

**Instrucțiuni de completare pentru declarația Persoanei Calificate privind conformitatea cu cerințele BPF pentru fabricația substanței active:  
"Model pentru declarația Persoanei Calificate"**

## 1. Introducere

Obiectivul acestor instrucțiuni și a modelului de declarație a Persoanei Calificate este de a sublinia importanța prezentării unei declarații valide, de a armoniza formatul pentru declarație, de a anticipa întrebările din timpul evaluării și de a îmbunătăți eficiența procesului de reglementare, inclusiv prelucrarea în timp util a solicitărilor relevante de reglementare.

Prin urmare, aplicanților li se solicită să utilizeze acest model, pentru a facilita validarea documentelor depuse și verificarea lor.<sup>1</sup>

Îndrumări privind prezentarea declarației Persoanei Calificate sunt menționate în *Ghidurile Comisiei Europene din 16.05.2013 privind detaliile pentru diferite categorii de variații*<sup>1</sup>.

În rezumat, se afirmă:

- Autorizațiile de comercializare necesită o declarație a Persoanei Calificate pentru confirmarea faptului că substanța activă a fost fabricată în conformitate cu cerințele de Bună Practică de Fabricație (BPF) pentru produse medicinale de uz veterinar, Partea II: Cerințe de Bază pentru Substanțele Active utilizate ca Materii Prime<sup>2</sup>.
- În afara cazului în care este acoperită de un acord, menționat la următorul punct, o declarație a Persoanei Calificate este solicitată pentru fiecare Deținător al Autorizației de Fabricație/Import (DAFI) din Spațiul Economic European (SEE), care utilizează substanța activă ca materie primă și/sau este responsabil pentru certificarea prin Persoana Calificată, a seriei de produs finit pentru produse medicinale veterinare.
- În cazul în care mai mult de un DAFI este implicat, în loc de prezentarea unor declarații multiple, poate fi acceptabil să se prezinte o singură declarație semnată de o singură Persoană Calificată - dacă declarația specifică clar faptul că:
  - este semnată în numele tuturor Persoanelor Calificate implicate;
  - aranjamentele sunt susținute printr-un acord tehnic;
  - Persoana Calificată care prezintă declarația, este cea identificată în acord, ca având responsabilitate specifică pentru conformitatea cu cerințele de BPF a producătorului (producătorilor) de substanță activă.
- În conformitate cu Articolul 50a(1) din Directiva 2001/82/EC<sup>4</sup>, fabricația include fabricația completă sau parțială, importul, divizarea, ambalarea sau prezentarea înainte de incorporarea sa într-un produs medicinal veterinar, incluzând re-ambalarea sau re-etichetarea, așa cum sunt efectuate de un distribuitor al unei materii prime (substanțe active).

DAFI (utilizând substanța activă ca materie primă și/sau locurile de certificare a seriei de către Persoana Calificată), ar trebui, în consecință, să acționeze pentru:

- Verificarea conformității BPF pentru fiecare producător autorizat de substanță activă, chiar dacă locul respectiv nu este utilizat în mod obișnuit.
- Definierea și înțelegerea deplină a lanțului de furnizare și verificarea faptului că substanța activă utilizată la fabricația produsului finit a fost furnizată prin acest lanț.
- În cazul în care DAFI nu este direct responsabil pentru auditul locului (locurilor) de fabricație, Persoana Calificată a DAFI ar trebui să se asigure de faptul că sunt în vigoare aranjamente/acorduri tehnice corespunzătoare cu companiile responsabile pentru astfel de audituri.

## **2. Baza pentru declarația Persoanei Calificate**

### **Audit**

Pentru produsele medicinale veterinare, declarația Persoanei Calificate ar trebui să se bazeze pe un audit efectuat la producătorii de substanță activă<sup>5</sup>. Este stabilită buna practică ca auditul să fie efectuat la locul de fabricație, și anume să fie un audit la fața locului<sup>6</sup>.

