II

(Acte fără caracter legislativ)

REGULAMENTE

REGULAMENTUL DELEGAT (UE) NR. 1252/2014 AL COMISIEI

din 28 mai 2014

de completare a Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului în ceea ce privește principiile și orientările de bune practici de fabricație pentru substanțele active utilizate în medicamentele de uz uman

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman ([1]), în special articolul 47 al treilea paragraf,

întrucât:

(1) Toate substanțele active fabricate în Uniune, inclusiv cele destinate exportului, ar trebui fabricate conform principiilor și orientărilor de bune practici de fabricație pentru substanțe active detaliate în prezent în cadrul orientărilor tehnice privind fabricarea substanțelor active publicate de Comisie. Este necesară stabilirea principiilor și orientărilor de bune practici de fabricație pentru substanțele active într-un act juridic cu caracter obligatoriu.

(2) Pentru promovarea utilizării unor standarde armonizate la nivel global, principiile și orientările de bune practici de fabricație pentru substanțele active ar trebui stabilite în conformitate cu orientările pentru substanțe active ale Conferinței internaționale pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman.

(3) Ar trebui stabilite principii și orientări de bune practici de fabricație pentru substanțele active în legătură cu toate chestiunile, operațiunile și procesele implicate în determinarea calității substanțelor active, cum ar fi managementul calității, personalul, punctele de lucru și echipamentele, documentația, gestionarea materialelor, producția, controalele de calitate în timpul proceselor, ambalajele, etichetarea, controalele de laborator, returnările, plângerile și retragerile de pe piață, externalizarea și reambalarea. Pentru asigurarea respectării acestor principii și orientări, producătorii de substanțe active ar trebui să aibă obligația de a institui și de a aplica un sistem eficace de management al calității substanțelor respective.

(4) Personalul care nu respectă condițiile de igienă, care poartă îmbrăcăminte neadecvată sau care practică activități cu potențial de contaminare în zona de producție poate compromite calitatea substanței active. Acest lucru poate fi prevenit prin instituirea unor practici sanitare și de igienă adecvate pentru operațiunile de fabricare efectuate. Practicile respective ar trebui specificate de sistemul de management al calității instituit de producătorul substanței active.

(5) Pentru asigurarea unei calități adecvate a substanței active, este necesară minimizarea contaminării și a contaminării încrucișate potențiale prin impunerea utilizării instalațiilor, proceselor de producție și recipientelor desemnate, precum și a unor controale adecvate ale potențialelor contaminări.

([1]) JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

(6) Este deosebit de importantă prevenirea contaminării încrucișate la fabricarea substanțelor active nocive pentru sănătatea umană. Contaminarea altor produse cu substanțe active puternic sensibilizante ar putea reprezenta un risc grav pentru sănătatea publică, întrucât expunerea la astfel de substanțe duce adesea la dezvoltarea unor hipersensibilități sau a unor reacții alergice. Din acest motiv, fabricarea acestor substanțe active ar trebui să fie autorizată numai în zone de producție separate. Poate fi, de asemenea, necesară utilizarea unor zone de producție separate pentru fabricarea substanțelor active potențial nocive pentru sănătatea umană din cauza puterii lor imunogene sau a naturii lor infecțioase sau nocive. În cazul acestor substanțe, producătorul ar trebui să realizeze o evaluare a riscurilor pentru sănătatea umană și a necesității unor zone de producție separate.

(7) Pentru facilitarea urmăririi, identificării și rezolvării potențialelor probleme de calitate, precum și pentru verificarea respectării bunelor practici de fabricație, producătorul ar trebui să păstreze înregistrări scrise detaliate ale tuturor proceselor pe care le execută în legătură cu fabricarea substanțelor active, inclusiv ale abaterilor de la procesele respective.

(8) Pentru a se asigura că medicamentele respectă standardele de calitate, de siguranță și de eficacitate adecvate și pentru protecția sănătății publice, producătorii unei substanțe active ar trebui să comunice fără întârziere orice modificări care ar putea afecta calitatea substanței active producătorilor de medicamente care utilizează substanța activă respectivă.

(9) Este necesară instituirea unor proceduri corespunzătoare pentru înregistrarea și investigarea plângerilor legate de calitate și pentru retragerea produselor, în vederea rezolvării rapide a problemelor de calitate și a retragerii rapide de pe piață a substanțelor active care nu respectă standardele de calitate sau care reprezintă un risc pentru sănătatea publică.

(10) În cazul în care producătorul unei substanțe active încredințează oricare parte a procesului de fabricație unei alte părți, este importantă clarificarea în scris a răspunderii părții respective în ceea ce privește respectarea bunelor practici de fabricație și a măsurilor privind calitatea.

