

## ANEXA 19

### ***PROBE DE REFERINȚĂ ȘI CONTRAPROBE***

#### ***1. Scop***

1.1 Prezenta anexă la ghidul de bună practică de fabricație pentru produse medicinale veterinare oferă îndrumări privind luarea și păstrarea probelor de referință de materii prime, materiale de ambalare sau produse finite și de contraprobe de produs finit.

1.2 Cerințe specifice pentru medicamentele pentru investigație clinică sunt prevăzute în Anexa 13 a ghidului.

#### ***2. Principiu***

2.1 Probele se păstrează în două scopuri: în primul rând, pentru a furniza o probă pentru testarea analitică și, în al doilea rând, pentru a furniza o mostră din produsul finit. Probele se pot încadra astfel în 2 categorii:

*Probă de referință:* o probă dintr-o serie de materie primă, material de ambalare sau produs finit, care este păstrată cu scopul de a fi analizată în cazul în care această necesitate apare în timpul perioadei de valabilitate a seriei respective. În cazul în care stabilitatea permite, trebuie păstrate probe de referință din etapele intermediare critice (de ex. cele care necesită testare analitică și eliberare) sau din produsul intermediar care este transportat în exterior, ieșind de sub controlul fabricantului.

*Contraprobă:* o probă constând într-o unitate complet ambalată dintr-o serie de produs finit. Este păstrată în scopuri de identificare. De exemplu, modul de prezentare, ambalare, etichetare, prospectul cu informații pentru pacient, numărul seriei, data de expirare dacă această necesitate apare în perioada de valabilitate a seriei respective. Pot exista circumstanțe excepționale, când această cerință poate fi îndeplinită fără păstrarea de probe duble, de exemplu atunci când cantități mici dintr-o serie sunt ambalate pentru piețe diferite sau când se fabrică produse medicinale foarte scumpe. Pentru produsele finite, în multe cazuri probele de referință și contraprobele vor fi prezentate în mod identic cu unitatea ambalată complet. În asemenea situații, probele de referință și contraprobele pot fi considerate a fi interschimbabile.

2.2 Este necesar ca fabricantul, importatorul sau locul de eliberare a seriei, așa cum se precizează în secțiunile 7 și 8, să păstreze probe de referință și/sau contraprobe din fiecare serie de produs finit și să păstreze o probă de referință dintr-o serie de materie primă (cu unele excepții – de văzut punctul 3.2 de mai jos) și/sau de produs intermediar. Fiecare loc de ambalare trebuie să păstreze probe de referință din fiecare

serie de materiale de ambalare primară și materiale de ambalare inscripționate. Materialele inscripționate care sunt disponibile ca parte componentă a contraprobei și/sau probei de referință a produsului finit pot fi acceptate.

2.3 Probele de referință și/sau contraprobele servesc ca înregistrare a seriei de produs finit sau materie primă și pot fi evaluate în cazul, de exemplu, al unei reclamații privind calitatea unei forme dozate, al unei probleme referitoare la conformitatea cu autorizația de comercializare, al unei probleme privind etichetarea/ambalarea sau al unui raport de farmacovigilență.

2.4 Înregistrări privind trasabilitatea probelor trebuie păstrate și puse la dispoziția autorității competente pentru verificare.

### ***3. Durata de păstrare***

3.1 Probele de referință și contraprobele din fiecare serie de produs finit trebuie păstrate cel puțin un an după data de expirare. Proba de referință trebuie păstrată în ambalajul său primar sau în ambalaj compus din același material ca recipientul primar în care produsul este pus pe piață.

3.2 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. 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.

### ***4. Cantitatea probelor de referință și a contraprobelor***

4.1 Probele de referință trebuie să fie în cantitate suficientă pentru a permite efectuarea, în cel puțin două ocazii, a controalelor analitice complete ale seriei, în conformitate cu dosarul de autorizare de comercializare. În cazul în care acest lucru este necesar, trebuie folosite ambalaje nedeschise atunci când se efectuează fiecare set de controale analitice. Orice excepție propusă de la aceasta trebuie justificată și agreată de autoritatea competentă.

4.2 Dacă este cazul, trebuie urmate cerințele naționale referitoare la mărimea probelor de referință și dacă este necesar, a contraprobelor.

4.3 Probele de referință trebuie să fie reprezentative pentru seria de materie primă, produs intermediar sau produs finit din care sunt luate. Alte probe pot fi luate, de asemenea, pentru a monitoriza cea mai dificilă parte a unui proces (de ex. începutul sau sfârșitul unui proces). În cazul în care o serie este ambalată în două sau mai multe operații de ambalare distincte, cel puțin o contraprobă trebuie luată din fiecare operație

de ambalare individuală. Orice excepție propusă de la aceasta trebuie justificată și agreată de autoritatea competentă.

4.4 Trebuie să se asigure că toate materialele și echipamentele analitice necesare sunt încă disponibile, sau pot fi ușor obținute, pentru a efectua toate testele din specificație un an după data de expirare a ultimei serii fabricate.

### **5. Condiții de depozitare**

5.1 Depozitarea probelor de referință ale produselor finite și ale substanțelor active trebuie făcută în acord cu Ghidul privind Declararea condițiilor de depozitare a medicamentelor și substanțelor active.

5.2 Condițiile de depozitare trebuie să fie în acord cu autorizația de comercializare (de ex. depozitare în frigider).

### **6. Acorduri scrise**

6.1 Atunci când deținătorul autorizației de comercializare nu este aceeași entitate legală cu locul responsabil de eliberarea seriei în cadrul SEE, responsabilitatea pentru luarea și păstrarea probelor de referință/contraprobelor trebuie definită într-un acord scris între cele două părți, în conformitate cu prevederile Capitolului 7 al Ghidului de bună practică de fabricație. Aceasta se aplică, de asemenea, atunci când orice activitate de fabricație sau eliberare a seriei se efectuează într-un alt loc față de cel care are întreaga responsabilitate a seriei pe piața din SEE, iar înțelegerile dintre diferitele locuri pentru luarea și păstrarea de probe de referință și contraprobe trebuie definite într-un acord scris.