Auditurile ar trebui să fie efectuate de către sau în numele unui DAFI, de către o persoană (persoane) instruită (instruite) corespunzător și experimentată (experimentate), care pot fi contractanți de terță parte<sup>7</sup>.

Auditul nu poate fi înlocuit de certificate BPF de la o autoritate competentă relevantă<sup>8</sup>.

### **Scop**

Cerințele de bază pentru BPF pentru substanțele active utilizate ca materii prime<sup>2</sup> se aplică pentru fiecare domeniu, începând cu prima utilizare a materiei (materiilor) prime (așa cum este menționat în modulul de calitate/secțiunea de reglementare), pentru toate locurile de fabricație a substanței active, inclusiv locurile intermediare.

În cazul substanțelor active utilizate pentru produse medicinale biologice, ar trebui făcută o referire la volumul 4 din Ghidurile BPF, incluzând Anexa 5: "Fabricația produselor medicinale veterinare imunologice."

În cazul substanțelor active obținute prin sinteză chimică, este recunoscut faptul că detaliile referitoare la furnizorii anumitor materii prime pot fi confidențiale. Conformitatea acestora ar trebui evaluată indirect prin auditul sistemului de calitate al producătorului de substanță activă pentru materii prime.

## **3. Aplicabilitatea Declarației Persoanei Calificate**

Declarația Persoanei Calificate se aplică pentru toate produsele medicinale umane și veterinare.

Declarația Persoanei Calificate este cerută pentru a fi transmisă împreună cu toate solicitările pentru autorizații noi de comercializare, reînnoiri ale autorizației de

comercializare sau variații relevante pentru calitate, referitoare la schimbările (înlocuire sau adăugare) a producătorului unei materii prime și/sau pentru producătorii autorizați ai substanței active, produsului finit sau pentru locurile de import/certificarea seriei<sup>1</sup>. Acest lucru este independent de mijloacele prin care sunt îndeplinite cerințele pentru substanța activă - fie prin Certificatul EDQM de Conformitate (CEP), Dosarul Standard al Substanței Active (DSSA), sau detalii complete în documentație.

În cazul în care pe parcursul procedurii de reglementare (autorizare / reînnoire / variație) sunt introduse modificări ale locului, este necesară prezentarea unei noi declarații.

Declarația Persoanei Calificate nu este necesară în următoarele cazuri:

- (a) pentru sânge sau componente din sânge; acestea nu sunt produse medicinale și sunt supuse cerințelor Directivei 2002/98/EC<sup>10</sup>;
- (b) de la locurile DAFI care nu utilizează substanța activă ca materie primă, exemplu: locuri pentru ambalare, locurile pentru testarea controlului calității.

#### **4. Formatul pentru modelul declarației Persoanei Calificate**

Modelul atașat pentru declarația Persoanei Calificate prezintă mijloace corespunzătoare pentru confirmarea documentării că fabricația substanței active corespunde cu cerințele BPF.

Formatul pentru modelul declarației Persoanei Calificate cuprinde cinci părți (Părțile de la A până la E).

##### ***PARTEA A: Locurile de fabricație pentru substanța activă în cauză***

Ar trebui menționat numele substanței active.

Ar trebui menționate numele și adresa fiecărui loc de fabricație pentru fi înregistrat ca fiind implicat în fabricația substanței active, începând cu prima utilizare a materiei prime respective.

Ar trebui menționate toate locurile, inclusiv cele intermediare.

În cazul Certificatelor EDQM de Conformitate (CEP-uri), DAFI ar trebui să confirme pentru producătorul de substanță activă, numele și adresele tuturor locurilor implicate, inclusiv orice loc de fabricație intermediar, în cazul în care acestea nu sunt declarate explicit în CEP.

Operația/activitatea de fabricație pentru fiecare loc ar trebui să fie menționate, de exemplu: sinteză completă, sinteză intermediară, micronizare.

