

## II

(Atti non legislativi)

## REGOLAMENTI

## REGOLAMENTO DELEGATO (UE) N. 1252/2014 DELLA COMMISSIONE

del 28 maggio 2014

**che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, per quanto concerne i principi e gli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive dei medicinali per uso umano**

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

vista la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano <sup>(1)</sup>, in particolare l'articolo 47, terzo comma,

considerando quanto segue:

- (1) Tutte le sostanze attive fabbricate nell'Unione, comprese quelle destinate all'esportazione, dovrebbero essere fabbricate in conformità ai principi e agli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive, attualmente contenuti negli orientamenti tecnici sulla fabbricazione di sostanze attive pubblicati dalla Commissione. È necessario che i principi e gli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive siano stabiliti in un atto giuridicamente vincolante.
- (2) Al fine di promuovere l'uso di norme armonizzate a livello mondiale, è opportuno che i principi e gli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive siano stabiliti in linea con gli orientamenti sulle sostanze attive definiti dalla conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano.
- (3) I principi e gli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive dovrebbero essere definiti per quanto riguarda ogni aspetto, operazione e processo che risulti fondamentale ai fini della determinazione della qualità delle sostanze attive, ad esempio in materia di gestione della qualità, personale, locali e attrezzature, documentazione, gestione dei materiali, produzione, controlli di qualità nel corso della fabbricazione, imballaggio, etichettatura, controlli di laboratorio, resi, reclami e richiami, subappalto e riconfezionamento. Per garantire il rispetto di tali principi e orientamenti, i fabbricanti di sostanze attive dovrebbero essere tenuti a istituire e ad attuare un sistema efficace di gestione della qualità di tali sostanze.
- (4) Personale operante in condizioni insalubri, che indossi abbigliamento inadeguato o che svolga attività potenzialmente contaminanti nell'area di fabbricazione può compromettere la qualità della sostanza attiva. Ciò andrebbe evitato mediante pratiche igienico-sanitarie consone alle operazioni di fabbricazione svolte. Queste pratiche dovrebbero essere previste nel sistema di gestione della qualità istituito dal fabbricante della sostanza attiva.
- (5) Per garantire una qualità adeguata della sostanza attiva, è necessario ridurre al minimo la potenziale contaminazione e la contaminazione incrociata imponendo l'uso di impianti, processi di produzione e contenitori appositamente progettati e prescrivendo inoltre adeguati controlli della contaminazione.

<sup>(1)</sup> GUL 311 del 28.11.2001, pag. 67.

- (6) È particolarmente importante prevenire la contaminazione incrociata nella produzione di sostanze attive nocive per la salute umana. La contaminazione di altri prodotti dovuta a sostanze attive altamente sensibilizzanti potrebbe costituire una grave minaccia per la salute pubblica in quanto molto spesso l'esposizione a tali sostanze determina lo sviluppo di reazioni di ipersensibilità e allergiche. Per questo motivo, la fabbricazione di tali sostanze attive dovrebbe essere consentita unicamente in aree di produzione separate. L'impiego di aree di produzione separate può essere necessario anche per la produzione di sostanze attive potenzialmente nocive per la salute umana a causa della loro potenza o della loro natura infettiva o tossica. Nel caso di tali sostanze il fabbricante dovrebbe effettuare una valutazione dei rischi per la salute umana e della necessità di aree di produzione separate.
- (7) Per agevolare la tracciabilità, l'individuazione e la risoluzione dei potenziali problemi di qualità e per verificare la conformità alle buone prassi di fabbricazione, il fabbricante dovrebbe conservare le registrazioni scritte dettagliate di tutti i processi di fabbricazione delle sostanze attive da lui eseguiti, compresi gli scostamenti da tali processi.
- (8) Per garantire livelli di qualità, sicurezza ed efficacia adeguati dei medicinali e per tutelare la salute pubblica, i fabbricanti di una sostanza attiva dovrebbero comunicare senza indugio ai fabbricanti di medicinali che impiegano tale sostanza attiva ogni eventuale modifica suscettibile di incidere sulla qualità di tale sostanza.
- (9) È necessario disporre di procedure adeguate che consentano di registrare e di esaminare i reclami attinenti alla qualità e di effettuare i richiami di prodotti in modo da affrontare con rapidità problemi inerenti alla qualità e da eliminare dal mercato le sostanze attive che non soddisfano i requisiti di qualità o costituiscono una grave minaccia per la salute pubblica.
- (10) Nel caso in cui il fabbricante della sostanza attiva affidi una parte qualsiasi della fabbricazione a un altro soggetto, è importante chiarire per iscritto le responsabilità di tale altro soggetto relativamente al rispetto delle buone prassi di fabbricazione e delle misure di qualità.
- (11) È necessario applicare buone prassi di fabbricazione al processo di riconfezionamento e rietichettatura per evitare l'errata etichettatura o la contaminazione delle sostanze attive nel corso del processo,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

