

DIRECTIVE

DIRECTIVA (UE) 2017/1572 A COMISIEI

din 15 septembrie 2017

de completare a Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului în ceea ce privește principiile și orientările vizând buna practică de fabricație a medicamentelor 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 Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman ⁽¹⁾, în special articolul 47 primul paragraf,

întrucât:

- (1) Directiva 2003/94/CE a Comisiei ⁽²⁾ se aplică atât medicamentelor de uz uman, cât și medicamentelor experimentale de uz uman.
- (2) În conformitate cu articolul 63 alineatul (1) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽³⁾, Comisia este împuternicită să adopte un act delegat de stabilire a principiilor privind buna practică de fabricație a medicamentelor experimentale de uz uman. Prin urmare, este necesar ca dispozițiile Directivei 2003/94/CE să fie adaptate prin eliminarea trimiterilor la medicamentele experimentale de uz uman.
- (3) Definiția conceptului de „sistem de calitate farmaceutică”, precum și o anumită terminologie ar trebui să fie actualizate pentru a reflecta evoluțiile internaționale sau utilizarea efectivă a acestei terminologii de către inspecții și producători.
- (4) Toate medicamentele de uz uman fabricate sau importate în Uniune, inclusiv medicamentele destinate exportului, ar trebui să fie fabricate în conformitate cu principiile și cu orientările vizând buna practică de fabricație. Totuși, pentru ca producătorul să fie în măsură să respecte aceste principii și orientări, este necesară o cooperare între producător și titularul autorizației de introducere pe piață, în cazul în care aceștia constituie entități juridice diferite. Obligațiile reciproce ale producătorului și ale titularului autorizației de introducere pe piață ar trebui să fie definite în cadrul unui acord tehnic între aceștia.
- (5) Producătorul de medicamente trebuie să se asigure că acestea sunt potrivite pentru utilizarea căreia îi sunt destinate, că sunt în conformitate cu cerințele autorizației de introducere pe piață și că nu pun pacienții în pericol din cauza unei calități necorespunzătoare. Pentru a atinge acest obiectiv de calitate în mod fiabil, producătorul trebuie să pună în aplicare un sistem de calitate farmaceutică conceput în mod cuprinzător și aplicat în mod corect, incluzând buna practică de fabricație și gestionarea riscurilor în materie de calitate.
- (6) Pentru a asigura conformitatea cu principiile și cu orientările vizând buna practică de fabricație, este necesar să se stabilească dispoziții detaliate privind inspecțiile efectuate de autoritățile competente și anumite obligații ale producătorului.
- (7) Este necesar să se garanteze că toate medicamentele disponibile pe teritoriul UE respectă aceleași standarde de calitate și, prin urmare, că medicamentele importate în Uniune sunt fabricate potrivit unor standarde cel puțin echivalente cu standardele privind buna practică de fabricație stabilite în Uniune.

⁽¹⁾ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

⁽²⁾ Directiva 2003/94/CE a Comisiei din 8 octombrie 2003 de stabilire a principiilor și orientărilor privind buna practică de fabricație cu privire la produsele medicamentoase de uz uman și medicamentele experimentale de uz uman (JO L 262, 14.10.2003, p. 22).

⁽³⁾ Regulamentul (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 aprilie 2014 privind studiile clinice intervenționale cu medicamente de uz uman și de abrogare a Directivei 2001/20/CE (JO L 158, 27.5.2014, p. 1).

- (8) Pentru a asigura aplicarea coerentă a principiilor vizând buna practică de fabricație, producătorii de medicamente de uz uman și inspectorii ar trebui să țină cont de orientările menționate la articolul 47 al doilea paragraf din Directiva 2001/83/CE. Totuși, în cazul medicamentelor pentru terapie avansată, ar trebui să se aplice orientarea menționată la articolul 5 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 ⁽¹⁾. Ar trebui să fie elaborate principii și orientări vizând buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman în ceea ce privește gestionarea calității, personalul, sediile și echipamentele, documentația, producția, controlul calității, operațiunile externalizate, reclamațiile, rechemarea produselor și autoinspecțiile. În ceea ce privește medicamentele pentru terapie avansată, aceste principii și orientări ar trebui să fie adaptate la caracteristicile specifice ale produselor respective, în conformitate cu abordarea bazată pe riscuri.
- (9) Dat fiind faptul că numeroase dispoziții ale Directivei 2003/94/CE trebuie să fie modificate, respectiva directivă ar trebui să fie abrogată, din motive de claritate.
- (10) Măsurile prevăzute în prezenta directivă sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru medicamente de uz uman,