Adresa locului ar trebui să fie prezentată în detaliu, pentru a asigura faptul că locul de fabricație este adecvat, de exemplu: după caz, în adresă ar trebui incluse numerele clădirilor respective.

În cazul unui intermediar, care este utilizat el însuși ca substanță activă și care este susținut fie de un Dosar Standard al Substanței Active (DSSA), fie de un Certificat

EDQM de Conformitate (CEP), locurile de fabricație pentru acest intermediar ar trebui de asemenea, înregistrate în autorizația de comercializare și să fie subiectul unei declarații a Persoanei Calificate.

***PARTEA B: Deținătorul (deținătorii) Autorizației de Fabricație/Import (DAFI) pentru care se aplică această declarație a Persoanei Calificate***

Așa cum a fost menționat în partea introductivă, sunt necesare Declarații ale Persoanei Calificate pentru fiecare Deținător (deținători) ai Autorizației de Fabricație/Import (DAFI) din SEE (utilizând substanța activă ca materie primă și/sau certificarea seriei de către Persoana Calificată). În cazul în care mai mult de un DAFI este implicat, în loc de prezentarea unor declarații multiple, poate fi acceptabil să se prezinte o singură declarație semnată de o singură Persoană Calificată.

În această secțiune ar trebui enumerați toți DAFI relevanți, pentru care este aplicabilă Declarația Persoanei Calificate.

Ar trebui prezentate numele și adresa înregistrate pentru DAFI, numărul Autorizației de Fabricație/Import și activitatea de fabricație.

***PARTEA C: Baza declarației Persoanei Calificate***

Este de așteptat un audit la fața locului, iar acest lucru ar trebui să fie confirmat prin bifarea secțiunii (i).

În cazul în care accesul auditorului la locul de desfășurare a auditului este restricționat nejustificat sau nu este permis de către producătorul substanței active, ar trebui căutată o sursă alternativă, din motive de sănătate publică.

Cazurile excepționale, atunci când un audit la fața locului nu este practic, (de exemplu, substanțe active atipice<sup>11</sup>) sunt în afara domeniului de aplicare a modelului de declarație.

Un audit în afara locului de fabricație, la distanță sau bazat pe documente, poate fi justificat în ceea ce privește relația beneficiu-risc, dar acesta poate fi luat în considerare de la caz la caz.

În aceste cazuri, este de așteptat aplicarea unui sistem de calitate de către producătorii de substanța activă și produs finit. În principiu, astfel de controale trebuie să asigure încredere că substanța activă este adecvată scopului propus și nu va avea un impact negativ asupra siguranței și eficacității produsului medicinal. Este de așteptat ca Persoana Calificată să justifice controalele la fața locului, pe bază științifică și să înregistreze o evaluare a riscului pe o bază specifică a produsului.

Ghidurile specifice abordează situația substanțelor active non-tradiționale (sau atipice) și a ectoparazitidelor veterinare.

În aceste situații excepționale, Declarația Persoanei Calificate ar trebui susținută de:

- (a) justificarea evaluării conformității BPF în locul auditului la fața locului;

- (b) enumerarea documentelor care formează baza auditului în afara locului de fabricație, de exemplu: chestionare, revizie documente, certificare ISO 9000, rezultate ale testelor analitice și experiența istorică cu furnizorul respectiv, analiza riscului.

### **Secțiunea (ii) locuri auditate, auditori și data auditului**

Auditul substanței active fabricate la locul (locurile) de fabricație enumerate în PARTEA A poate fi completat fie de către DAFI sau de către o terță (terțe) parte (părți), ca de exemplu prestatorul (prestatorii) contractului, în numele DAFI, respectiv beneficiarul (beneficiarii) contractului.

Tabelul ar trebui completat cu numele și adresa DAFI, ca beneficiari de contract și organismul (organismele) de auditare, ca prestatori de contract. În cazul în care auditul este efectuat de către DAFI (sau reprezentantul corporației, din cadrul aceleiași grup de companii), coloana pentru organismul de auditare ar trebui să rămână necompletată.