6.2 Persoana calificată care certifică o serie în vederea comercializării trebuie să se asigure că toate probele de referință și contraprobele relevante sunt disponibile în orice moment. Când este necesar, prevederile pentru un astfel de acces trebuie definite într-un acord scris.

6.3 Atunci când mai mult de un loc de fabricație este implicat în fabricația produsului finit, existența acordurilor scrise este esențială pentru a controla luarea și localizarea probelor de referință și contraprobelor.

### **7. Probe de referință – aspecte generale**

7.1 Probele de referință sunt destinate analizelor și, deci, trebuie să fie în mod convenabil disponibile pentru un laborator cu metodologie validată. Pentru materiile prime folosite la fabricația produselor medicinale în SEE, acesta este locul original de fabricație a produsului finit. Pentru produsele finite fabricate în SEE, acesta este locul original de fabricație.

7.2 Pentru produsele finite fabricate de un fabricant dintr-o țară din afara SEE:

7.2.1 Atunci când există un acord de recunoaștere mutuală operațional, probele de referință pot fi luate și depozitate la locul de fabricație. Acest lucru trebuie inclus într-un acord scris (așa cum se face referire în secțiunea 6 de mai sus) între importator/locul de eliberare a seriei și fabricantul situat în afara SEE.

7.2.2 Atunci când nu există un acord de recunoaștere mutuală operațional, probele de referință de medicament finit trebuie luate și depozitate la un fabricant autorizat localizat în SEE. Aceste probe trebuie luate în conformitate cu un acord scris între toate părțile implicate. Probele trebuie, de preferat, să fie depozitate în locația unde s-a efectuat testarea importului.

7.2.3 Probe de referință pentru materii prime și materiale de ambalare trebuie păstrate la locul de fabricație original unde au fost folosite la fabricarea produsului medicinal.

## **8. *Contraprobe – aspecte generale***

8.1 O contraprobă trebuie să reprezinte o serie de produs finit așa cum este distribuită în SEE și poate fi necesar să fie examinată pentru a confirma caracteristici ne-tehnice privind conformitatea cu autorizația de comercializare sau cu legislația UE. În consecință, contraprobele trebuie în toate situațiile să se găsească în SEE. Este de preferat ca acestea să fie depozitate la locul unde persoana calificată care a certificat seria de produs finit este situată.

8.2 În acord cu punctul 8.1 de mai sus, atunci când există un acord de recunoaștere mutuală operațional și probele de referință sunt păstrate la un fabricant dintr-o țară din afara SEE (punctul 7.2.2 de mai sus), contraprobe separate trebuie păstrate în SEE.

8.3 Contraprobele trebuie depozitate în localurile unui fabricant autorizat pentru a fi ușor accesibile autorității competente.

8.4 Atunci când mai mult de un loc de fabricație din SEE este implicat în fabricația/importul/ambalarea/testarea/eliberarea seriei, responsabilitatea pentru luarea și depozitarea contraprobelor trebuie definită într-un acord scris între părțile implicate, în funcție de fiecare produs.

## **9. *Probe de referință și contraprobe pentru produsele importate/distribuite paralel***

9.1 Atunci când ambalajul secundar nu este deschis, numai materialul de ambalare folosit trebuie păstrat, deoarece riscul de amestecare a produselor nu există sau este foarte mic.

9.2 Atunci când ambalajul secundar este deschis, de exemplu pentru a înlocui cutia sau prospectul cu informații pentru pacient, trebuie luată o contraprobă de produs pentru fiecare operație de ambalare, deoarece există un risc de amestecare a produsului în timpul procesului respectiv. Este important să se poată identifica ușor responsabilul în cazul unei amestecări (fabricantul original sau ambalatorul importului paralel), deoarece acest lucru va influența extinderea oricărei retrageri ulterioare.

### ***10. Probe de referință și contraprobe în cazul închiderii fabricantului***

10.1 Atunci când un fabricant se închide și autorizația sa este returnată, revocată, sau când încetează să mai existe, este posibil ca multe serii neexpirate de produse medicinale fabricate de acel fabricant să rămână pe piață. Pentru ca aceste serii să rămână pe piață, fabricantul trebuie să aibă acorduri detaliate pentru transferul probelor de referință și al contraprobelor (și a documentației referitoare la buna practică de fabricație) către un loc de depozitare autorizat. Fabricantul trebuie să dovedească autorității competente că acordurile privind depozitarea sunt corespunzătoare și că probele pot, dacă este cazul, să fie ușor accesibile și analizate.

10.2 Dacă nu poate să facă toate acordurile necesare, fabricantul poate delega un alt fabricant. Deținătorul autorizației de comercializare este responsabil de această delegare și de furnizarea tuturor informațiilor necesare autorității competente. În plus, deținătorul autorizației de comercializare trebuie, în conexiune cu conformitatea acordurilor propuse pentru depozitarea probelor de referință și a contraprobelor, să se consulte cu autoritatea competentă din fiecare stat membru al UE în care orice serie încă neexpirată a fost pusă pe piață.

Aceste cerințe se aplică, de asemenea, și în eventualitatea închiderii unui fabricant localizat în afara SEE. În asemenea situații, importatorul are, în particular, responsabilitatea să se asigure că există acorduri corespunzătoare și că autoritățile competente sunt consultate.