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

Articolul 1

Obiect

Prezenta directivă stabilește principiile și orientările vizând buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman, pentru fabricarea sau importul cărora este necesară autorizația menționată la articolul 40 din Directiva 2001/83/CE.

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentei directive, se aplică următoarele definiții:

1. „producător” înseamnă orice persoană care desfășoară activități pentru care este necesară autorizația menționată la articolul 40 alineatele (1) și (3) din Directiva 2001/83/CE;
2. „sistem de calitate farmaceutică” înseamnă totalitatea măsurilor organizatorice luate pentru a garanta că medicamentele au calitatea corespunzătoare destinației lor;
3. „bună practică de fabricație” înseamnă acea parte a asigurării calității care garantează că medicamentele sunt produse, importate și controlate în mod constant în conformitate cu standardele de calitate corespunzătoare destinației lor.

Articolul 3

Inspecții

(1) Prin intermediul inspecțiilor repetate menționate la articolul 111 alineatul (1a) din Directiva 2001/83/CE, statele membre se asigură că producătorii autorizați în conformitate cu articolul 40 alineatele (1) și (3) din Directiva 2001/83/CE respectă principiile și orientările privind buna practică de fabricație stabilite de prezenta directivă.

Statele membre iau de asemenea în considerare culegerea, publicată de Comisie, a procedurilor Uniunii privind inspecțiile și schimbul de informații.

(2) La interpretarea principiilor și a orientărilor vizând buna practică de fabricație, producătorii și autoritățile competente țin cont de orientările detaliate menționate la articolul 47 al doilea paragraf din Directiva 2001/83/CE. În cazul medicamentelor pentru terapie avansată, se țin cont de orientările privind buna practică de fabricație specifice medicamentelor pentru terapie avansată menționate la articolul 5 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 privind medicamentele pentru terapie avansată.

⁽¹⁾ Regulamentul (CE) nr. 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 (JO L 324, 10.12.2007, p. 121).

(3) Statele membre stabilesc și pun în aplicare, în cadrul serviciilor lor de inspecție, un sistem de calitate conceput în mod corespunzător care trebuie să fie respectat de personalul și de conducerea serviciilor de inspecție. Sistemul de calitate este actualizat, după caz.

Articolul 4

Conformitatea cu buna practică de fabricație

(1) Statele membre se asigură că operațiunile de fabricație sunt efectuate de către producători în conformitate cu buna practică de fabricație și cu autorizația de fabricație. Această dispoziție se aplică, de asemenea, medicamentelor destinate în exclusivitate exportului.

(2) În ceea ce privește medicamentele importate din țări terțe, statele membre se asigură că produsele au fost fabricate potrivit unor standarde cel puțin echivalente cu standardele privind buna practică de fabricație stabilite în Uniune și că aceste produse au fost fabricate de producători autorizați legal în acest scop.

Articolul 5

Conformitatea cu autorizația de introducere pe piață

(1) Statele membre se asigură că toate operațiunile de fabricație sau de import de medicamente care fac obiectul unei autorizații de introducere pe piață sunt efectuate de către producători în conformitate cu informațiile furnizate în cererea de autorizație de introducere pe piață.

(2) Statele membre îl obligă pe producător să își reevalueze în mod periodic metodele de fabricație, în funcție de progresele științifice și tehnice.

Dacă este necesară o modificare a dosarului autorizației de introducere pe piață, această modificare are loc prin mecanismele stabilite în conformitate cu articolul 23b din Directiva 2001/83/CE.