(11) Este necesară aplicarea bunelor practici de fabricație și în cazul procesului de reambalare și reetichetare, pentru a se evita etichetarea greșită a substanțelor active sau contaminarea acestora în timpul procesului,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Domeniul de aplicare

Prezentul regulament stabilește principiile și orientările de bune practici de fabricație pentru substanțele active utilizate în medicamentele de uz uman, inclusiv pentru substanțele active destinate exportului.

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:

1. „fabricație” înseamnă orice operațiune totală sau parțială de primire a materialelor, de fabricare, ambalare, reambalare, etichetare, reetichetare, control al calității sau diseminare a substanțelor active și toate controalele aferente;

2. „material de bază pentru substanța activă” înseamnă orice substanță din care se fabrică sau se extrage o substanță activă;

3. „produs intermediar pentru substanța activă” înseamnă o substanță care a fost obținută în cursul fabricării unei substanțe active și care urmează să fie prelucrată în continuare;

4. „materie primă” înseamnă orice substanță, reactiv sau solvent destinat utilizării în procesul de fabricare a unei substanțe active și din care nu se fabrică sau nu se extrage în mod direct substanța activă.

Articolul 3

Managementul calității

(1) Producătorii de substanțe active (denumiți în continuare „producătorii") instituie, documentează și pun în aplicare un sistem eficace de management al calității substanțelor respective pe durata operațiunilor de fabricație pe care le efectuează (denumite în continuare „procesul de fabricație"). Sistemul prevede participarea activă a conducerii și a personalului ocupat în procesul de fabricație.

Sistemul asigură respectarea de către substanțele active a specificațiilor referitoare la calitate și la puritate, conform articolului 12 alineatul (1).

Sistemul cuprinde și managementul riscurilor de calitate.

(2) Producătorul numește o unitate de control al calității care să fie diferită de unitatea de producție și care să răspundă de asigurarea calității și de controlul calității.

(3) Producătorul efectuează audituri interne periodice și adoptă măsurile necesare în urma constatărilor.

Articolul 4

Personalul

(1) Producătorul se asigură că există numărul adecvat de membri ai personalului cu calificările necesare, obținute prin educație, formare sau experiență, care să desfășoare și să supravegheze operațiunile de fabricare a substanțelor active.

(2) Personalul respectă bunele practici sanitare și de igienă în zona de producție. Membrii personalului nu au acces în zona de producție dacă:

(a) suferă de o boală infecțioasă sau au leziuni deschise sau alte afecțiuni dermatologice pe suprafețe expuse ale corpului, care ar putea afecta calitatea și puritatea substanței active;

(b) poartă îmbrăcăminte care este în mod vizibil murdară sau nu protejează substanța activă de contaminări potențiale venind de la personal sau nu protejează personalul de expunerea la substanțe active potențial nocive pentru sănătatea umană;

(c) în momentul intrării în zona de producție, desfășoară activități care ar putea contamina sau compromite în alt mod calitatea substanței active.

Articolul 5

Clădirile și instalațiile

(1) Clădirile și instalațiile utilizate la fabricarea substanțelor active sunt amplasate, proiectate și construite astfel încât să fie adecvate pentru operațiunile cărora le sunt destinate și să faciliteze curățarea și întreținerea, ținând seama de tipul și de etapa de fabricație pentru care sunt utilizate clădirile și instalațiile respective.

Instalațiile și fluxul materialelor și al personalului în interiorul instalațiilor sunt proiectate astfel încât să asigure păstrarea separată și absența contaminării între diferitele substanțe și materiale.

(2) Clădirile sunt întreținute și reparate corespunzător și sunt păstrate în stare de curățenie adecvată.

(3) Substanțele active puternic sensibilizante sunt fabricate în zone de producție separate.

La desfășurarea operațiunilor de producție, producătorul evaluează necesitatea utilizării unor zone de producție separate pentru alte substanțe active potențial nocive pentru sănătatea umană din cauza potenței sau a naturii lor infecțioase sau nocive. Evaluarea stabilește riscul pentru sănătatea umană reprezentat de substanțele active respective ținând seama de potența, de toxicitatea și de infecțiozitatea substanței active, precum și de procedurile existente de minimizare a riscurilor. Evaluarea se documentează în scris.

În cazul în care evaluarea indică un risc pentru sănătatea umană, substanța activă respectivă trebuie fabricată în zone de producție separate.

Articolul 6

Echipamentele

(1) Echipamentele utilizate la fabricarea substanțelor active sunt proiectate, dimensionate și amplasate corespunzător având în vedere utilizarea preconizată, curățarea, întreținerea și, dacă este cazul, igienizarea lor.

