg	supoz.	500mg	SINTOFARM S.A.	ROMANIA	9733	2017	01
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL SLAVIA 500 mg	compr.	500mg	SLAVIA PHARM S.R.L.	ROMANIA	9609	2017	01

PARACETAMOLUM	PARACETAMOL ROMPHARM 10 mg/ml	sol. perf.	10mg/ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	9621	2017	01
PAROXETINUM	ARKETIS 20 mg	compr.	20mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	9667	2017	01
PAROXETINUM	ARKETIS 10 mg	compr.	10mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	9666	2017	01
PAROXETINUM	ARKETIS 30 mg	compr.	30mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	9668	2017	01
PAROXETINUM	ARKETIS 40 mg	compr.	40mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	9669	2017	01
PHENOXYMETHYLPENI- CILLINUM	OSPEN 500	compr. film.	500000UI	SANDOZ GMBH	AUSTRIA	9750	2017	01
PHENOXYMETHYLPENI- CILLINUM	OSPEN 1000	compr. film.	1000000UI	SANDOZ GMBH	AUSTRIA	9751	2017	01
PHENOXYMETHYLPENI- CILLINUM	OSPEN 1500	compr. film.	1500000UI	SANDOZ GMBH	AUSTRIA	9752	2017	01
PLANTE	DIFRAREL 100 mg/5 mg	draj.	100mg/ 5mg	BIOCODEX	FRANTA	9713	2017	01
PLANTE	DIFRAREL E 50 mg/50 mg	draj.	50mg/ 50mg	BIOCODEX	FRANTA	9712	2017	01
PLANTE, COMBINATII	BRONCHOSTOP	sirop		KWIZDA PHARMA GMBH	AUSTRIA	9852	2017	01
PREGABALINUM	PREGABALINA TERAPIA 125 mg	caps.	125mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	9802	2017	01
PREGABALINUM	PREGABALINA TERAPIA 175 mg	caps.	175mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	9803	2017	01
PREGABALINUM	PREGABALINA TERAPIA 250 mg	caps.	250mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	9804	2017	01
PREGABALINUM	PREGABALINA TERAPIA 275 mg	caps.	275m	TERAPIA S.A.	ROMANIA	9805	2017	01

QUETIAPINUM	QUETIAPINA ACCORD 150 mg	compr. elib. prel.	150mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9809	2017	01
RITONAVIRUM	RITONAVIR ACCORD 100 mg	compr. film.	100mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9768	2017	01
RUPATADINUM	TAMALIS 10 mg	compr.	10mg	J. URIACH Y COMPANIA, S.A.	SPANIA	9660	2017	01
RUPATADINUM	TAMALIS 1 mg/ml	sol. orala	1mg/ml	J. URIACH Y COMPANIA, S.A.	SPANIA	9661	2017	01
SALMETEROLUM+ FLUTICASONUM	SERETIDE DISKUS 50 micrograme/100 micrograme	pulb. inhal.	50micrograme/ 100micrograme	GLAXO WELLCOME UK LIMITED	MAREA BRITANIE	9570	2017	01
SALMETEROLUM+ FLUTICASONUM	SERETIDE DISKUS 50 micrograme/250 micrograme	pulb. inhal.	50micrograme/ 250micrograme	GLAXO WELLCOME UK LIMITED	MAREA BRITANIE	9571	2017	01
SALMETEROLUM+ FLUTICASONUM	SERETIDE DISKUS 50 micrograme/500 micrograme	pulb. inhal.	50micrograme/ 500micrograme	GLAXO WELLCOME UK LIMITED	MAREA BRITANIE	9572	2017	01
SALMETEROLUM+ FLUTICASONUM	PAVTIDE DISKUS 50 micrograme/100 micrograme	pulb. de inhal.	50micrograme/ 100micrograme	GLAXOSMITHKLINE (GSK) S.R.L.	ROMANIA	9573	2017	01
SALMETEROLUM+ FLUTICASONUM	PAVTIDE DISKUS 50 micrograme/250 micrograme	pulb. de inhal.	50micrograme/ 250micrograme	GLAXOSMITHKLINE (GSK) S.R.L.	ROMANIA	9574	2017	01
SALMETEROLUM+ FLUTICASONUM	PAVTIDE DISKUS 50 micrograme/500 micrograme	pulb. de inhal.	50micrograme/ 500micrograme	GLAXOSMITHKLINE (GSK) S.R.L.	ROMANIA	9575	2017	01
SILDENAFILUM	BALCOGA 20 mg	compr. film.	20mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9767	2017	01
TADALAFILUM	QIZERZ 20 mg	compr. film.	20mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9778	2017	01
TADALAFILUM	REVESTAD 20 mg	compr. film.	20mg	STADA M&D S.R.L.	ROMANIA	9810	2017	01