Articolul 6

Sistemul de calitate farmaceutică

Statele membre se asigură că producătorii stabilesc, pun în practică și mențin un sistem eficace de calitate farmaceutică, care implică participarea activă a conducerii de nivel superior și a personalului diverselor servicii în cauză.

Articolul 7

Personalul

(1) Producătorul este obligat să dispună, în fiecare unitate de producție sau de import, de personal în număr suficient, competent și calificat în mod corespunzător, pentru a atinge obiectivul sistemului de calitate farmaceutică.

(2) Sarcinile personalului de conducere și de supraveghere responsabil pentru instituirea și aplicarea bunei practici de fabricație, inclusiv cele ale persoanelor calificate menționate la articolul 48 din Directiva 2001/83/CE, sunt stabilite în fișele postului. Relațiile de subordonare ierarhică sunt stabilite în organigramă. Organigramele și fișele postului se aprobă în conformitate cu procedurile interne ale producătorului.

(3) Personalul menționat la alineatul (2) este investit cu suficientă autoritate pentru a se achita de sarcinile sale în mod corespunzător.

(4) Personalul beneficiază de formare profesională inițială și continuă, a cărei eficacitate este verificată și care se referă în special la teoria și la aplicarea conceptelor de asigurare a calității și de bună practică de fabricație.

(5) Se stabilesc și se respectă programe de igienă adaptate activităților care urmează să fie efectuate. Aceste programe includ în special procedurile referitoare la sănătatea, la practicile de igienă și la îmbrăcămintea personalului.

*Articolul 8***Spațiile și echipamentul**

- (1) În ceea ce privește incintele și echipamentele de fabricație, producătorul este obligat să se asigure că acestea sunt amplasate, concepute, construite, adaptate și întreținute în așa fel încât să corespundă destinației prevăzute.
- (2) Statele membre solicită ca incintele și echipamentele de fabricație să fie dispuse, concepute și exploatate în așa fel încât să reducă la minimum riscul de eroare și să permită o curățare și o întreținere eficace, pentru a se evita contaminarea, contaminarea încrucișată și, în general, orice efecte adverse asupra calității produsului.
- (3) Incintele și echipamentele care urmează să fie utilizate la operațiile de fabricație sau de import și care sunt decisive pentru calitatea produselor sunt supuse condițiilor și validării corespunzătoare.

*Articolul 9***Documentația**

- (1) Producătorul este obligat să instituie și să mențină un sistem de documentație bazat pe specificații, formule de fabricație, instrucțiuni de prelucrare și ambalare, proceduri și evidențe care cuprind diversele operații de fabricație efectuate. Sistemul de documentare asigură calitatea și integritatea datelor. Documentele sunt clare, fără greșeli și sunt ținute la zi. Producătorul dispune de proceduri prestabilite pentru operațiunile și condițiile generale de fabricație, precum și de documente specifice privind fabricația fiecărui lot. Acest set de documente permite trasarea istoricului fabricației fiecărui lot.

Producătorul este obligat să păstreze documentația referitoare la loturi timp de cel puțin un an după data de expirare a loturilor la care se referă sau timp de cel puțin cinci ani după certificarea menționată la articolul 51 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, în cazul în care această perioadă este mai mare.

- (2) Atunci când se utilizează sisteme electronice, fotografice sau alte sisteme de prelucrare a datelor în locul documentelor scrise, producătorul trebuie să valideze în primul rând aceste sisteme, demonstrând că datele vor fi stocate în mod corespunzător pe durata avută în vedere. Datele stocate cu ajutorul acestor sisteme sunt puse la dispoziție rapid în formă lizibilă și sunt furnizate autorităților competente, la cerere. Datele stocate pe suport electronic sunt protejate împotriva accesului ilegal, a pierderii sau a deteriorării cu ajutorul unor tehnici precum realizarea unor copii de rezervă și transferul pe un alt sistem de stocare, iar piste de audit sunt ținute la zi.