#### *Articolo 1*

### **Campo di applicazione**

Il presente regolamento stabilisce i principi e gli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive dei medicinali per uso umano, comprese le sostanze attive destinate all'esportazione.

#### *Articolo 2*

### **Definizioni**

Ai fini del presente regolamento si intende per:

- 1) «fabbricazione»: qualsiasi operazione completa o parziale di ricevimento dei materiali, produzione, imballaggio, riconfezionamento, etichettatura, rietichettatura, controllo di qualità o rilascio di sostanze attive, nonché i relativi controlli;
- 2) «materiale di partenza per sostanze attive»: ogni sostanza a partire dalla quale viene fabbricata o estratta una sostanza attiva;
- 3) «intermedio di sostanze attive»: sostanza ottenuta durante la produzione di una sostanza attiva e destinata ad ulteriore trasformazione;
- 4) «materia prima»: tutte le sostanze, tutti i reagenti o tutti i solventi destinati a essere impiegati nella produzione di una sostanza attiva e a partire dai quali la sostanza attiva non è direttamente fabbricata o estratta.

*Articolo 3***Gestione della qualità**

1. Il fabbricante di sostanze attive («il fabbricante») definisce, documenta e attua un sistema efficace per gestire la qualità di tali sostanze durante le operazioni di fabbricazione che il fabbricante medesimo effettua («il processo di fabbricazione»). Il sistema prevede la partecipazione attiva dei dirigenti e del personale addetto alla fabbricazione.

Il sistema garantisce la conformità delle sostanze attive alle rispettive specifiche di qualità e purezza stabilite conformemente all'articolo 12, paragrafo 1.

Il sistema comprende la gestione dei rischi per la qualità.

2. Il fabbricante designa un'unità qualità, indipendente dall'unità di produzione: essa è responsabile dell'assicurazione della qualità e del controllo di qualità.

3. Il fabbricante effettua periodicamente audit interni e dà seguito ai relativi risultati.

*Articolo 4***Personale**

1. Il fabbricante garantisce l'adeguatezza numerica dell'organico in possesso delle qualifiche necessarie, acquisite attraverso l'istruzione, la formazione o l'esperienza, per l'esecuzione e il controllo della fabbricazione delle sostanze attive.

2. Il personale segue buone norme igienico-sanitarie nell'area di fabbricazione. Il personale non ha accesso all'area di fabbricazione se:

- a) è affetto da una malattia infettiva o presenta lesioni o altre condizioni dermatologiche in sedi esposte che potrebbero incidere negativamente sulla qualità e sulla purezza della sostanza attiva;
- b) indossa indumenti che sono visibilmente sporchi o non proteggono la sostanza attiva dalla potenziale contaminazione derivante dal personale o non proteggono il personale dall'esposizione a sostanze attive potenzialmente nocive per la salute umana;
- c) al momento dell'ingresso nell'area di fabbricazione sta svolgendo attività che potrebbero contaminare o comunque compromettere la qualità della sostanza attiva.