Echipamentele sunt construite și exploatate astfel încât suprafețele care vin în contact cu materiile prime, cu materialele de bază pentru substanțele active, cu produsele intermediare pentru substanțele active sau cu substanțele active să nu altereze calitatea materiilor prime, a materialelor de bază pentru substanțele active, a produselor intermediare pentru substanțele active sau a substanțelor active în așa măsură încât acestea să nu mai respecte specificațiile stabilite conform articolului 12 alineatul (1).

(2) Producătorul instituie proceduri scrise pentru curățarea echipamentelor și pentru verificarea ulterioară a adecvării sale pentru utilizarea în procesul de fabricație.

(3) Echipamentele de control, cântărire, măsurare, monitorizare și testare care sunt esențiale pentru asigurarea calității substanței active se calibrează în conformitate cu procedurile scrise și cu calendarul stabilit.

Articolul 7

Documentarea și înregistrările

(1) Producătorul instituie și păstrează un sistem de documentare și proceduri scrise pentru întregul proces de fabricație.

Toate documentele referitoare la procesul de fabricație sunt elaborate, revizuite, aprobate și distribuite conform procedurilor scrise.

Producătorul păstrează înregistrări în legătură cel puțin cu următoarele elemente ale procesului de fabricație:

1. curățarea și utilizarea echipamentelor;
2. originile materiilor prime, materialelor de bază pentru substanțele active și produselor intermediare pentru substanțele active;
3. controalele legate de materiile prime, materialele de bază pentru substanțele active și produsele intermediare pentru substanțele active;
4. utilizarea materiilor prime, materialelor de bază pentru substanțele active și produselor intermediare pentru substanțele active;
5. etichetarea substanțelor active și a materialelor de ambalare;
6. instrucțiunile de producție principale;
7. producția și controlul loturilor;
8. controalele de laborator.

Emiterea, revizuirea, înlocuirea și retragerea documentelor referitoare la procesul de fabricație se controlează și se păstrează înregistrări privind revizuirea, înlocuirea și retragerea lor.

(2) Toate activitățile legate de calitate desfășurate în timpul procesului de fabricație se înregistrează în momentul în care au loc. Orice abatere de la procedurile scrise menționate la articolul 7 alineatul (1) se documentează și se explică. Abaterile care afectează calitatea substanței active sau care împiedică substanța activă să respecte specificațiile menționate la articolul 12 alineatul (1) se investighează, iar investigație și concluziile acesteia se documentează.

(3) După efectuarea operațiunilor de producție și control, producătorul păstrează toate înregistrările privind producția și controalele timp de cel puțin un an după data de expirare a lotului. Pentru orice substanță activă cu date de retestare, producătorul păstrează înregistrările timp de cel puțin trei ani după introducerea pe piață a lotului complet.

Articolul 8

Gestionarea materialelor

(1) Producătorul instituie proceduri scrise în vederea asigurării calității materialelor intrate, proceduri care se referă la următoarele elemente:

1. recepția;
2. identificarea;

3. carantina;

4. depozitarea;

5. manipularea;

6. eșantionarea;

7. testarea;

8. aprobarea;

9. respingerea.

(2) Producătorul instituie un sistem de evaluare a furnizorilor de materiale critice.

Articolul 9

Controlul producției și controalele în timpul proceselor

(1) Operațiunile de producție fac obiectul controalelor în vederea monitorizării și ajustării procesului de producție sau a verificării conformității substanței active cu specificațiile privind calitatea și puritatea de la articolul 12 alineatul (1). Operațiunile de producție critice pentru asigurarea respectării de către substanța activă a specificațiilor de calitate de la articolul 12 alineatul (1) se desfășoară sub supravegherea vizuală a personalului calificat sau se supune unor măsuri de control echivalente.

(2) Cântărirea și măsurarea materiilor prime și a materialelor de bază pentru substanțele active se efectuează cu precizie și în așa fel încât să nu le afecteze adecvarea pentru utilizare.

(3) Operațiunile de producție, inclusiv orice operațiuni efectuate după purificarea produselor intermediare pentru substanța activă sau a substanței active, se efectuează astfel încât să se prevină contaminarea materiilor prime, a materialelor de bază pentru substanțele active, a produselor intermediare pentru substanțele active și a substanțelor active cu alte materiale.

Articolul 10

Ambalarea și etichetarea

(1) Recipientele oferă protecție adecvată împotriva deteriorării sau contaminării substanței active din momentul în care substanța activă este ambalată până în momentul utilizării sale la fabricarea medicamentelor.

(2) Depozitarea, tipărirea și utilizarea etichetelor substanțelor active sunt operațiuni care se controlează. Etichetele cuprind informațiile necesare pentru asigurarea calității substanței active.

Articolul 11

Introducerea pe piață

O substanță activă se introduce pe piață numai după ce a fost livrată pentru vânzare de către unitatea de control al calității.