*Articolul 10***Producția**

- (1) Statele membre se asigură că producătorii efectuează diferitele operațiuni de producție în conformitate cu instrucțiunile și procedurile prestabilite și cu buna practică de fabricație. Producătorul pune la dispoziție resurse suficiente și adaptate pentru efectuarea controalelor în cursul procesului de fabricație. Toate abaterile de la procedee și toate defectele produselor sunt documentate și investigate în profunzime.
- (2) Producătorii sunt obligați să ia măsuri tehnice și organizatorice adecvate pentru a evita contaminarea încrucișată și amestecarea produselor.
- (3) Toate procedeele de fabricație noi ale unui medicament și toate modificările importante ale unui procedeu de fabricație existent sunt validate. Fazele critice ale procedeele de fabricație sunt revalidate periodic.

*Articolul 11***Controlul calității**

- (1) Producătorul este obligat să stabilească și să mențină un sistem de control al calității, aflat sub autoritatea unei persoane care dispune de calificările necesare și este independentă de producție.

Persoana respectivă are la dispoziție sau are acces la unul sau mai multe laboratoare de control al calității, cu personalul și dotările adecvate pentru a efectua examinările și verificările necesare ale materiilor de bază și ale materialelor de ambalare, precum și testarea produselor intermediare și a medicamentelor finite.

(2) În cazul medicamentelor, inclusiv al celor importate din țări terțe, pot fi utilizate laboratoare pe bază de contract, în cazul în care acestea sunt autorizate în conformitate cu articolul 12 din prezenta directivă și cu articolul 20 litera (b) din Directiva 2001/83/CE.

(3) În timpul controlului final al medicamentului finit, înainte ca el să fie lansat pentru vânzare sau distribuție, sistemul de control al calității ține cont, în plus față de rezultatele analitice, de informații esențiale precum condițiile de producție, rezultatele controalelor din timpul fabricației, examinarea documentelor de fabricație și conformitatea produsului cu specificațiile corespunzătoare, inclusiv de ambalajul final finit.

(4) Se păstrează mostre din fiecare lot de medicamente finite timp de cel puțin un an după data expirării.

Mostrele materiilor de bază, altele decât solvenții, gazele sau apa, utilizate în procesul de fabricație se păstrează timp de cel puțin doi ani după lansarea produsului. Această perioadă poate fi redusă în cazul în care perioada de stabilitate a materialului, indicată în specificația corespunzătoare, este mai scurtă. Toate aceste mostre sunt ținute în permanență la dispoziția autorităților competente.

Prin înțelegere cu autoritatea competentă, pot fi stabilite și alte condiții privind eșantionarea și păstrarea materiilor de bază și a anumitor produse fabricate individual sau în cantități mici, sau atunci când depozitarea lor poate pune probleme deosebite.

Articolul 12

Operațiunile externalizate

(1) Statele membre dispun ca orice operațiune de fabricație sau de import sau orice operațiune aferentă fabricației ori importului care este externalizată să facă obiectul unui contract scris.

(2) Contractul definește în mod clar responsabilitățile fiecăreia dintre părți și, în special, respectarea bunei practici de fabricație de urmat de către contractant, precum și modul în care persoana calificată menționată la articolul 48 din Directiva 2001/83/CE, responsabilă de certificarea fiecărui lot, trebuie să își îndeplinească atribuțiile.

(3) Contractantul nu subcontractează nicio parte a activității care i-a fost încredințată pe bază de contract fără acordul scris al părții care atribuie contractul.

(4) Contractantul respectă principiile și orientările vizând buna practică de fabricație aplicabile operațiunilor în cauză stabilite în Uniune și se supune inspecțiilor efectuate de autoritățile competente în temeiul articolului 111 din Directiva 2001/83/CE.