*Articolo 5***Edifici e impianti**

1. L'ubicazione, la progettazione e la costruzione degli edifici e degli impianti utilizzati nella fabbricazione di sostanze attive è adeguata alle operazioni previste e facilita la pulizia e la manutenzione tenuto conto del tipo e della fase di fabbricazione per cui e durante cui gli edifici e gli impianti sono utilizzati.

Gli impianti e il flusso di personale e materiali all'interno degli impianti sono concepiti in modo da garantire che le diverse sostanze e i diversi materiali vengano tenuti separati e non si contaminino reciprocamente.

2. Gli edifici sono sottoposti a una corretta manutenzione e riparazione e mantenuti in buono stato di pulizia.

3. Le sostanze attive altamente sensibilizzanti sono prodotte in aree di produzione separate.

Nello svolgimento delle operazioni di produzione il fabbricante valuta la necessità di aree di produzione separate per altre sostanze attive potenzialmente nocive per la salute umana a causa della loro potenza o della loro natura infettiva o tossica. La valutazione riguarda il rischio che tali sostanze attive rappresentano per la salute umana tenendo conto della potenza, tossicità, infettività della sostanza attiva e delle procedure di riduzione del rischio in essere. La valutazione è documentata per iscritto.

Qualora la valutazione dimostri l'esistenza di un rischio di effetti nocivi per la salute umana, la sostanza attiva è prodotta in aree di produzione separate.

### Articolo 6

#### Attrezzature

1. La progettazione, le dimensioni e l'ubicazione delle attrezzature utilizzate nella fabbricazione di sostanze attive sono adeguate rispetto all'impiego previsto, alla pulizia, alla manutenzione e, se del caso, all'igienizzazione.

Per costruzione e funzionamento le attrezzature sono tali che le superfici che vengono a contatto con materie prime, con materiali di partenza per sostanze attive, con intermedi di sostanze attive o con sostanze attive non alterano la qualità delle materie prime, dei materiali di partenza per sostanze attive, degli intermedi di sostanze attive o delle sostanze attive tanto da renderli non più conformi alle specifiche stabilite a norma dell'articolo 12, paragrafo 1.

2. Il fabbricante stabilisce per iscritto le procedure per la pulizia delle attrezzature e la successiva verifica della loro idoneità a essere utilizzate nel processo di fabbricazione.

3. Le attrezzature di controllo, pesatura, misura, monitoraggio e prova fondamentali per garantire la qualità della sostanza attiva sono tarate secondo procedure scritte e un calendario stabilito.

### Articolo 7

#### Documentazione e registrazioni

1. Il fabbricante istituisce e aggiorna un sistema di documentazione e procedure scritte relative al processo di fabbricazione.

Tutti i documenti riguardanti il processo di fabbricazione sono preparati, rivisti, approvati e distribuiti conformemente a procedure scritte.

Il fabbricante conserva le registrazioni riguardanti almeno i seguenti elementi del processo di fabbricazione:

- 1) pulizia e uso delle attrezzature;
- 2) origine delle materie prime, dei materiali di partenza per sostanze attive e degli intermedi di sostanze attive;
- 3) controlli delle materie prime, dei materiali di partenza per sostanze attive e degli intermedi di sostanze attive;
- 4) impiego delle materie prime, dei materiali di partenza per sostanze attive e degli intermedi di sostanze attive;
- 5) etichettatura delle sostanze attive e dei materiali di imballaggio;
- 6) istruzioni generali di produzione;
- 7) produzione in lotti e controllo;
- 8) controlli di laboratorio.

La pubblicazione, la revisione, la sostituzione e la revoca dei documenti relativi al processo di fabbricazione sono soggette a controllo e viene tenuta traccia della loro revisione, sostituzione e revoca.

