

**Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor
- ANSVSA - Normă din 13 mai 2020**

Norma sanitară veterinară privind stabilirea principiilor și liniilor directe referitoare la buna practică de fabricație pentru produsele medicinale veterinare, din 13.05.2020

În vigoare de la 03 iunie 2020

Consolidarea din data de 09 noiembrie 2022 are la bază publicarea din Monitorul Oficial, Partea I nr. 468 din 03 iunie 2020 și include modificările aduse prin următoarele acte: Ordin 48/2022; Ultimul amendament în 21 aprilie 2022.

CAPITOLUL I

Prevederi generale

Art. 1. - Prezenta normă sanitară veterinară stabilește principiile și liniile directe de bună practică de fabricație pentru produsele medicinale veterinare a căror fabricație necesită autorizarea în conformitate cu prevederile art. 88 din Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2018 privind produsele medicinale veterinare și de abrogare a Directivei 2001/82/CE.

Art. 2. - (1) Prezenta normă sanitară veterinară se aplică produselor medicinale veterinare definite la art. 4 pct. 1 din Regulamentul (UE) 2019/6.

(2) Prezenta normă sanitară veterinară stabilește, suplimentar față de prevederile Regulamentului (UE) 2019/6, următoarele definiții:

a) fabricant/importator de produse medicinale veterinare - orice deținător al autorizației de fabricație, în conformitate cu prevederile art. 88 din Regulamentul (UE) 2019/6;

b) persoană calificată - persoana definită în conformitate cu prevederile art. 97 din Regulamentul (UE) 2019/6;

c) asigurarea calității farmaceutice - suma totală a acțiunilor luate în scopul asigurării faptului că produsele medicinale veterinare au calitatea impusă de scopul utilizării lor;

d) buna practică de fabricație - acea parte din asigurarea calității care garantează că produsele sunt, în mod consecvent, realizate și controlate în acord cu standardele de calitate corespunzătoare pentru scopul utilizării lor;

e) inspector - persoana desemnată din direcția de specialitate din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor și/sau din cadrul Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar pentru efectuarea inspecțiilor de bună practică de fabricație la fabricanții de produse medicinale veterinare, în conformitate cu prevederile art. 51 alin. (4) din Ordonanța Guvernului nr. 42/2004 privind organizarea activității

sanitar-veterinare și pentru siguranța alimentelor, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 215/2004, cu modificările și completările ulterioare;

f) confiscare - scoaterea de la comercializare sau utilizare la animale, punerea sub restricții sanitar-veterinare și dirijarea pentru distrugere, după caz, a produselor medicinale veterinare care la controlul sanitar-veterinar sunt declarate necorespunzătoare pentru utilizarea la animale;

g) punere sub sechestru - procedura prin care autoritățile competente se asigură că produsele medicinale veterinare care fac obiectul controalelor oficiale nu sunt deplasate sau denaturate până la luarea unei decizii cu privire la destinația lor; această procedură include depozitarea de către operatori conform indicațiilor și sub controlul autorităților competente.

Art. 3. - (1) Prin intermediul inspecțiilor repetate, în conformitate cu prevederile art. 123 din Regulamentul (UE) 2019/6, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor se asigură că fabricanții respectă principiile și liniile directoare ale bunei practici de fabricație, stabilite de prezenta normă sanitară veterinară.

(2) Liniile directoare detaliate menționate la alin. (1) sunt prevăzute în Ghidul de bună practică de fabricație a produselor medicinale de uz uman și veterinar, publicat pe site-ul Comisiei Europene, la secțiunea produse medicinale, EudraLex - volumul 4.

(3) La fabricația produselor medicinale veterinare, fabricanții au obligația de a respecta prevederile în vigoare ale Ghidului european de bună practică de fabricație menționat la alin. (2).

Art. 4. - (1) Fabricanții trebuie să se asigure că operațiunile de fabricație sunt efectuate în conformitate cu buna practică de fabricație și cu autorizația de fabricație.

(2) Pentru produsele medicinale veterinare importate din țări terțe, importatorul se asigură că produsele medicinale veterinare au fost fabricate în acord cu standarde care sunt cel puțin echivalente cu standardele de bună practică de fabricație stabilite în România și în Uniunea Europeană.