Articolul 13

Reclamațiile și rechemarea produselor

(1) Statele membre se asigură că producătorii pun în aplicare un sistem de înregistrare și de analiză a reclamațiilor, precum și un sistem eficace de rechemare promptă și în orice moment a medicamentelor aflate în rețeaua de distribuție. Fiecare reclamație privind defectele este înregistrată și examinată de producător. Producătorul este obligat să informeze autoritatea competentă și, după caz, titularul autorizației de introducere pe piață cu privire la orice defect care poate conduce la rechemarea unui produs sau la limitarea anormală a ofertei și indică, pe cât posibil, țările de destinație.

(2) Orice rechemare este efectuată în conformitate cu cerințele menționate la articolul 123 din Directiva 2001/83/CE.

Articolul 14

Autoinspecția

Producătorul este obligat să efectueze autoinspecții repetate în cadrul sistemului de calitate farmaceutică pentru a urmări punerea în aplicare și respectarea bunei practici de fabricație și pentru a propune măsurile de remediere și/sau acțiunile preventive necesare. Producătorul ține evidența acestor autoinspecții și a măsurilor de remediere luate ulterior.

Articolul 15

Abrogarea Directivei 2003/94/CE

Directiva 2003/94/CE se abrogă după o perioadă de șase luni de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene* a avizului prevăzut la articolul 82 alineatul (3) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 sau de la 1 aprilie 2018, dacă această dată este ulterioară.

Trimiterile la directiva abrogată se interpretează ca trimiteri la prezenta directivă și la Regulamentul delegat (UE) 2017/1569 al Comisiei ⁽¹⁾ și se citesc în conformitate cu tabelul de corespondență din anexă.

Articolul 16

Transpunerea

(1) Statele membre adoptă și publică, până la 31 martie 2018 cel târziu, actele cu putere de lege și actele administrative necesare pentru a se conforma prezentei directive. Statele membre comunică de îndată Comisiei textul actelor respective.

Ele aplică aceste acte după o perioadă de șase luni de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene* a avizului prevăzut la articolul 82 alineatul (3) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 sau de la 1 aprilie 2018, dacă această dată este ulterioară.

Atunci când statele membre adoptă actele respective, ele trebuie să conțină o trimitere la prezenta directivă sau să fie însoțite de o astfel de trimitere la data publicării lor oficiale. Statele membre stabilesc modalitatea de efectuare a acestei trimiteri.

(2) Statele membre comunică Comisiei textul principalelor dispoziții de drept intern pe care le adoptă în domeniul reglementat de prezenta directivă.

Articolul 17

Intrarea în vigoare

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

Articolul 18

Destinatari

Prezenta directivă se adresează statelor membre.

Adoptată la Bruxelles, 15 septembrie 2017.

Pentru Comisie

Președintele

Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Regulamentul delegat (UE) 2017/1569 al Comisiei din 23 mai 2017 de completare a Regulamentului (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului prin precizarea principiilor și a orientărilor pentru buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman experimentale și a modalităților de realizare a inspecțiilor (a se vedea pagina 12 din prezentul Jurnal Oficial).

ANEXĂ

Tabel de corespondență

Directiva 2003/94/CE	Prezenta directivă	Regulamentul delegat (UE) 2017/1569 al Comisiei de completare a Regulamentului (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului prin precizarea principiilor și a orientărilor pentru buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman experimentale și a modalităților de realizare a inspecțiilor
Articolul 1	Articolul 1	Articolul 1
Articolul 2	Articolul 2	Articolul 2
Articolul 3	Articolul 3	—
Articolul 4	Articolul 4	Articolul 3
Articolul 5	Articolul 5	Articolul 4
Articolul 6	Articolul 6	Articolul 5 alineatul (1)
Articolul 7	Articolul 7	Articolul 6
Articolul 8	Articolul 8	Articolul 7
Articolul 9	Articolul 9	Articolul 8
Articolul 10	Articolul 10	Articolul 9
Articolul 11	Articolul 11	Articolul 10
Articolul 12	Articolul 12	Articolul 13
Articolul 13	Articolul 13	Articolul 14
Articolul 14	Articolul 14	Articolul 15
Articolul 15	—	—
Articolul 16	—	—
Articolul 17	—	—
Articolul 18	—	—
Articolul 19	—	—