Ar trebui menționat locul care a fost auditat (numele și adresa) și data efectuării auditului.

Auditorile pentru conformitate cu cerințele BPF a fiecărui loc menționat, ar trebui efectuate la intervale regulate, în mod normal la fiecare trei ani. Ar trebui prezentată o justificare atunci când data de la ultimul audit depășește această perioadă.

### **Secțiunea (iii) informații suplimentare**

Secțiunea (iii) se referă la informațiile suplimentare care pot fi anexate la declarația Persoanei Calificate pentru susținerea abordării bazate pe risc a producătorului, în stabilirea priorităților pentru programul său propriu de audit.

De exemplu, pot fi transmise rezultatele raportului (rapoartelor) de inspecție efectuate sau certificatul (certIFICATELE) BPF eliberate de către o autoritate competentă din SEE, parteneri ai Acordului de Recunoaștere Mutuală sau alte autorități recunoscute, împreună cu alte informații justificative.

Ar trebui prezentată o listă a documentelor relevante, în tabelul furnizat.

### ***PARTEA D: Declarația Persoanei Calificate***

Această secțiune cuprinde lista declarațiilor care formează declarația Persoanei Calificate.

Persoana Calificată care semnează declarația Persoanei Calificate confirmă faptul că aceste declarații sunt corecte și constituie baza pentru depunerea documentelor în cadrul unei proceduri de reglementare.

Declarațiile se referă la următoarele aspecte:

## **Responsabilitatea Persoanei Calificate**

Semnatarul confirmă faptul că, el sau ea este o Persoană Calificată autorizată cu responsabilități specifice pentru conformitatea cu cerințele BPF pentru producătorul de substanță activă și că rapoartele de audit și toate celelalte documente referitoare la declarația Persoanei Calificate vor fi puse la dispoziția autorităților competente, în vederea inspecției, dacă sunt solicitate.

## **Conformitatea cu cerințele BPF**

Semnatarul confirmă faptul că fabricația substanței active corespunde cu cerințele BPF, că aceasta se bazează pe un audit și că rezultatul auditului confirmă îndeplinirea cerințelor BPF.

## **Audit**

Semnatarul confirmă faptul că, în cazul unui audit (audituri) de terță parte, fiecare prestator de contract a fost evaluat și sunt în vigoare acorduri tehnice.

Semnatarul confirmă de asemenea, că în toate cazurile, auditurile au fost efectuate de către personal calificat și instruit corespunzător.

## **Responsabilități în cazul existenței mai multor DAFI:**

Semnatarul confirmă faptul că declarația este făcută în numele tuturor Persoanelor Calificate implicate ale DAFI relevante, specificate în Partea B și că este în vigoare o procedură documentată care definește responsabilitățile BPF și faptul că există acorduri tehnice între companiile implicate privind managementul responsabilităților BPF.

## ***PARTEA E: Numele și semnătura Persoanei Calificate responsabilă pentru această Declarație***

Declarația este semnată și sunt prezentate detaliile relevante privind Persoana Calificată (nume, funcție, nume/număr DAFI). Detaliile referitoare la Persoana Calificată ar trebui să fie în concordanță cu cele menționate în formularul de transmitere a informațiilor pentru procedura de reglementare respectivă și/sau cu Autorizația de Fabricație (după caz).

Modelul pentru declarația Persoanei Calificate permite introducerea unui număr de referință opțional.

Aplicanților li se reamintește faptul că, în conformitate cu prevederile Art. 45 din Directiva 2001/82/EC, deținătorii Autorizațiilor de Fabricație trebuie să aibă la dispoziție cel puțin o Persoană Calificată, cu sediul în SEE.