Art. 5. - (1) Fabricantul trebuie să se asigure că toate operațiunile de fabricație efectuate pentru un produs medicinal veterinar autorizat pentru comercializare sunt realizate în conformitate cu informațiile furnizate în dosarul de autorizare pentru comercializare, așa cum acesta a fost acceptat de către autoritățile competente.

(2) Fabricanții trebuie să își revizuiască în mod regulat metodele de fabricație și să le adapteze progresului științific și tehnic. În cazul în care este necesară o modificare a dosarului pentru obținerea autorizației de comercializare, solicitarea de modificare se înaintează Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar sau altor autorități competente, după caz.

CAPITOLUL II

Principii și linii directoare pentru buna practică de fabricație

A. Managementul calității

Art. 6. - (1) Fabricantul trebuie să stabilească și să implementeze un sistem eficient de asigurare a calității farmaceutice, ce implică participarea activă a managementului și personalului diferitelor departamente implicate și care are la bază conceptele referitoare la buna practică de fabricație, controlul calității și managementul riscului calității.

(2) Toate componentele sistemului de asigurare a calității trebuie să dispună de resurse adecvate, personal competent, spații, echipamente, facilități corespunzătoare și suficiente, iar eficacitatea sa trebuie monitorizată.

(3) Posesorul unei autorizații de fabricație și certificat privind conformitatea cu buna practică de fabricație trebuie să fabrice produse medicinale veterinare care să corespundă scopului pentru care au fost concepute și să nu expună animalele sau oamenii la niciun risc datorat siguranței, calității sau eficacității necorespunzătoare.

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

B. Personalul

Art. 7. - (1) Pentru fiecare spațiu de fabricație, fabricantul trebuie să aibă la dispoziția sa personal competent și calificat corespunzător și suficient ca număr pentru a putea realiza obiectivele asigurării calității farmaceutice.

(2) Responsabilitățile personalului managerial și ale celui de supraveghere, incluzând persoanele calificate, responsabile pentru implementarea și funcționarea bunei practici de fabricație trebuie să fie definite în fișa postului. Relațiile lor ierarhice trebuie să fie prevăzute în organigrama unității. Organigramele și fișele postului trebuie să fie aprobate în concordanță cu procedurile interne ale fabricantului.

(3) Personalul trebuie să efectueze o instruire inițială și continuă, care să cuprindă aspecte teoretice și practice ale conceptului de asigurare a calității și a bunei practici de fabricație.

(4) În conformitate cu activitățile desfășurate trebuie să fie stabilite și implementate programe de igienă ale spațiilor și echipamentelor de fabricație, precum și proceduri referitoare la sănătatea, igiena și echipamentul personalului. Aceste programe și proceduri trebuie să fie respectate.

(5) Personalul-cheie al unității de fabricație include șeful producției, șeful controlului calității și persoana calificată.

(6) Responsabilitățile principale ale persoanei calificate sunt:

a) să certifice într-un registru sau document echivalent că fiecare serie de produs a fost fabricată în acord cu Ghidul european de bună practică de fabricație și cu autorizația de comercializare;

b) să se asigure că, pentru produsele medicinale veterinare fabricate în România sau Uniunea Europeană, fiecare serie a fost fabricată și testată în conformitate cu legislația specifică în vigoare și cu autorizația de comercializare;

c) să se asigure că, pentru produsele medicinale veterinare fabricate în afara României sau în afara Uniunii Europene, fiecare serie importată a fost supusă, în țara importatoare, testării prevăzute la art. 97 alin. (7) din Regulamentul (UE) 2019/6;

d) să se asigure că toate activitățile în legătură cu fabricația și testarea produselor medicinale veterinare au fost efectuate în acord cu prezenta normă sanitară veterinară și cu Ghidul european de bună practică de fabricație;

e) să se asigure că toate activitățile de fabricație și de testare respectă prevederile autorizației de fabricație;

f) să se asigure că toate procesele de fabricație și de testare sunt validate;

g) să se asigure că personalul implicat în fabricație, testare și depozitare este instruit și calificat corespunzător;

h) să se asigure că a fost evaluat impactul oricărei schimbări asupra fabricației sau testării produsului și s-au încheiat orice verificări și testări suplimentare;

i) să se asigure că programul de autoinspecții este funcțional și actual;

j) să se asigure că datele de testare de la controlul calității produsului finit sunt conforme cu specificația produsului finit, descrisă în dosarul pentru autorizația de comercializare;

k) ține evidența rezultatelor studiilor de monitorizare continuă a stabilității;

l) evaluează dosarele seriilor de produse medicinale veterinare fabricate, aprobă eliberarea și ține evidența acestora;

m) coordonează investigațiile în cazul deviațiilor și al rezultatelor în afara specificațiilor;

n) coordonează retragerile și rezolvarea reclamațiilor.