TADALAFILUM	GEROCILAN 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	9833	2017	01
TADALAFILUM	GEROCILAN 5 mg	compr. film.	5mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	9834	2017	01
TADALAFILUM	GEROCILAN 10 mg	compr. film.	10mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	9835	2017	01
TADALAFILUM	GEROCILAN 20 mg	compr. film.	20mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	9836	2017	01
TC - TETROFOSMINUM	MYOVIEW 230 micrograme	kit pt. prep. radiofarmace- utica	230mg	GE HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9655	2017	01
TENOFOVIRUM DISOPROXIL	TENOFOVIR DISOPROXIL SANDOZ 245 mg	compr. film.	245mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	9644	2017	01
TERLIPRESSINUM	ACETAT DE TERLIPRESINA EVER PHARMA 0,2 mg/ml	sol inj.	0,2mg/ml	EVER VALINJECT GMBH	AUSTRIA	9592	2017	01
TIOTROPIUM	SPIRIVA 18 micrograme	caps. cu pulb. inhal.	18micrograme	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	GERMANIA	9766	2017	01
TOPIRAMATUM	TOPIRAMAT ACTAVIS 25 mg	compr. film.	25mg	ACTAVIS S.R.L.	ROMANIA	9824	2017	01
TOPIRAMATUM	TOPIRAMAT ACTAVIS 50 mg	compr. film.	50mg	ACTAVIS S.R.L.	ROMANIA	9825	2017	01
TOPIRAMATUM	TOPIRAMAT ACTAVIS 100 mg	compr. film.	100mg	ACTAVIS S.R.L.	ROMANIA	9826	2017	01

TOPOTECAMUM	TOPOTECAN EBEWE 1 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	1mg/ml	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	9779	2017	01
TROXERUTINUM	TROXSAL 20mg/g	gel	20mg/g	SLAVIA PHARM SRL	ROMANIA	9790	2017	01
VINORELBINUM	VINORELBINA ACCORD 10 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	10mg/ml	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	9683	2017	01

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a notificat intenția de punere pe piață în România în trim. I 2017

DCI	Denumire Comerciala	Forma_Farm	Conc.	Firma Detinatoare	Tara Detinatoare	Nr. APP		
BARICITINIB	OLUMIANT 4 mg	compr. film.	4mg	ELI LILLY NEDERLAND B.V.	OLANDA	1170	2017	12
COMBINATII (INSULINE GLARGINE+ LIXISENATIDUM)	SULIQUA 100 unitati/ml+ 50 micrograme/ml	sol inj. in stilou injector (pen) preumplut	100unitati/ml+ 50micrograme/ml	SANOFI - AVENTIS GROUPE	FRANTA	1157	2017	02
COMBINATII (INSULINE GLARGINE+ LIXISENATIDUM)	SULIQUA 100 unitati/ml+33 micrograme/ml	sol inj. in stilou injector (pen) preumplut	100unitati/ml+ 33micrograme/ml	SANOFI - AVENTIS GROUPE	FRANTA	1157	2017	04
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR MYLAN 600 mg	compr. film.	600mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	1140	2017	31
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR MYLAN 800 mg	compr. film.	800mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	1140	2017	39
TENOFOVIRUM ALAFENAMIDA	VEMLIDY 25 mg	compr. film.	25mg	GILEAD SCIENCES INTERNATIONAL LTD	MAREA BRITANIE	1154	2017	01
TOFACITINIB	XELJANZ 5 mg	compr. film.	5mg	PFIZER LIMITED	MAREA BRITANIE	1178	2017	03