Articolul 12

Controalele de laborator

(1) Producătorul stabilește specificații privind calitatea și puritatea pentru substanțele active pe care le fabrică, precum și pentru materiile prime, materialele de bază pentru substanțele active și produsele intermediare pentru substanțele active utilizare în cadrul procesului de producție.

(2) Se efectuează teste de laborator pentru verificarea respectării specificațiilor menționate la alineatul (1).

Producătorul emite certificate de analiză pentru fiecare lot de substanțe active la cererea:

(a) autorităților competente dintr-un stat membru;

(b) producătorilor de substanțe active cărora li se furnizează, în mod direct sau indirect, substanța activă respectivă în vederea prelucrării ulterioare, a ambalării, a reambalării, a etichetării sau a reetichetării substanței active;

(c) distribuitorilor și comisionarilor de substanțe active;

(d) producătorilor de medicamente cărora le furnizează în mod direct sau indirect substanța activă respectivă.

(3) Producătorul monitorizează stabilitatea substanței active prin studii privind stabilitatea. Datele de expirare sau de retestare a substanțelor active se stabilesc pe baza unei evaluări a datelor derivate din studiile privind stabilitatea. Se păstrează eșantioane identificate în mod corespunzător din substanța activă, conform unui plan de eșantionare stabilit pe baza perioadei de valabilitate a substanței active.

Articolul 13

Validarea

Producătorul instituie și pune în aplicare o politică de validare pentru procesele și procedurile care sunt critice pentru asigurarea respectării de către substanța activă a specificațiilor privind calitatea și puritatea stabilite conform articolului 12 alineatul (1).

Articolul 14

Controlul schimbărilor

(1) Înainte de introducerea oricărei schimbări a procesului de fabricație, producătorul evaluează impactul potențial asupra calității substanței active a schimbării respective care ar putea afecta producția și controlul substanței active.

(2) Schimbările aduse procesului de fabricație care ar putea avea un efect negativ asupra calității substanței active nu se pun în aplicare.

(3) Producătorul unei substanțe active notifică fără întârziere producătorilor de medicamente cărora le furnizează substanța activă respectivă orice schimbare adusă procesului de fabricație care ar putea avea un efect asupra calității substanței active.

Articolul 15

Respingerea și returnările

(1) Loturile de substanțe active și de produse intermediare pentru substanțele active care nu respectă specificațiile stabilite conform articolului 12 alineatul (1) se resping, se etichetează ca atare și se plasează în carantină.

(2) Producătorul care reprelucrează sau reprocesează loturi respinse dintr-o substanță activă care nu respectă specificațiile sau care recuperează materii prime și solvenți în vederea reutilizării în procesul de fabricație urmează procedurile stabilite conform articolului 7 alineatul (1) și efectuează controalele corespunzătoare pentru a se asigura că:

(a) substanța activă reprelucrată sau reprocesată respectă specificațiile privind calitatea conform articolului 12 alineatul (1);

(b) materiile prime sau solvenții recuperați sunt adecvați pentru utilizarea preconizată în cadrul procesului de fabricație.

(3) Substanțele active returnate se identifică ca atare și se plasează în carantină.

Articolul 16

Plângerile și retragerile de pe piață

(1) Producătorul înregistrează și investighează toate plângerile referitoare la calitate.

(2) Producătorul instituie proceduri de retragere de pe piață a substanțelor active.

(3) În eventualitatea retragerii unei substanțe active care reprezintă un risc grav pentru sănătatea publică, producătorul informează în acest sens fără întârziere autoritățile competente.

Articolul 17

Fabricarea în baza unui contract

(1) O operațiune de fabricare sau o operațiune legată de aceasta care urmează să fie desfășurată de o terță parte (denumită în continuare „producător contractant") în numele producătorului unei substanțe active face obiectul unui contract scris.

Contractul definește cu claritate responsabilitățile producătorului contractant în ceea ce privește bunele practici de fabricație.

(2) Producătorul substanței active verifică faptul că operațiunile desfășurate de producătorul contractant respectă bunele practici de fabricație.

(3) O operațiune de fabricare sau o operațiune legată de aceasta care a fost încredințată unui producător contractant nu poate fi subcontractată unei alte părți terțe fără consimțământul scris al producătorului substanței active.

Articolul 18

Reambalarea

În cazul în care substanța activă este reambalată de către producător într-un recipient care este diferit de recipientul original în ceea ce privește volumul, materialul din care este fabricat sau opacitatea la lumină, producătorul efectuează studii privind stabilitatea asupra substanței active și îi atribuie o dată de expirare sau de retestare pe baza studiilor respective.

Articolul 19

Intrarea în vigoare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică de la 25 mai 2014.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 28 mai 2014.

Pentru Comisie

Președintele

José Manuel BARROSO