(7) Responsabilitățile persoanei calificate pot fi delegate, dar numai unei/unor alte persoane calificate.

C. Spații și echipamente

Art. 8. - (1) Spațiile și echipamentele de fabricație trebuie să fie amplasate, proiectate, construite, adaptate și menținute potrivit operațiunilor cărora le sunt destinate.

(2) Amplasarea, proiectarea și funcționarea acestora trebuie să vizeze reducerea la minimum a riscului de erori și să permită curățarea eficientă și menținerea în stare de funcționare, pentru a evita contaminarea, contaminarea încrucișată și, în general, orice efect nedorit asupra calității produsului.

(3) Spațiile și echipamentele destinate utilizării în operațiunile de fabricație critice pentru calitatea produselor trebuie să fie corespunzătoare.

D. Documentație

Art. 9. - (1) Fabricantul trebuie să aibă un sistem de documentare bazat pe specificații, formule de fabricație și instrucțiuni de procesare și ambalare, proceduri și înregistrări care cuprind diferitele operațiuni de fabricație pe care acesta le aplică; documentele trebuie să fie clare, fără erori și ținute la zi. Procedurile prestabilite pentru operațiunile generale de fabricație și condițiile trebuie să fie disponibile împreună cu documentele specifice pentru fabricarea fiecărei serii; acest set de documente trebuie să facă posibilă trasabilitatea

fiecărei serii; documentația seriei trebuie să fie păstrată pentru cel puțin un an de la data expirării lotului la care se referă sau cel puțin 5 ani după certificarea prevăzută la art. 97 alin. (6) din Regulamentul (UE) 2019/6.

(2) În cazul în care în locul documentelor scrise se utilizează sisteme electronice, fotografice sau alte sisteme de procesare a datelor, fabricantul trebuie mai întâi să valideze aceste sisteme, demonstrând că datele vor fi păstrate în mod corespunzător pe tot parcursul perioadei de păstrare anticipate; datele păstrate de aceste sisteme trebuie puse cu ușurință la dispoziția Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor, în formă lizibilă, și furnizate acesteia la cerere. Datele stocate electronic trebuie să fie protejate împotriva pierderii sau deteriorării acestora prin duplicare sau arhivare și transfer într-un alt sistem de păstrare.

E. Fabricația

Art. 10. - (1) Operațiunile de fabricație trebuie să se efectueze conform unor proceduri clar definite și trebuie să fie conforme cu principiile de bună practică de fabricație în vederea obținerii de produse sigure și eficiente care sunt în acord cu autorizația de fabricație și de comercializare.

(2) În timpul procesului de fabricație trebuie să existe resurse adecvate și suficiente pentru controalele pe flux.

(3) Pentru evitarea contaminării încrucișate și a combinațiilor nedorite trebuie să se aplice măsuri tehnice și/sau organizatorice corespunzătoare.

(4) Orice produs nou fabricat sau orice modificare importantă a procesului de fabricație trebuie să fie validată. Etapele critice ale procesului de fabricație trebuie să fie revalidate permanent.

(5) Orice deviație de la instrucțiuni sau proceduri trebuie evitată, pe cât posibil.

(6) Orice deviație de la randamentul scontat trebuie înregistrată și investigată.

(7) Fabricantul trebuie să informeze deținătorul autorizației de comercializare cu privire la orice problemă legată de operațiunile de fabricație care ar putea conduce la întârzieri în aprovizionarea pieței. Această informare trebuie să se facă în cel mai scurt timp, pentru a permite deținătorului autorizației de comercializare să transmită informațiile privind problemele de aprovizionare a pieței către autoritățile competente relevante.

F. Controlul calității

Art. 11. - (1) Fabricantul trebuie să dispună de un departament de control al calității. Acest departament trebuie să fie plasat sub autoritatea unei persoane care are calificarea necesară și trebuie să fie independent de celelalte departamente.