Prin urmare, declarațiile de la persoane angajate de către producători din țări terțe, inclusiv acelea cu sediul în țări partenere ai Acordului de Recunoaștere Mutuală, nu sunt acceptabile. Ultimele pot, furniza totuși, informații care să susțină declarația Persoanei Calificate – vezi PARTEA C (iii).

Referinte:

1. Guidelines of 16.05.2013 on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/2013\\_05\\_16\\_c2804\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/2013_05_16_c2804_en.pdf)

2 ENTR/F/2/AM/an D(2010) 3374, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part II:

Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials.

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2007\\_09\\_gmp\\_part2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2007_09_gmp_part2_en.pdf)

3 Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Consolidated version: 21/07/2011). [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83/2001\\_83\\_ec\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83/2001_83_ec_en.pdf)

4 Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products (Official Journal L 311, 28/11/2001 p. 1

- 66). (consolidated version : 18/7/2009).

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol5/dir\\_2001\\_82\\_cons2009/dir\\_2001\\_82\\_cons2009\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol5/dir_2001_82_cons2009/dir_2001_82_cons2009_en.pdf)

5 European Medicines Agency: Inspections: Q&A: Good Manufacturing Practice (GMP)

EU GMP guide part II Basic requirements for active substances used as starting materials: GMP compliance for active substances

Q1: How can GMP compliance for active substance manufacturers be demonstrated?

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000027.js\\_p&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.js_p&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca&jsenabled=true)

6 European Medicines Agency: Inspections: Q&A: Good Manufacturing Practice (GMP)

EU GMP guide part II Basic requirements for active substances used as starting materials: GMP compliance for active substances

Q3 Is it acceptable to perform a remote assessment based on, for example, questionnaires, review of documents, ISO 9000 certification, results of analytical testing and historical experience with the supplier? - H+V July 2006

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000027.js\\_p&mid=WC0b01ac05800296ca#section2](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.js_p&mid=WC0b01ac05800296ca#section2)

7 European Medicines Agency: Inspections: Q&A: Good Manufacturing Practice (GMP)

EU GMP guide part I Basic requirements for medicinal products: Chapter 5 Qualification of suppliers.

Q1 Is an audit performed by a third party acceptable?

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000027.js\\_p&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca&jenabled=true#section10](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.js_p&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca&jenabled=true#section10)

8 European Medicines Agency: Inspections: Q&A: Good Manufacturing Practice (GMP)

EU GMP guide part II Basic requirements for active substances used as starting materials: GMP compliance for active substances

Q2: Do I need to perform an audit of an active substance supplier if it has been inspected by an inspectorate from an EEA member state and a valid GMP certificate is available?

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000027.js\\_p&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca&jenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.js_p&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca&jenabled=true)

9 CHMP/ICH/425213/2011, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological / biological entities).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/06/WC500107636.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/06/WC500107636.pdf)

10 Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC (Official Journal L 33,

8/2/2003 p. 30 - 40).

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir\\_2002\\_98/dir\\_2002\\_98\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir_2002_98/dir_2002_98_en.pdf)

11 European Medicines Agency: Inspections: Q&A: Good Manufacturing Practice (GMP)

EU GMP guide part II Basic requirements for active substances used as starting materials: GMP compliance for active substances

Q6: The Notice to Applicants requires the submission of a declaration signed by the Qualified Person that the active substance used is manufactured in accordance with GMP.

The active substance in my product is widely used, but not normally as a pharmaceutical active substance, and I am having some difficulty in confirming compliance.

What should I do to furnish the required declaration?

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000027.js\\_p&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca&jenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.js_p&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca&jenabled=true)

12 ENTR/F/2/AM/an D(2010) 3374, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part II:

Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials, Chapter 1.2,

page 5. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2007\\_09\\_gmp\\_part2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2007_09_gmp_part2_en.pdf)

13 European Medicines Agency: Inspections: Mutual Recognition Agreements

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000248.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058005f8ac](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000248.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058005f8ac)