2. Tutte le attività attinenti alla qualità, svolte nel corso del processo di produzione, sono registrate all'atto del loro espletamento. Eventuali scostamenti dalle procedure scritte di cui all'articolo 7, paragrafo 1, sono documentati e spiegati. Gli scostamenti che incidono sulla qualità della sostanza attiva o che impediscono alla sostanza attiva di soddisfare le specifiche di cui all'articolo 12, paragrafo 1, sono oggetto di indagine; l'indagine e le relative conclusioni sono documentate.

3. Al termine delle operazioni di produzione e di controllo il fabbricante conserva tutte le registrazioni relative alla produzione e ai controlli per almeno un anno dalla data di scadenza del lotto. Nel caso di una sostanza attiva con date di *re-test*, il fabbricante conserva le registrazioni per almeno tre anni dall'avvenuta immissione in commercio dell'intero lotto.

### Articolo 8

#### Gestione dei materiali

1. Il fabbricante dispone di procedure scritte atte a garantire la qualità dei materiali in entrata. Esse riguardano i seguenti elementi:

- 1) ricezione;
- 2) identificazione;

- 3) quarantena;
  - 4) conservazione;
  - 5) manipolazione;
  - 6) campionamento;
  - 7) prove;
  - 8) approvazione;
  - 9) respingimento.
2. Il fabbricante dispone di un sistema atto a valutare i fornitori di materiali critici.

#### *Articolo 9*

### **Produzione e controllo in fase di fabbricazione**

1. Le operazioni di produzione sono soggette a controlli per monitorare e adattare il processo di produzione o per verificare la conformità della sostanza attiva alle specifiche di qualità e purezza di cui all'articolo 12, paragrafo 1. Le operazioni di produzione fondamentali per garantire la conformità della sostanza attiva alle specifiche di qualità di cui all'articolo 12, paragrafo 1, sono eseguite sotto la sorveglianza visiva di personale qualificato o sono oggetto di un controllo equivalente.
2. La pesatura e la misurazione delle materie prime e dei materiali di partenza per sostanze attive sono accurate e sono effettuate in modo da non incidere sulla loro idoneità all'uso.
3. Le operazioni di produzione, compresa ogni operazione successiva alla purificazione degli intermedi di sostanze attive o della sostanza attiva, sono condotte in modo da prevenire la contaminazione, a opera di altri materiali, delle materie prime, dei materiali di partenza per sostanze attive, degli intermedi di sostanze attive e delle sostanze attive.

#### *Articolo 10*

### **Imballaggio ed etichettatura**

1. I contenitori forniscono una protezione adeguata dal deterioramento o dalla contaminazione della sostanza attiva dal momento in cui la sostanza attiva è imballata fino al momento in cui viene utilizzata per la fabbricazione di medicinali.
2. La conservazione, la stampa e l'utilizzo di etichette sull'imballaggio delle sostanze attive sono sottoposti a controllo. Le etichette contengono le informazioni necessarie a garantire la qualità della sostanza attiva.

#### *Articolo 11*

### **Immissione in commercio**

Una sostanza attiva può essere immessa in commercio solo una volta che sia stata destinata alla vendita dall'unità qualità.

#### *Articolo 12*

### **Controlli di laboratorio**

1. Il fabbricante stabilisce le specifiche di qualità e purezza per le sostanze attive che fabbrica e per le materie prime, i materiali di partenza per sostanze attive e gli intermedi di sostanze attive utilizzati in tale processo.
2. Per la verifica della conformità alle specifiche di cui al paragrafo 1 sono effettuate prove di laboratorio.

Per ciascun lotto di sostanza attiva il fabbricante rilascia certificati di analisi su richiesta:

- a) delle autorità competenti di uno Stato membro;
- b) dei fabbricanti di sostanze attive che vengono riforniti direttamente o indirettamente della sostanza attiva in vista di un'ulteriore trasformazione, dell'imballaggio, del riconfezionamento, dell'etichettatura o rietichettatura della sostanza attiva;

- c) dei distributori e degli intermediari di sostanze attive;
  - d) dei fabbricanti di medicinali che vengono riforniti direttamente o indirettamente della sostanza attiva.
3. Il fabbricante effettua il monitoraggio della stabilità della sostanza attiva attraverso studi di stabilità. Le date di scadenza o di *re-test* delle sostanze attive sono stabilite sulla base di una valutazione dei dati desunti dagli studi di stabilità. Campioni opportunamente identificati della sostanza attiva sono conservati secondo un piano di campionamento elaborato sulla base del periodo di stabilità della sostanza attiva.