(2) Controlul calității presupune prelevarea probelor, redactarea specificațiilor, testarea, organizarea, documentarea, precum și respectarea procedurilor de eliberare a seriilor de produse medicinale veterinare fabricate, care confirmă că au fost efectuate toate testele necesare și relevante, iar calitatea lor a fost declarată corespunzătoare.

(3) Departamentul de control al calității nu se limitează doar 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.

(4) Departamentul de control al calității trebuie să aibă la dispoziție unul sau mai multe laboratoare de control al calității, cu personal corespunzător și echipat adecvat pentru efectuarea examinării și testării necesare a materiilor prime, a materialelor de ambalare și a celor intermediare și pentru produsul finit. Utilizarea unor laboratoare externe se realizează în conformitate cu prevederile art. 12 al prezentei norme sanitare veterinare, numai după ce aceste laboratoare sunt certificate pentru buna practică de fabricație a produselor medicinale.

(5) Departamentul de control al 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 ale materialelor și produselor, etichetarea corectă a recipientelor cu materiale și produse, monitorizarea stabilității produselor, participarea la investigarea deviațiilor și a defectelor de calitate ale produselor.

(6) În timpul controlului produselor finite, înainte de eliberarea acestora pentru distribuție, sistemul de control al calității trebuie să ia în considerare, în plus față de rezultatele analitice, informații esențiale, cum ar fi: condițiile de producție, rezultatele controalelor interfazice, examinarea documentelor de fabricație și conformitatea produselor cu specificațiile acestora, inclusiv cu ale ambalajului final.

(7) Din fiecare serie de produse finite trebuie să fie păstrate probe pentru o perioadă de cel puțin un an de la data expirării acestora. 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, cu excepția situației în care autoritatea competentă solicită o perioadă de păstrare mai lungă. 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. Toate aceste probe trebuie să fie puse la dispoziția autorităților competente la solicitarea acestora.

(8) Pentru unele produse medicinale veterinare fabricate individual sau în cantități mici sau atunci când stocarea lor prezintă probleme speciale, pot fi impuse alte prelevări de probe și condiții de păstrare, de comun acord cu Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor.

G. Derularea activităților externalizate

Art. 12. - (1) Orice operațiune de fabricare sau operațiune legată de fabricație care este efectuată în baza unui contract trebuie să fie subiectul unui contract scris între furnizorul și beneficiarul contractului.

(2) Contractul trebuie să definească clar responsabilitățile fiecărei părți și în special respectarea bunei practici de fabricație de către beneficiar și maniera în

care persoanele calificate își asumă responsabilitatea pentru livrarea fiecărei serii.

(3) Beneficiarul de contract nu trebuie să subcontracteze ulterior niciuna dintre activitățile încredințate lui de către furnizorul de contract, fără un acord scris aprobat de către furnizor.

(4) Beneficiarul de contract trebuie să respecte principiile și liniile directoare ale bunei practici de fabricație prevăzute în prezenta normă sanitară veterinară, precum și prevederile Ghidului european de bună practică de fabricație.

(5) Beneficiarul de contract trebuie să se supună inspecțiilor efectuate de către Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor sau, în cazul beneficiarilor de contract din alte state membre, inspecțiilor efectuate de către autoritatea competentă din statul membru respectiv, în conformitate cu prevederile art. 123 din Regulamentul (UE) 2019/6.

H. Reclamațiile, defectele de calitate și retragerea produselor

Art. 13. - (1) Fabricantul trebuie să implementeze un sistem pentru înregistrarea și revizuirea reclamațiilor și un sistem eficient pentru retragerea imediată a produselor medicinale veterinare din rețeaua de distribuție. Toate reclamațiile referitoare la un defect de calitate trebuie să fie înregistrate și investigate de către fabricant.

(2) Retragerea produselor medicinale veterinare cu defecte de calitate se efectuează în conformitate cu prevederile art. 134 din Regulamentul (UE) 2019/6, din lanțul de distribuție și de la utilizatori, respectiv din depozitele farmaceutice veterinare, farmaciile veterinare, punctele farmaceutice veterinare, unitățile în care se desfășoară activități de asistență medical-veterinară și exploatațiile comerciale de animale, după caz.

(3) Produsele returnate de pe piață, care au ieșit de sub controlul fabricantului, trebuie distruse dacă nu dovedesc calitatea satisfăcătoare; 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 control al calității din cadrul unității de fabricație, 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 fost livrat din unitatea de fabricație. Orice acțiune efectuată trebuie corect înregistrată.

(4) Derularea procesului de retragere trebuie înregistrată și trebuie emis un raport final care să includă cantitățile de produse/serii distribuite și cele recuperate.

(5) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor și Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar trebuie să fie informate de către producător despre defectele de calitate ale produselor medicinale veterinare care ar putea determina retragerea voluntară sau restricționarea furnizării acestora. În măsura în care este posibil, se indică țara de destinație a produselor.

I. Autoinspecția

Art. 14. - (1) Fabricantul trebuie să efectueze autoinspecții repetate, ca parte a sistemului de asigurare a calității, pentru a monitoriza implementarea și respectarea bunei practici de fabricație și în scopul aplicării măsurilor corective ce se impun.

(2) Înregistrările acestor autoinspecții și ale acțiunilor corective trebuie să fie păstrate adecvat.

CAPITOLUL III

Supravegherea și controlul fabricanților de produse medicinale veterinare

Art. 15. - (1) Fabricanții de produse medicinale veterinare au obligația de a respecta prevederile legale în vigoare privind activitatea farmaceutică veterinară.

(2) Prin inspecții repetate atât anunțate, cât și neanunțate, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor verifică dacă sunt respectate cerințele legate de fabricația produselor medicinale veterinare.

(3) Activitatea de evaluare și de control al fabricanților de produse medicinale veterinare privind modul de aplicare și respectare a dispozițiilor prezentei norme sanitare veterinare și a Ghidului european de bună practică de fabricație este efectuată de către inspectorii desemnați din cadrul direcției de specialitate a Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor.

(4) La solicitarea Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor, la inspecțiile anunțate și neanunțate poate participa și un specialist din cadrul Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar.

(5) Inspectorii care efectuează evaluarea și controlul fabricanților trebuie să aibă, de preferat, același nivel de calificare ca persoana calificată, așa cum este prevăzut la art. 97 alin. (2) și (3) din Regulamentul (UE) 2019/6.

(6) Inspectorii prevăzuți la alin. (5) trebuie să cunoască legislația națională și europeană în vigoare în domeniul produselor medicinale veterinare, precum și sistemele naționale și europene de autorizare și control al produselor medicinale veterinare; aceștia trebuie să aibă o vechime de minimum 2 ani în domeniul autorizării și controlului produselor medicinale veterinare în cadrul acestor instituții.

(7) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor și Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar trebuie să aibă o procedură internă privind calificarea, instruirea și desemnarea inspectorilor menționați la alin. (5), în care trebuie să se țină cont de necesitățile de evaluare și control raportate la numărul și complexitatea fabricanților de produse medicinale veterinare din România.

Art. 16. - (1) Fabricanții de produse medicinale veterinare au obligația de a permite accesul inspectorilor în unitățile inspectate, pentru a-și exercita competențele specifice.

(2) Fabricanții de produse medicinale veterinare au obligația de a pune la dispoziția inspectorilor în timpul evaluării și controlului orice documente, date,

informații solicitate referitoare la obiectul inspecției sau alte documente prevăzute de legislația sanitară veterinară în vigoare.

(3) Fabricanții de produse medicinale veterinare au obligația de a permite inspectorilor efectuarea de fotografii sau înregistrări video ale spațiilor și echipamentelor, precum și de a permite deschiderea și examinarea oricărui recipient sau produs considerat relevant pentru inspecție.

(4) Dacă se constată că au fost fabricate sau comercializate produse medicinale veterinare contrafăcute, falsificate sau cu defecte de calitate, inspectorii pot dispune punerea sub sechestru sau confiscarea acestora în vederea denaturării; în funcție de gravitatea faptelor aceștia pot sesiza organele de urmărire penală.

(5) Dacă se constată că nu sunt respectate prevederile referitoare la buna practică de fabricație, inspectorii aplică, după caz, sancțiuni contravenționale în cazul săvârșirii unor fapte care constituie contravenții la cerințele sanitar-veterinare în domeniul farmaceutic veterinar.

(6) În situația în care nu este permis accesul în unitățile de fabricație/import produse medicinale veterinare, autorizate sau neautorizate sanitar-veterinar, inspectorii pot solicita sprijinul Ministerului Afacerilor Interne pentru aplicarea măsurilor legale în caz de risc iminent pentru sănătatea animalelor, sănătatea publică și protecția animalelor.