#### *Articolo 13*

#### **Convalida**

Il fabbricante istituisce e attua una politica di convalida dei processi e delle procedure fondamentali a garantire che la sostanza attiva soddisfi le specifiche di qualità e di purezza stabilite a norma dell'articolo 12, paragrafo 1.

#### *Articolo 14*

#### **Controllo delle modifiche**

1. Prima di introdurre modifiche del processo di fabbricazione suscettibili di incidere sulla produzione e sul controllo della sostanza attiva il fabbricante ne valuta il potenziale impatto sulla qualità della sostanza attiva stessa.
2. Non vengono introdotte modifiche del processo di fabbricazione che incidono negativamente sulla qualità della sostanza attiva.
3. Il fabbricante di una sostanza attiva notifica senza indugio ogni modifica del processo di fabbricazione suscettibile di incidere sulla qualità della sostanza attiva ai fabbricanti di medicinali cui fornisce la sostanza attiva.

#### *Articolo 15*

#### **Respinti e resi**

1. I lotti delle sostanze attive e degli intermedi di sostanze attive non conformi alle specifiche stabilite a norma dell'articolo 12, paragrafo 1 sono respinti, etichettati come tali e posti in quarantena.
2. Il fabbricante che ricondiziona o rilavora i lotti respinti di una sostanza attiva non conformi alle specifiche o che recupera le materie prime e i solventi per un reimpiego nel processo di fabbricazione segue le procedure stabilite a norma dell'articolo 7, paragrafo 1, ed effettua gli opportuni controlli per garantire che:
  - a) la sostanza attiva ricondizionata o rilavorata soddisfi le specifiche di qualità stabilite a norma dell'articolo 12, paragrafo 1;
  - b) le materie prime e i solventi recuperati siano adeguati all'uso previsto nel processo di fabbricazione.
3. Le sostanze attive rese sono identificate come tali e poste in quarantena.

#### *Articolo 16*

#### **Reclami e richiami**

1. Il fabbricante registra ed esamina tutti i reclami attinenti alla qualità.
2. Il fabbricante stabilisce procedure per il richiamo di sostanze attive dal mercato.
3. Nel caso in cui la sostanza attiva richiamata costituisca una grave minaccia per la salute pubblica, il fabbricante informa senza indugio le autorità competenti.

*Articolo 17***Produzione a contratto**

1. Un'operazione di fabbricazione o un'operazione ad essa collegata, destinata a essere eseguita da un altro soggetto («il produttore a contratto») per conto del fabbricante della sostanza attiva, è oggetto di un contratto scritto.

Il contratto definisce chiaramente le responsabilità del produttore a contratto per quanto concerne le buone prassi di fabbricazione.

2. Il fabbricante della sostanza attiva controlla che le operazioni eseguite dal produttore a contratto siano conformi alle buone prassi di fabbricazione.

3. Un'operazione di fabbricazione o un'operazione ad essa collegata, affidata a un produttore a contratto, non può essere subappaltata a terzi senza il consenso scritto del fabbricante della sostanza attiva.

*Articolo 18***Riconfezionamento**

Il fabbricante, qualora riconfezioni la sostanza attiva in un contenitore che differisce da quello originario per quanto riguarda il volume, il materiale di cui è fatto o l'opacità alla luce, conduce studi di stabilità della sostanza attiva e sulla base di tali studi stabilisce una data di scadenza o di *re-test* per tale sostanza.

*Articolo 19***Entrata in vigore**

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso si applica a decorrere dal 25 maggio 2015.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 28 maggio 2014

*Per la Commissione*  
*Il presidente*  
José Manuel BARROSO